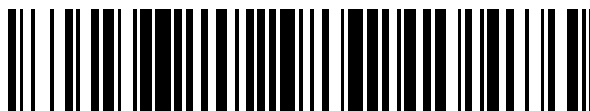


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 033**

51 Int. Cl.:

D01F 9/00 (2006.01)

D01D 5/40 (2006.01)

D01D 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2013 PCT/CZ2013/000063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13732807 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2847369**

54 Título: **Método de preparación de microfibras de polisacáridos, cubiertas para heridas que comprenden las microfibras obtenidas, método de fabricación de cubiertas para heridas**

30 Prioridad:

11.05.2012 CZ 20120306

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

08.11.2018

73 Titular/es:

**CONTIPRO A.S (100.0%)
Dolní Dobrouc 401
56102 Dolní Dobrouc, CZ**

72 Inventor/es:

**BURGERT, LADISLAV;
HRDINA, RADIM;
VELEBNY, VLADIMIR;
ABDEL-LATTIF, ABDEL MOHSEN;
SULAKOVA, ROMANA;
SOBOTKA, LUBOS;
BETAK, JIRI y
SMIRNOU, DZIANIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 689 033 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 preparación de microfibras de polisacáridos, cubiertas para heridas que comprenden las microfibras obtenidas, método de fabricación de cubiertas para heridas

Campo de la invención

- 5 Esta preparación se refiere a un método para preparar microfibras básicas de polisacáridos, cubiertas para heridas a base de las microfibras, y el método para su preparación.

Antecedentes de la invención

10 El tratamiento de las lesiones de la piel, o de heridas agudas o crónicas, es una parte muy importante de la medicina moderna. Esto se refiere también al incremento en la edad de la población que se está tratando mediante el empleo de más y más procedimientos modernos. La cicatrización de la piel es un proceso muy complicado que se estudia intensamente hoy en día. Aunque las etapas parciales del proceso de cicatrización son conocidas, el proceso complejo completo está aún sin descubrir. Actualmente se prefiere la cicatrización húmeda, basada en proporcionar humedad al apósito, y empleando el drenaje regulado del fluido tisular. También es nuevo el empleo de una bomba de vacío a baja presión. Durante los últimos 10 años, también se ha preparado el sistema basado en la utilización de propiedades biológicas y físicas del ácido hialurónico. Especialmente en combinación con una cantidad adecuada de un agente antimicrobiano, se asegura su acción en la localización de la cicatrización de la herida. Hasta la fecha, la experiencia con esta terapia ha sido positiva, y se han demostrado en muchos trabajos las propiedades beneficiosas antiadhesivas, hidrofílicas y de cicatrización del complejo hialuronano-yodo.

15 Las cubiertas para heridas se pueden mejorar además mediante la utilización de hilado de biopolímeros. Con el empleo de este método, se asegurará que una gran superficie entre en contacto con la superficie de la herida, haya un mejor contacto de las células que participan en la cicatrización con las sustancias activas unidas a las fibras, mejorando la estructura del apósito las propiedades de la matriz extracelular del tejido que está cicatrizando, y la correcta circulación del fluido tisular.

20 Las fibras básicas se pueden procesar en los denominados filamentos básicos o se pueden procesar con éxito en textiles sin tejer. Los textiles sin tejer normalmente presentan una capa continua de fibras básicas donde las fibras primarias se disponen al azar. Por el contrario, los textiles convencionales (preparados mediante tejido, tejido de punto, ganchillo), el textil sin tejer se basa en una red de estas fibras dispuestas al azar que pueden ser tanto cortas como largas. Esta capa que forma el textil sin tejer puede ser compacta y similar al papel, o se puede presentar una estructura porosa y "esponjosa". La capa gruesa (textil no tejido) normalmente es de 25 μm a varios centímetros. El peso de la capa es, por tanto, de aproximadamente 5 g/m^2 a 1 kg/m^2 . Las propiedades mecánicas (tejido sin tejer), tal como la resistencia al desgarrar, resistencia a la torsión, y similares, se proporcionan mediante la resistencia de las fibras primarias y también mediante las fuerzas adhesivas y fisicoquímicas entre las fibras individuales, que se entrecruzan al azar (Encyclopedia of Textiles, Fibers, and Nonwoven Fabrics, Encyclopedia Reprint Series, Ed. Martin Grayson, John Wiley and Hijos, Inc., 1984).

25 En cuanto a las propias fibras, se pueden clasificar como fibras convencionales, microfibras y nanofibras. Las microfibras se definen como las fibras con la resistencia por debajo de 1 decitex, es decir, el peso de una fibra de 1.000 m de longitud está por debajo de 0,1 g. Las nanofibras se caracterizan por su diámetro de unidades a cientos de nanómetros, debido a su naturaleza su resistencia en decitexes no se ha determinado. Los tejidos sin tejer se pueden preparar a partir de todas las clases de estas fibras. En cuanto a la naturaleza química de las fibras primarias, pueden ser tanto fibras naturales como sintéticas. Es obvio que un tejido sin tejer se puede preparar mediante el mezclado mecánico de varias fibras de distintas resistencias o naturaleza química. También es posible combinar un tejido convencional (textil tejido, tejido de punto, y similar) con un tejido sin tejer, es decir, se "aplica" una capa de tejido sin tejer sobre el tejido convencional. Estas combinaciones se emplean en los casos donde, por ejemplo, se demanda la mejora de las propiedades mecánicas del producto final, o se desea un material "multi-capas", o una combinación de polímeros, cuando interesa un producto final que tiene una función particular, por ejemplo, que estimule la cicatrización de heridas y similares. La razón para "mezclar" varios polímeros (fibras) puede ser también económica (una combinación de fibras caras y baratas), especialmente en el caso de los denominados textiles funcionales.

30 Curiosamente, en el pasado el término microfibras se relacionaba con las fibras sintéticas, especialmente poliéster, y poliamida. Las técnicas para producir fibras básicas a partir de la fusión de polímeros sintéticos se pueden encontrar, por ejemplo, en la publicación Nakajima T, Kajiwara K, McIntyre J E, 1994, *Advanced fibre Spinning Technology*, Woodhead Publishing.

35 Las microfibras o nanofibras se pueden preparar, en general, a partir de una disolución de polímero mediante varias técnicas. Probablemente la técnica más sofisticada es la denominada electrohilado, o hilado en un fuerte campo eléctrico (5 a 50 kV), en donde una disolución de polímeros (o una fusión, en el caso de polímeros sintéticos) se inyecta a través de una boquilla fina (aguja) en un campo electrostático, donde la boquilla y el colector se conectan a una fuente de tensión. La gota de polímero que fluye de la boquilla se extiende por este campo, y conduce a la producción de una nano- o microfibra, con un disolvente que se evapora al mismo tiempo. Podemos decir que el

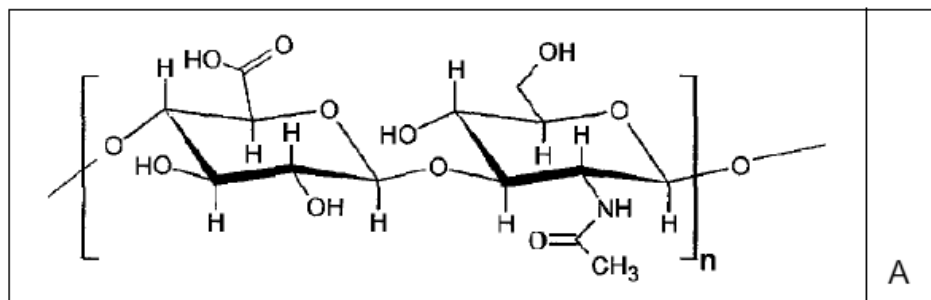
número de publicaciones que discuten el electrohilado aumenta exponencialmente durante este período (D. Li, Y. Xia. *Electrospinning of Nanofibres: Reinventing the Wheel?*. Advanced Materials. 2004, 16, 1151-1170).

5 Las microfibras a partir de los biopolímeros, en general, se pueden obtener mediante una potente acción mecánica o un material natural "bruto" de partida. Por ejemplo, la celulosa microfibrilada (MFC) se puede preparar mediante la técnica de microfluidificación a partir de la madera (la preparación de MFC se describe, por ejemplo, en J. Y. Zhu et al, Green Chem., 2011, 13, 1339).

10 Otro método para obtener las microfibras a partir de biopolímeros (alginato de sodio, almidón, queratina) se describe en las publicaciones de autores polacos (Dariusz Wawro a kol., Microfibrils from Natural Polymers', Fibres & Textiles in Eastern Europe, v. 10, N° 3/2002 (38), pp, 23-26, 2002), donde el principio se encuentra en el uso del baño de coagulación no estacionario. Existe el principio de que un flujo de una disolución polimérica proveniente de una boquilla se está conduciendo por un flujo, preferiblemente perpendicular, del baño de coagulación. Esto conduce a la fibrilación y a la formación de las microfibras. Sin embargo, existe la desventaja de que las fibras preparadas mediante este proceso sean muy cortas, según lo dicho en el documento su longitud máxima es de 800 μm , formando una pasta a penas procesable. Los mismos autores describen la preparación de microfibras de quitosán mediante el mismo método (Dariusz Wawro a kol, Fibres & Textiles in Eastern Europe (2006), 14(3), 97-101).

El uso del baño de coagulación no estacionario se describe en la Patente U.S. N° 5868973 (1999) 'Process and apparatus for producing fibres from cellulose derivatives'. Las microfibras preparadas son también muy cortas.

20 El ácido hialurónico (A) tiene una estructura química de un polielectrolito lineal compuesto de unidades que se alternan repetidamente de ácido β -(1,3)-D-glucorónico y β -(1,4)-N-acetil-D-glucosamina que se repiten continuamente y que crean grandes cadenas de $(-4\text{GlcUA}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-)_n$. Cada una de las unidades que se repite tiene un grupo carboxilo, cuatro grupos hidroxilo, y un grupo acetamida.



25 Los grupos hidroxilo primario y secundario son moderadamente ácidos, y se pueden ionizar mediante ionización alcalina, por ejemplo, mediante hidróxido de sodio, donde, sin embargo, el pK_a está por encima del valor de 14. Los grupos carboxilo pertenecen a un grupo de ácidos medios neutralizados por el álcali en sales, hialuronatos, por ejemplo, hialuronato sódico. La mezcla de una sal y de un ácido libre se refiere como hialuronano. Por ejemplo, el pK_a de la forma libre del ácido hialurónico en agua varía alrededor de 3,45, en NaCl 0,2M es 2,95 (L. Lapčík et al.: Chemické listy 85, 281-298, 1991). El ácido hialurónico se caracteriza mediante un peso molecular de 5×10^4 a 5×10^6 g mol^{-1} , dependiendo de la fuente a partir de la cual se haya obtenido. Este polisacárido es soluble en agua dentro del intervalo de pH completo, en forma de una sal. El ácido hialurónico es un biopolímero único destinado a aplicaciones terapéuticas aceptadas como un material superficial versátil que mejora la biocompatibilidad de los recursos. Se puede encontrar una reseña, por ejemplo, en la publicación (S. Dumitriu, *Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility*, Marcel Dekker Inc. 1998, ISBN 0824701275).

35 El ácido hialurónico, más específicamente hialuronano, tiene un efecto beneficioso sobre la cicatrización de heridas. Esto es debido a sus propiedades físicas, químicas, y biológicas. El polímero es un potente hidrófilo, asegurando por lo tanto, un buen transporte de un fluido tisular, y propiedades reológicas favorables en la localización de la herida que cicatriza, impide su secado, y previene simultáneamente la adhesión grave del vendaje a la herida. Las propiedades biológicas del hialuronano se asocian con su influencia sobre los procesos inflamatorios, la formación de nuevos tubos vasculares, la adhesión sobre los vasos linfáticos, y la estimulación de receptores celulares (receptores CD 44). Todos estos efectos mejoran la cicatrización de heridas y de imperfecciones cutáneas (Sobotka L. Smahelova A, Pastorova J, Kusalova M; *A case report of the treatment of diabetic foot ulcers using a sodium hyaluronate and iodine complex*.

Int J Low Extrem Wounds. 2007 Sep;6(3):143-7. Y Cutting KF.: *Wound healing through synergy of hyaluronan and iodine complex*. J Wound Care. 2011 Sep;20(9):424, 426, 428-30).

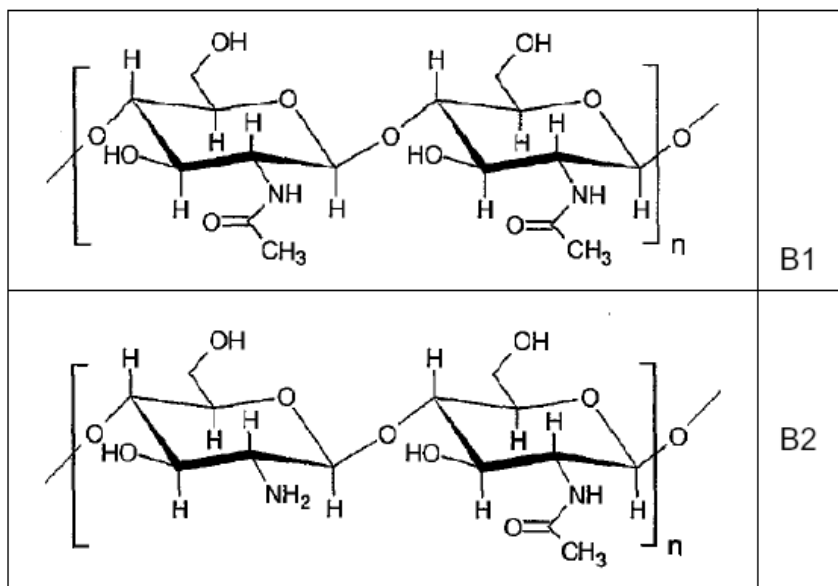
45 La quitina (B1) es el segundo polisacárido más común que se encuentra en la naturaleza. Consiste en unidades repetidas de β -(1,4)-N-acetil glucosamina. Es insoluble en agua, soluble en disolventes orgánicos, tales como hexafluoro isopropanol, hexafluoro acetona, alcoholes clorados conjugados con disoluciones acuosas de ácidos

minerales, y *N,N*-dimetilacetamida que contienen 5% de sales de litio (M.N.V. Ravi Kumar, *Reactive and Functional Polymers* 46 (2000) 1-27).

5 El chitosán (B2) es una forma de quitina, donde al menos el 50% de las unidades de β -(1,4)-*N*-acetil glucosamina están desacetiladas. Sus propiedades están influidas por el grado de desacetilación (proporción de unidades acetiladas y desacetiladas). Este polisacárido catiónico es soluble en agua a niveles de pH ácidos inferiores al pKa de chitosán (pKa 6,5). La quitina y el chitosán se obtienen de manera comercial a partir de caparzones marinos (langostas, bogavantes, cangrejos), o mediante extracción de las paredes celulares de determinados hongos.

10 Ambos de estos polisacáridos tienen un amplio uso industrial, por ejemplo, en tratamientos de aguas, en cosméticos como un aditivo para jabones y champús, o en medicina para la preparación de vendajes destinados a asegurar la hidratación de la herida en la denominada cicatrización húmeda (Dai T, Tanaka M, Huang YY, Hamblin MR: *Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011, Julio; 9(7):857-79). La quitina y el chitosán se emplean también para la producción de sustitos cutáneos (Tseng HJ, Tsou TL, Wang HJ, Hsu SH.: *Characterization of chitosan-gelatin scaffolds for dermal tissue engineering*. J Tissue Eng Regen Med. 2011, Octubre 28. doi: 10.1002).

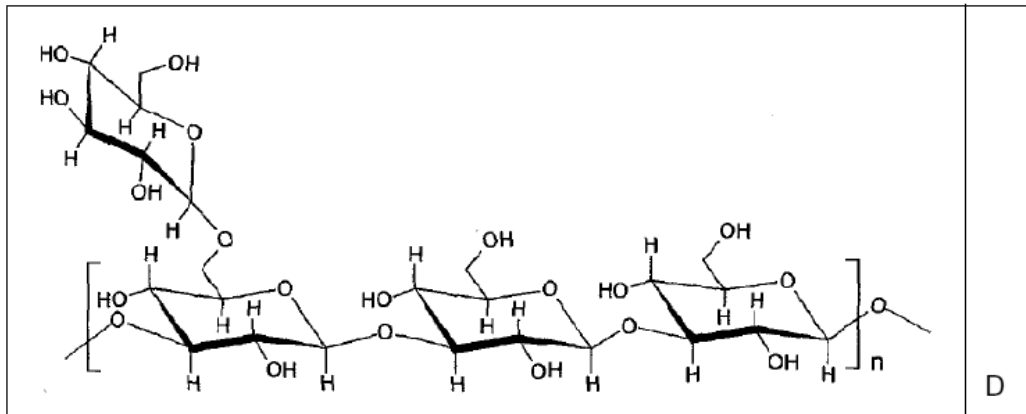
15 Dichos polisacáridos tienen efectos de secuestro sustanciales (son capaces de unirse a iones metálicos). El chitosán es renovable y biodegradable, y al mismo tiempo tienen también efecto antibacteriano (N. Liu et al., *Carbohydrate Polymers* 2004: 64; 60-65). Sus sales con ácidos orgánicos (lactato, acetato, glicolato, succinato) y minerales (clorhidrato) son solubles en agua, y al mismo tiempo tienen efecto hemostático, que puede relacionarse también con la capacidad de unirse a moléculas hemocoagulativas.



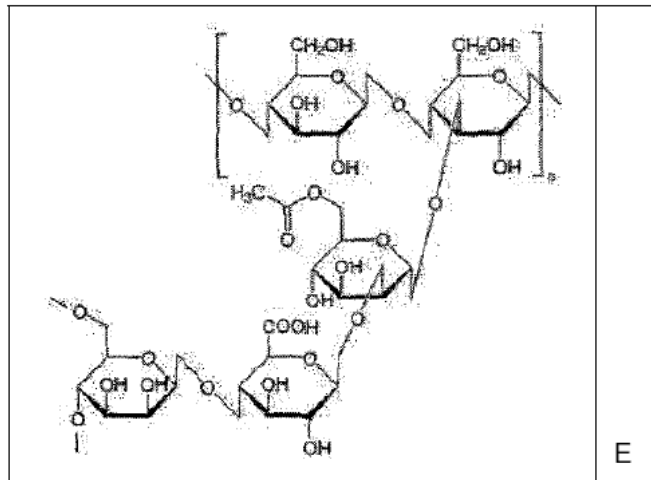
20 El complejo quitina/chitosán-glucano se obtiene a partir del micelio de determinadas especies de hongos (*Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Schizophyllum commune*). Es una mezcla de quitina/chitosán y β -(1,3)-D-glucano que se unen con un enlace glucosídico. La proporción de peso de quitina/chitosán y glucano es de 0,001:99,99 a 99,99:0,01. Este polisacárido puede estar en forma de sal – lactato, glicolato, acetato, succinato, clorhidrato aceptable farmacológicamente.

25 El complejo de quitina/chitosán-glucano puede tener un efecto beneficioso en la cicatrización debido a un efecto inmuno-modulador del glucano. Además, puede atrapar la humedad en el área afectada y por lo tanto, asegurar la denominada cicatrización húmeda.

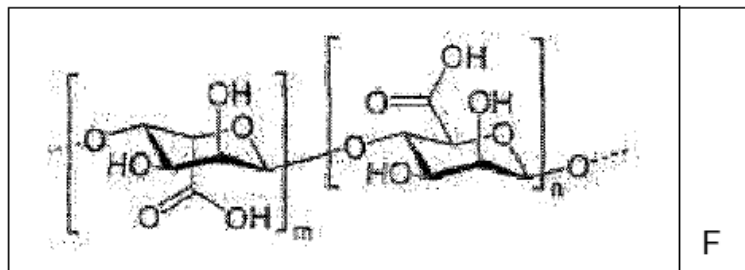
30 El esquizofilano (D) es un polisacárido extracelular producido por el hongo *Schizophyllum commune* ATCC 38548. Este polisacárido neutro consiste en la cadena de unidades de β -(1,3)-D-glucopiranosas, en la que β -(1,6)-D-glucopiranosas se unen a cada tercera unidad de β -(1,3)-D-glucopiranosas, y la molécula forma una triple hélice. Su peso molecular varía dentro del intervalo de $6-12 \times 10^6$ g/mol¹. En dimetilsulfóxido, a temperaturas por encima de 120°C o de un pH por encima de 12, ocurre la rotura de la triple hélice y a continuación la molécula se forma mediante cadenas sencillas, que conducen a una disminución del peso molecular por 1/3 (U. Rau, *Methods in Biotechnology*, 1999, Volumen 10, 43-55, DOI: 10.1007/978-1-59259-261-6_4). Este polisacárido se degrada en el cuerpo de un mamífero, y tiene muchos efectos reparadores e inmunomoduladores (Wakshull, *Immunopharmacology* 41 (1999) 89-107).



El xantano (E) es una polisacárido soluble en agua producido por la bacteria *Xanthomonas campestris*, y frecuentemente se emplea como un aditivo alimentario (Davidson, Robert L. (1980). *Handbook of Water-soluble Gums and Resins*, McGraw Hill. ISBN 0070154716).

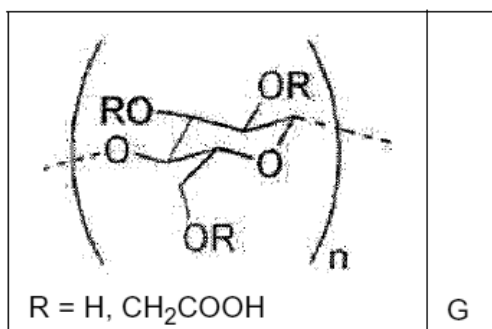


5 El alginato (F), o el ácido alginico, es también un polisacárido aniónico soluble en agua que absorbe fuertemente la humedad. La producción del mismo se puede encontrar en (Remminghorst y Rehm (2009). "Microbial Production of Alginate: Biosynthesis and Applications". *Microbial Production of Biopolymers and Polymer Precursors*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-36-3). Debido a su capacidad para atrapar el agua en la localización de una herida, el alginato se utiliza ampliamente en los casos en los que se necesita de la hidratación de la herida y de asegurar la descomposición y disolución gradual de tejidos necróticos. A menudo se combina con agentes antimicrobianos.



15 La oxixelulosa es un derivado de celulosa donde una parte de los grupos -CH₂-OH se oxidan en grupos -COOH. La solubilidad en agua de la oxixelulosa depende del contenido de grupos carboxilo. La solubilidad de casi el 100% se alcanza cuando el contenido de los grupos -COOH está por encima del 20%. Los efectos hemostáticos deseados se alcanzan dentro del intervalo de 16 a 19% de COOH.

La carboximetilcelulosa (G) es un derivado sintético de celulosa, y es un polisacárido aniónico, a menudo se emplea en forma de una sal de sodio que es soluble en agua. También es un aditivo alimentario (Carboximetilcelulosa de sodio (Goma de celulosa). *Codex Alimentarius*, 2009).



5 Muchos biopolímeros tienen la desventaja de no ser fusibles (su punto de fusión está por encima de su temperatura de descomposición). Para el hilado, especialmente para el propósito de producir textiles no tejidos, no es posible emplear tecnologías progresivas de producción de fibras, tal como “spunbond” (es decir, aplicación directa de una fibra formada por fusión mediante una boquilla en una correa sin fin donde se forma una red de capa –la base del textil no tejido), o “meltblown” (es decir, el polímero fundido que abandona la boquilla es atrapado por un flujo de aire caliente, el cual ayuda a formar un tipo de fibra característica como base de un textil no tejido).

10 Como los polisacáridos no fluyen, para preparar las fibras se emplea el método denominado hilado en húmedo. Un polisacárido disuelto en un disolvente adecuado se extruye a través de varios tipos de boquillas (boquilla circular o de ranura, o con una boquilla con varios perfiles – radial, triangular, esférico, y similares) directamente en un no disolvente (baño de precipitación), donde se forma una fibra o una película. La descripción del método del hilado en húmedo se puede encontrar, por ejemplo, en T.P. Nevell, S.H. Zeronian: *Cellulose Chemistry and its Applications*. John Wiley e Hijos 1985, p. 455 – 479. Or: J.E. McIntyre: *The Chemistry of Fibres*. Edward Arnold, Londres 1971, p.15.

20 El método del hilado en húmedo se puede modificar en el denominado hilado en húmedo-seco. Se emplea, por ejemplo, para el hilado de determinados tipos de poliamidas aromáticas o fibras a partir de celulosa regenerada Tencell, tipo Lyocell, y similares. El principio del hilado en húmedo-seco consiste en que un flujo de una disolución de polímeros que abandona la boquilla pasa a través de un espacio de aire antes de entrar en un baño de precipitación, este espacio tiene una longitud de unos pocos milímetros a unos pocos centímetros (esta técnica se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2000/063470, DE 10331342, JP 2008208480). La técnica del hilado húmedo-seco se ha empleado originalmente para el hilado del hialuronano en el documento (Burgert L., et al., *Hyaluronová vlákna, způsob jejich přípravy a použití*, PV 2010-1001).

25 Se conocen métodos para el hilado de ácido hialurónico en una fibra, por ejemplo, A. Rupprecht (Acta Chem. Scand., B33, N° 10, 1979) hilado de sal de potasio de ácido hialurónico en 75 – 80% de etanol que comprende KCl 0,1 M, enrolló las fibras en un disco, para que las fibras aglutinadas mediante secado en una película que comprende un ácido hialurónico “orientado espacialmente”. Esta manera de hilado naturalmente no condujo a fibras procesables en la industria textil.

35 Además, E.D.T. Atkins et al. (*Biochem. J.* 128, 1255-1263, 1972) preparó fibras modelo a partir de ácido hialurónico y de hialuronato de sodio de tal modo que primero preparó una película que cortó en tiras delgadas. Para estos cortes de “fibras modelo” a partir de las películas (y extraídas) con el empleo del análisis estructural de rayos X determinaron una modificación cristalina, que incluye las dimensiones de una célula cristalina elemental. Encontraron que la célula elemental de una fibra de hialuronato de sodio no extraída era un sistema cristalino hexagonal y las macromoléculas se dispusieron de manera antiparalela suponiendo que se formaban enlaces de hidrógeno entre los grupos amida de glucosamida acetilada. Dimensión base: a = 1,17 nm (o 2,02 nm). Diámetro aproximado de la macromolécula 0,673 nm. Dimensión c de la célula elemental (a lo largo del eje de la fibra) era de 2,85 nm.

40 También encontraron que acondicionando las fibras basadas en hialuronato de sodio a 60°C y a una humedad relativa del 75% se conducía a la formación de un nuevo entramado cristalino hexagonal, a = 1,87 nm, manteniendo c = 2,85 nm. El cambio del tipo de entramado (con mantenimiento de la modificación cristalina) también es conocido en casos de otras fibras –polímeros- por ejemplo, la celulosa en la fibra de algodón.

45 El mismo autor determinó el sistema cristalino monoclinico con la dimensión celular elemental de a = 1,96 nm (pero no se definió completamente) en las fibras preparadas a partir de ácido hialurónico (forma ácida).

El documento WO 2009/050389 describe la preparación de un hilo con el uso del método de hilado en húmedo, donde este hilo comprende ácido hialurónico en forma de ácido, ácido acético, y es parcialmente soluble en agua. La

5 preparación de una fibra consiste en las siguientes etapas: a) preparación de una disolución acuosa de ácido hialurónico, o una sal del mismo, preferiblemente sal de sodio, donde la concentración de ácido hialurónico es mayor de 0,8%, preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2% en peso; b) extrusión de la disolución a través de una boquilla en un baño de hilado; c) formación de la fibra en el baño, que consiste en ácido acético y agua, donde la
 10 concentración de ácido acético es superior al 80%, preferiblemente superior al 90%, lo más preferiblemente al 99%. El hilo obtenido tiene un diámetro superior a 100 µm. Los autores de este documento declaran que las fibras preparadas mediante su procedimiento se pueden emplear para ambos textiles tejidos y no tejidos. De hecho, debido a su poca resistencia (según el ejemplo comparativo 10, el desgarró ocurre en la presión de 67 MPa), las fibras no son aplicables para la preparación de tela tejida o tejidos de punto, por lo que sólo son aplicables para la
 15 preparación de textiles no tejidos. Las resistencias de las fibras textiles producidas de una manera convencional varían dentro de los siguientes intervalos: fibras de celulosa 1,8 a 2,7 cN.dtex⁻¹; fibras sintéticas por encima de 4 cN.dtex⁻¹; coeficiente de variación hasta 10%. La resistencia del bucle (nudo) de la fibra deber ser el 80% de la resistencia de la fibra sin deformación. Esto se aplica especialmente al tejido, punto, y al encaje de bolillos. Para los textiles no tejidos, la resistencia del nudo de la fibra no es esencial.

15 El documento PV 2010-1001 anteriormente mencionado describe la preparación de fibras que comprenden el ácido hialurónico caracterizado por que la fibra consiste en ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, en donde la fibra puede comprender opcionalmente sales metálicas que se originan a partir del proceso de producción, que tienen un peso molecular de macromoléculas dentro del intervalo de 100 kDa a 3 MDa. Las fibras preparadas se caracterizan por que el diámetro de la fibra (monofilamento, fibra
 20 primaria) es de 4 µm a 1 mm, el peso y longitud de 0,1 a 30 g/1000 m (0,1 a 30 tex), resistencia extensible de 0,5 a 3 cN.dtex⁻¹, y la resistencia del nudo del 20 al 80% de la resistencia extensible. La disolución se caracteriza también por que la preparación de seda comprende de 2 a 50 fibras primarias. Por lo tanto, se refiere a las fibras con propiedades útiles para la producción de textiles tejidos y no tejidos.

25 La producción de fibras de quitina a través del método de hilado en húmedo a partir de la disolución de quitina se describe, por ejemplo, en la Patente U.S. 1029727 (1977), donde el chitosán se disuelve en ácido tricloroacético, y las fibras de alta resistencia se preparan mediante el método de hilado en húmedo.

El documento Japonés (OPI) N° 127500/1978 describe un método similar que difiere sólo en que la quitina se disuelve en ácido dicloroacético. La fibra preparada tiene una resistencia inferior que cuando se emplea el método que usa ácido tricloroacético.

30 La Patente U.S. 3.988.411 (1976) usa alcohol hexafluoro isopropílico o hexafluoro acetona sesquihidrato para disolver quitina. La acetona se usa como el baño de coagulación.

La Patente U.S. 4.029.727 (1977) emplea mezclas de ácido tricloroacético o ácido dicloroacético, hidrato de cloral, hidrocarburo halogenado (por ejemplo, CCl₄) para disolver quitina. La acetona se usa como el baño de coagulación, después las fibras se neutralizan con álcalis, se lavan con 2-propanol, y se secan.

35 La Patente U.S. 4.431.601 (1984) emplea mezclas de ácido tricloroacético, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, CCl₄) para disolver quitina. La acetona se usa como el primer baño de coagulación, y el metanol se usa como el segundo baño de coagulación. Las fibras producidas son útiles como suturas quirúrgicas. La Patente U.S. 4.932.404 (1990) describe un método muy similar.

40 La Patente U.S. 4.857.403 describe la preparación de fibras resistentes de "quitina acetato/formiato" y "chitosán acetato/formiato". De hecho, esto se refiere a un método donde los derivados de quitina y chitosán se preparan primero (mediante *O*-acilación y *N*-acilación), y después se hilan mediante un método convencional. El problema de esta patente es que el procedimiento con chitosán comprende disolver chitosán (40 g) en ácido fórmico, después se añade el ácido acético helado, y anhídrido (500 ml). La mezcla se agita durante 12 horas a 0°C. En estas condiciones dadas, la tasa de acetilación de los grupos amida de chitosán, y por lo tanto, la conversión de chitosán a
 45 quitina, es cuestionable. Los derivados *N*-acetil y *O*-acilquitina y chitosán se llaman acetatos en la presente memoria. Otro problema, naturalmente, es que el grupo amina se protona mediante el tratamiento ácido para proporcionar las sales respectivas ($-NH_2 + CH_3COOH \rightarrow \square-NH_3^+ \cdot OOCCH_3$). Al final, las fibras resultantes son derivados de quitina y chitosán *O*-acilados y *N*-acilados. La siguiente Patente U.S. 4.861.527 (1989) trata de resolver este problema referente al chitosán en el que las fibras preparadas mediante los métodos de la patente anterior están inmersos en una disolución acuosa concentrada de NaOH (50-70% en peso de NaOH). Esto induce a la *O*-desacetilación y *N*-desacetilación, y también a la desaparición de los grupos amida y a la re-creación de grupos
 50 $-NH_2$. Sin embargo, el problema es que el chitosán en su forma neutra (grupos amina no protonados) no tiene efectos hemostáticos y antimicrobianos. Por supuesto, esto tienen un fuerte efecto quelante.

55 La preparación de fibras de chitosán mediante el método de hilado en húmedo a partir de la disolución de chitosán se describe, por ejemplo, en el documento (OPI) N° 112937/1981, donde el chitosán se disuelve en agua en condiciones ácidas, la disolución se filtra y se hila en el baño de coagulación que comprende tensioactivos aniónicos.

El documento (OPI) N° 116418/1984 describe la disolución del chitosán en agua acidificada con ácido dicloroacético. Además, este documento describe la quelación de iones metálicos mediante fibras preparadas.

5 La Patente U.S. 4.464.321 (1984) describe un método de preparación de fibras huecas de chitosán diseñadas por ultrafiltración, donde una disolución de chitosán ácida se hila en un baño de coagulación alcalino que comprende un plastificador (glicerina). El dato interesante en este método es que el flujo que abandona la boquilla (diseñada para formar fibras huecas) pasa a través de una atmósfera de amonio antes de su entrada en el baño de coagulación. Por lo tanto, se refiere a un método de hilado húmedo-seco.

10 El documento (OPI) N° 106901/1988 describe un método, donde el chitosán se disuelve a 40°C en agua acidificada mediante ácido acético, y por tanto, se prepara la disolución que contienen 3% de chitosán y 0,5% de ácido acético. La disolución se hila a 30°C en el baño de coagulación que comprende NaOH 1% acuoso. Las fibras formadas se lavan y se secan. El peso y resistencia de la fibra es 2,44 g/denier, elongación hasta la rotura 10,8%, y resistencia del nudo 1,77 SG/denier.

En la publicación (Shigehiro Hirano a kol., Carbohydrate Polymers 38 (1999) 293-298) se describe la preparación de fibras básicas de chitosán, que además se plastifican mediante etilenglicol.

15 El problema esencial del chitosán puro consiste en que, según nuestras experiencias, estas fibras tienen poca resistencia y son frágiles. Otro problema es que el chitosán en disoluciones acuosas ácidas se hilan lógicamente en una disolución alcalina, por consiguiente el chitosán no protona los grupos amino y, por lo tanto, pierde su efecto hemostático y antibacteriano (Fouda, M.M.G. et al., *Use of dressing*. International Journal of Diabetes Mellitus. 2009, 1, 61-64).

20 Podemos concluir que las cubiertas para heridas basadas en microfibras básicas a partir de ácido hialurónico y/o hialuronano, con las fibras lo suficientemente largas (mayor de 800 µm) como para preparar textiles no tejidos resistentes con una superficie muy baja (por debajo de 5 g/m²), algodón hidrófilo, tampones, o material utilizable para el hilado, no se han descubierto hasta la fecha. Si una boquilla de hilado y un aparato de trasvase (y rizador) se disponen de la manera adecuada, sería posible procesar la formación de microfibras básicas en filamentos básicos.

25 Podemos concluir también que no se conoce ninguna cubierta para heridas que se base en microfibras básicas mayores de 800 µm producidas a partir de esquizofilano, quitina, complejo quitina/chitosán-glucano, mezcla interna de quitina y chitosán, o sal de chitosán soluble en agua, incluso si consideramos el hecho de que existen fibras de quitina y también de chitosán y no es posible distinguir exactamente entre quitina y chitosán. En la presente memoria, la mezcla interna se entiende como que las moléculas de quitina y chitosán individuales están "entrelazadas" mutuamente.

30

Dicho inconveniente es eliminado por la presente invención.

35 El documento US 4.205.025 divulga un proceso para producir fibras de polisacárido mediante extrusión de una disolución acuosa de carboximetilcelulosa en alcohol isopropílico 80% agitado con baja tensión, refinando las fibras en la mezcladora, seguido de la producción de una hoja de papel a partir de dichas fibras. La composición del baño de coagulación y la dilución gradual del mismo durante el proceso de extrusión conduce a la adherencia de las fibras, produciendo una dispersión no homogénea.

40 El documento US 2010/247.908 divulga un método de producción de nanofibras, que incluye las etapas de disolver el polímero a hilar en un disolvente polimérico, introducir la disolución polimérica en un medio de dispersión, mediante el cual se forman las gotas de disolución polimérica, y cortar el medio de dispersión a través del cual se alargan y endurecen las gotas, formando por tanto, nanofibras. Ejemplos de polímeros sólo como mención son poliestireno, acetato de celulosa y ácido poli(L-láctico), como disolvente cloroformo o una mezcla de alcoholes, y glicerol + etanol como el medio de dispersión. El uso de cloroformo impide que las fibras se empleen para fines médicos.

45 La solicitud de la Patente US N° 2003/163.073 divulga un método de preparación del sistema de material sólido polielectrolítico en forma de grupos, compuestos agrupados, no tejidos, o papel, mediante disolución de un polielectrolito no aniónico en agua, disolución de un polielectrolito catiónico en agua, combinación de dos disoluciones y paso de la disolución combinada a través de un tubo de mezclado en una disolución precipitante hidrofílica. La lista de polielectrolitos aniónicos adecuados consiste en carboximetilcelulosa, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, pectina y carboximetilchitosán, y el único ejemplo de un polielectrolito catiónico es chitosán. La desventaja de dicho método es el empleo de acetona en el baño de coagulación.

50

55 La solicitud de la Patente US N° 2003/205.839 se refiere a un proceso para preparar fibras de colágeno mediante bioingeniería mediante el hilado húmedo, es decir, mediante extrusión de un material en un flujo del agente de coagulación y filtrado de las fibras a partir del agente de coagulación. Los disolventes para colágeno son ácido acético diluido, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido fórmico, y el agente de coagulación es PEG en tampón fosfato. Uno de los inconvenientes de dicho método es que las fibras de colágeno producidas de esta manera siempre contienen PEG residual, el cual, como una sustancia extraña para el organismo, no es deseable para fines farmacéuticos o médicos.

Compendio de la invención

La invención se refiere al método de preparación de microfibras básicas de polisacáridos, donde se prepara la disolución de hilado de un polisacárido de la concentración de 0,01 a 0,8% en peso, teniendo el polisacárido el peso molecular de 60 kDa a 3 MDa y siendo seleccionado del grupo que comprende ácido hialurónico, un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, esquizofilano, complejo quitina/chitosán-glucano, un compuesto que comprende el complejo quitina/chitosán-glucano e iones metálicos, mezcla interna de quitina y chitosán, un compuesto que comprende mezcla interna de quitina e iones metálicos, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, xantano, sal de xantano de sodio, sal de xantano de potasio, oxixelulosa, sal de oxixelulosa de sodio, sal de oxixelulosa de potasio, o mezclas de dichos polisacáridos, en un medio acuoso, que se hila en un baño de coagulación no estacionario que consiste en 97,5 a 100% de alcohol de C₁-C₃, en donde el baño de coagulación se agita de 2.000 a 2.500 rpm. El pH del medio acuoso es preferiblemente de 1 a 13. La disolución de hilado puede pasar a través del paso de aire de 1 a 200 mm de longitud antes de su entrada en el baño de coagulación. La disolución de hilado se puede almacenar también durante 5 a 24 horas en el refrigerador a la temperatura de -40°C a -10°C antes del hilado. En una realización preferida, la disolución de hilado puede comprender sal de zinc o de calcio en la concentración de 0,1 al 50% en peso seleccionado, por ejemplo, del grupo que comprende acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos, e hidratos de estas sales.

La temperatura del baño de coagulación está preferiblemente dentro del intervalo de 18 a 30°C. Las fibras se transfieren desde el baño de coagulación a un baño de maduración estacionario durante 20 minutos a 96 horas, en donde el baño de maduración estacionario comprende alcohol de C₁-C₃, y puede comprender también hasta el 10% en peso de un ácido orgánico.

En otra realización preferida de la invención, las fibras se metalizan durante 20 minutos hasta 25 días en un baño metálico que comprende alcohol de C₁-C₃ o una mezcla de alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico, y una sal de un metal polivalente seleccionado del grupo que comprende calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto. Las fibras también se pueden cortar, en un baño de acortamiento que comprende alcohol de C₁-C₃ o una muestra de un alcohol C₁-C₃ y un ácido orgánico, a partir de una longitud de inicio de 0,8 a 3 cm hasta una longitud adecuada para un método de preparación de un textil no tejido.

Una suspensión de fibras se puede homogeneizar preferiblemente en un baño de homogeneización que comprende un alcohol de C₁-C₃ o una mezcla de un alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico.

La metalización de fibras se puede realizar directamente en el baño de coagulación, el baño de maduración, el baño de acortamiento, o el baño de homogeneización mediante la adición de una sal de un metal polivalente, o las fibras se transfieren a un nuevo baño de metalización. El acortamiento de las fibras se puede realizar directamente en el baño de maduración o las fibras se pueden transferir a un nuevo baño de acortamiento. La homogeneización de las fibras se puede realizar directamente en el baño de acortamiento o las fibras se transfieren a un nuevo baño de homogeneización.

Después las fibras se recogen del último baño y se secan, en donde se pueden lavar primero con alcohol antes de secar.

Además, la invención se refiere al método de producción de una cubierta basada en fibras de polisacárido, donde las fibras se preparan mediante el método descrito anteriormente, o la mezcla de fibras se prepara mediante el método descrito anteriormente, y las fibras seleccionadas del grupo que comprende las fibras basadas en un micelio natural procesado mediante un método que mantienen la naturaleza de la fibra del micelio natural, a continuación las fibras se eliminan de la disolución mediante filtración y se seca la masa de filtración. La masa de filtración se puede comprimir y/o lavar con alcohol antes de secar. Por ejemplo, en el caso del hialuronano, sólo el "agua abundante" se elimina por el alcohol, mientras que el agua unida al hialuronano garantiza que se conserven los enlaces entre los grupos -COOH y -NHCOCH₃, para que el hialuronano no se desnaturalice en una forma no deseada. Las fibras se pueden filtrar también en una almohadilla adecuada, la masa de filtración y la almohadilla se comprimen y después se secan, y la almohadilla se puede eliminar opcionalmente de la masa de filtración seca.

Los enlaces de H se establecen entre las fibras individuales mediante la compresión "húmeda" de la masa de filtración, ya que el textil no tejido (una cobertura) es compacto, resistente y elástico. Se establecen también las mismas interacciones con las fibras a partir de más almohadillas hidrofílicas, por ejemplo, poliamida.

Después de la compresión, la cobertura húmeda de la herida comprende por encima todo el alcohol empleado, pero debido a la alta hidrofilia de, por ejemplo, el ácido hialurónico, comprende también una determinada cantidad de agua unida en este polímero. Debido a esta razón es necesario definir también la humedad relativa del aire como el medio de secado. El secado se puede realizar a la temperatura de 20°C a 80°C, y la humedad relativa del aire del 15% al 80%, preferiblemente mediante aire caliente.

En una realización preferida la masa de filtración seca se introduce después en un baño de metalización, se recogen entonces las fibras del baño de metalización, se lavan, y se secan.

Otra invención se refiere a una cobertura de heridas que comprende las fibras básicas de biopolímero anteriormente mencionadas, siendo las fibras preparadas mediante el método anteriormente descrito, o la mezcla de fibras preparada mediante el método descrito anteriormente y las fibras seleccionadas del grupo que comprende las fibras basadas en el micelio natural procesado por un método que mantiene la naturaleza de la fibra del micelio natural, es decir, el material a partir del micelio natural tiene la naturaleza de una fibra con el diámetro de 1 a 100 μm y la longitud de al menos 0,1 mm. Las microfibras básicas de biopolímero de la cobertura interna y/o externa de heridas tienen un diámetro de 1 a 100 μm y la longitud de al menos 0,8 cm, la longitud preferiblemente está dentro del intervalo de 0,8 a 3 cm. Las fibras a partir de las que se prepara la cobertura pueden estar sin acortar, es decir, longitud de 0,8 a 3 cm, o se pueden cortar en un baño de acortamiento que comprende un alcohol de C₁-C₃ o una mezcla de un alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico, hasta la longitud adecuada para el método de preparación de un textil no tejido, es decir, la longitud, por ejemplo, de 1 a 5 mm.

La cubierta de la herida está preferiblemente en forma de un textil no tejido, un textil no tejido sujeto a una almohadilla, algodón hidrófilo, tampón, o tejido de papel. Un aparato adecuado para llevar a cabo el método de la presente invención comprende un recipiente cilíndrico para el baño de coagulación, y un disco rotatorio con el eje vertical de rotación pasando a través del fondo del recipiente cilíndrico a una distancia desde el eje vertical del recipiente cilíndrico. El aparato comprende además una toma de la salida de la boquilla en la cual se dispone en el recipiente cilíndrico a una distancia desde la pared, siendo la distancia de 70 a 130% de la distancia más corta del disco rotatorio desde la pared del recipiente cilíndrico. El diámetro del disco rotatorio es preferiblemente de 10 al 30% del diámetro del recipiente cilíndrico. En una realización preferida de la invención la distancia del ángulo del eje vertical del disco rotatorio y la salida de la boquilla de hilado está por encima de 80°, con respecto al eje vertical del recipiente. En otra realización preferida de la invención la boquilla de hilado se puede curvar en el extremo que comprende la salida.

La invención se describirá en más detalle en la siguiente descripción.

El biopolímero, como se divulga en la presente invención, es preferiblemente un polisacárido con el tamaño de macromoléculas de 60 kDa a 3 MDa (determinado mediante SEC-MALLS convencional, método de Cromatografía de exclusión por tamaños con un detector de Dispersión Luz Láser a múltiples ángulos, este método se divulga en detalle, por ejemplo, en la publicación: Bezáková, Z., et al., *Effect of microwave irradiation on the molecular and structural properties of hyaluronan*. Carbohydrate Polymers 2008, 73, (4), 640-646). Los polisacáridos usados en la presente invención son:

1. Ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos.

El término "un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos" comprende a cualquier compuesto que comprende ácido hialurónico y metal o iones metálicos, incluyendo sales y compuestos complejos metálicos. La naturaleza del enlace entre el ácido hialurónico y un metal depende del metal, normalmente es un enlace iónico, un enlace covalente (iónico-covalente) o un enlace covalente coordinado. Dicho término comprende también los compuestos que comprenden iones de más de un metal. Los metales se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto.

2. Esquizofilano.

3. Complejo de quitina/chitosán-glucano y/o al menos un compuesto que comprende un complejo de quitina/chitosán-glucano e iones metálicos. El término "un compuesto que comprende un complejo de quitina/chitosán-glucano e iones metálicos" comprende a cualquier compuesto que comprende un complejo de quitina/chitosán-glucano y metal o iones metálicos, incluyendo a sales y compuestos de complejos metálicos. La naturaleza del enlace entre el complejo de quitina/chitosán-glucano y el metal depende del metal, normalmente es un enlace iónico, un enlace covalente (iónico-covalente) o un enlace covalente coordinado. Dicho término comprende también los compuestos que comprenden iones de más de un metal. Los metales se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto.

4. Mezcla interna de quitina y chitosán y/o al menos un compuesto que comprende la mezcla interna de quitina y chitosán e iones metálicos. El término "un compuesto que comprende la mezcla interna de quitina y chitosán e iones metálicos" comprende a cualquier compuesto que comprende la mezcla interna de quitina y chitosán y metal o iones metálicos, incluyendo a sales y compuestos complejos metálicos. La naturaleza del enlace entre la mezcla interna de quitina y chitosán depende del metal, normalmente es un enlace iónico, un enlace covalente (iónico-covalente) o un enlace covalente coordinado. Dicho término comprende también los compuestos que comprenden iones de más de un metal. Los metales se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto.

5. Alginato de sodio, potasio, o amonio.

6. Xantano y/o su sal de sodio o potasio.

7. Oxixelulosa y/o su sal de sodio o potasio.

El término “alcohol puro de C₁-C₃” se refiere a un alcohol de C₁-C₃ de la concentración de 97,5 al 100%, que es la concentración inicial al comienzo del hilado.

5 El método de preparación de las microfibras básicas según la presente invención se basa en el empleo de un baño de coagulación no estacionario, y su principio consiste en la preparación de una disolución de hilado (preferiblemente disolución acuosa) que comprende el biopolímero o una mezcla de biopolímeros, y dicha disolución se hila después en un baño de coagulación no estacionario (precipitación) que consiste en 97,5 al 100% de alcohol C₁-C₃, preferiblemente propan-2-ol. Durante el hilado la concentración de alcohol disminuye debido a la adición de la disolución de hilado. Se alcanzan condiciones óptimas si el contenido de agua varía de 0 a 40% en peso, preferiblemente 10% en peso.

10 El baño de coagulación no comprende un ácido. Descubrimos mediante nuestro propio estudio que cuando el baño de coagulación no comprende un ácido, la formación de la fibra en la boquilla de salida se ralentiza, se forman fibras de hasta 3 cm de longitud, además, las fibras no se pegan entre sí.

El término “baño de coagulación” se refiere a un baño donde las microfibras se forman a partir de una disolución de hilado. Este baño puede indicarse también como “baño de hilado” o “baño de precipitación”.

15 En el caso de biopolímeros solubles en agua se usa el siguiente método: se prepara primero una disolución acuosa del biopolímero con pH en el intervalo de 1 a 13, o cualquier mezcla de biopolímeros, donde la concentración del biopolímero (o la suma de los biopolímeros) en esta disolución sea 0,01 a 8% en peso, y esta disolución se hila después mediante una boquilla en un baño de coagulación no estacionario.

20 La solubilidad de los biopolímeros en agua sin grupo –COOH se puede mejorar mediante la adición de urea de tal manera que su concentración en la disolución de hilado sea de 2 a 15% en peso.

25 En otra realización la disolución de hilado se puede agitar durante 10 minutos a 1 hora, hasta la formación de una disolución homogénea adecuada para el hilado. Después, esta disolución se puede almacenar preferiblemente durante 5 a 24 horas en un refrigerador a la temperatura de -40°C a -10°C. Después la disolución se saca, se la deja calentar a temperatura ambiente, y esta disolución se hila después a través de la boquilla en un baño de coagulación no estacionario. La temperatura baja causa la interrupción de los enlaces de hidrógeno internos y externos netos del biopolímero, las moléculas individuales se separan a un lado y se “alinean”, por lo que se hilan mejor a partir de la disolución (está técnica se describe, por ejemplo, para la celulosa en los artículos: Ying Wang, Yulin Deng. *The Kinetics of Cellulose Dissolution in Sodium Hydroxide Solution at Low Temperatures*, Biotechnology and Bioengineering, 102, 5, 2009; Magali Egal, Tatiana Budtova, Patrick Navard. *The dissolution of microcrystalline cellulose in sodium hydroxide-urea aqueous solutions*. Cellulose, 15, 361, 2008).

30 Una cuestión especial es la preparación de una disolución de hilado de complejo de quitina-chitosán, con su contenido de 0,01 a 8% en peso, donde la quitina se disuelve en la mezcla de ácido dicloroacético y ácido fórmico o ácido acético (1:1 en peso), el chitosán se disuelve en ácido fórmico o ácido acético, y ambas disoluciones se combinan con agitación. La disolución homogénea formada se hila después a través de la boquilla en un baño de coagulación no estacionario.

35 En este método de hilado la formación de las microfibras se forman y extraen mediante la fuerza de una corriente del baño de coagulación. La extracción de la fibra es un proceso donde la fibra se deforma (elonga) a lo largo del eje longitudinal de la fibra. La longitud de la fibra aumenta, su diámetro desciende, y su pureza aumenta hasta que forma una microfibra. Debido a la orientación de las macromoléculas y de las formas supramoleculares, y debido al incremento de la fracción cristalina, los parámetros mecánicos de la fibra mejoran: su resistencia aumenta y su elongación disminuye. Durante el proceso de elongación, modificaciones cristalinas menos estables pueden cambiar también en modificaciones más estables.

El hilado se puede llevar a cabo también mediante el método húmedo-seco, donde el aire pasa delante de la corriente de la disolución hilándose en el baño de coagulación (hilado) de 1 a 200 mm.

45 El diámetro interno de la boquilla es, por supuesto, mayor que en μm ya que no sería posible prensar las disoluciones, que son relativamente viscosas, a través de la boquilla (aguja) tan estrecha.

50 Descubrimos mediante nuestro propio estudio que en la corriente que abandona la boquilla, se forma un grupo de microfibras en el baño de coagulación, estas microfibras se separan hacia un lado en el movimiento del baño de coagulación (por supuesto, siempre y cuando no ocurra el retorcimiento de las mismas). La Fig. 2 muestra, a modo de ejemplo, un grupo de microfibras primarias de esquizofilano, visualizadas bajo el microscopio óptico. Otros polisacáridos que forman fibras funcionan de modo similar.

55 Posteriormente, las microfibras se eliminan (filtran) a partir del baño de coagulación y se mejora su resistencia en un baño de maduración. El baño de maduración puede comprender también, además del alcohol, un ácido, que causa, por ejemplo, en el caso del hialuronano, un cambio del grupo COONa en el grupo –COOH y, por tanto, forma un sistema de enlaces de hidrógeno y, por lo tanto, causa la formación de una estructura supramolecular fuerte. Ya que las fibras podrían no ser lo suficientemente fuertes, lo cual puede ocurrir debido a la ausencia de un ácido en el baño

de coagulación, las microfibras formadas se someten a un baño de maduración durante 20 minutos a 96 horas. El baño de maduración preferiblemente tiene la composición que se selecciona del grupo que comprende una mezcla que consiste en 90 a 100% en peso de un alcohol de C₁-C₃, y hasta 10% en peso de un ácido orgánico, por ejemplo, ácido fórmico o ácido acético. El baño comprende, por lo tanto, bien un alcohol en solitario o bien puede contener también un ácido, el cual ayuda a estabilizar la estructura de la fibra, y por lo tanto, la fibra es más fuerte.

Es recomendable recoger inmediatamente la microfibra que se forma en el baño para prevenir el retorcimiento incontrolable. La fibra recogida se puede introducir en un baño de maduración. En el baño de maduración, el sistema de enlaces de hidrógeno, que se ha roto mediante la disolución de un biopolímero, se reconstituye, o, en otras palabras, se restablece la estructura secundaria y terciaria (supramolecular en general) de un biopolímero, soportando las características biológicas y mecánicas necesarias. Se puede concluir que en el baño de coagulación se prepara la microfibra de dimensiones adecuadas, y después en el baño de maduración se "preparan" las características mecánicas correctas.

Como las microfibras formadas en el baño de coagulación no estacionario son demasiado largas para muchas aplicaciones, preferiblemente se "acortan" hasta la longitud de aproximadamente 1 a 5 mm en un mezclador con cuchilla adecuado mediante el empleo del baño de maduración como medio. Se puede emplear también un nuevo baño, el denominado baño de acortamiento. La composición del baño de acortamiento es la misma que la del baño de coagulación o la del baño de maduración. El acortamiento es necesario para la preparación posterior de las telas planas, no para la preparación de algodón.

Después es posible opcionalmente otra homogeneización de las fibras formadas de esta manera con ayuda de un dispersor de alta velocidad en el denominado baño de homogeneización, donde se emplea preferiblemente el baño de acortamiento anterior. Se puede emplear también un nuevo baño, el denominado baño de homogeneización. La composición del baño de homogeneización es la misma que la del baño de coagulación y/o el baño de maduración.

Las microfibras básicas preparadas se recogen/filtran bien sólo en un aparato de filtración adecuado o se filtran (fijan) a una almohadilla, generalmente una tela, se lava opcionalmente con alcohol y se seca, de nuevo en solitario o junto con la almohadilla. La capa de microfibras se puede eliminar opcionalmente de la almohadilla. Si se asume que se elimina la almohadilla, se aconseja el uso de una almohadilla hidrofóbica, por ejemplo, polietileno de bajo peso molecular, que no forma enlaces de H con las fibras proporcionadas.

En otra realización las microfibras se filtran en un almohadilla, opcionalmente se lavan, y se fijan a esta almohadilla mediante compresión húmeda con el uso de un aparato adecuado, y se secan (junto con la almohadilla).

La temperatura de secado de las microfibras básicas preparadas es de 20 a 80°C.

En otra realización las microfibras de distintas composiciones químicas obtenidas mediante los anteriores procedimientos, se mezclan juntas en cualquier proporción en el baño de acortamiento o preferiblemente en el baño de homogeneización, y se homogenizan en el baño de homogeneización. Después el siguiente procedimiento es el mismo que para los anteriores procesos.

En esta invención, el alcohol es metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, o cualquier mezcla de los mismos. El ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización las fibras obtenidas mediante los procesos anteriores se pueden colocar en el denominado baño de metalización durante 20 minutos a 25 días, donde se colocan varios metales en las microfibras; en esta invención se refiere a iones de calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto. Desde el punto de vista tecnológico la metalización se puede llevar a cabo en cada baño (coagulación, maduración, acortamiento, homogeneización; en el caso del zinc, también en la disolución de hilado) mediante la adición de una sal de un metal polivalente en el propio baño, o se puede preparar un baño de metalización separado, donde esta etapa tecnológica (metalización) se puede añadir a cualquier etapa, desde la metalización inmediatamente después de la coagulación. Lo más común es que la metalización se lleve a cabo en el baño de maduración. Si la etapa de metalización está presente, es necesario lavar las fibras finales con alcohol, por ejemplo, con metanol o isopropanol.

En caso de los biopolímeros que tienen propiedades secuestrantes (ácido hialurónico/hialuronano, mezcla interna de quitina y chitosán, complejo de quitina/chitosán-glucano), la invención se caracteriza en que el baño de metalización es

a) una disolución de la sal del metal polivalente de la concentración de 5×10^{-5} a 1×10^{-2} M en la mezcla de 1 a 99% en peso de ácido, 1 a 99% en peso de alcohol y hasta 10% en peso de agua, o

b) una disolución de la sal del metal polivalente de la concentración de 5×10^{-5} a 1×10^{-2} M en el alcohol que comprende hasta 10% en peso de agua, opcionalmente en presencia de una base seleccionada del grupo que comprende LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, LiHCO₃, NaHCO₃, KHCO₃, con la concentración de la base de 5×10^{-5} a 1 N.

Como las sales del metal polivalente (Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}), se crean los acetatos, formiatos, cloruros, sulfatos, fluoruros, nitratos, e hidratos.

5 Las microfibras preparadas son útiles como algodón hidrófilo, además de para la producción de textiles no tejidos de varios tipos y por varias técnicas, y después de cardar, se pueden emplear también para la producción de una lana básica. A partir de las fibras se pueden producir textiles no tejidos, algodón hidrófilo, tampones, tejido de papel, etc.

El textil no tejido producido se puede “soportar a sí mismo” o en forma de una capa de microfibras sobre un transportador/almohadilla adecuado (por ejemplo, textil, preferiblemente tela o tela de punto) para el uso de coberturas de heridas adecuadas.

10 La sujeción de microfibras con una tela adecuada es una sustitución de liofilización, la cual es muy complicada tecnológicamente y cara.

15 El método de hilado según la presente invención en el baño de coagulación no estacionario y los siguientes tratamientos en los baños posteriores muestran ciertas ventajas. La primera ventaja es que debido a la microfibra básica, que es lo suficientemente larga, es posible preparar un textil no tejido con un peso por área muy bajo (~ 5 g/m²) y al mismo tiempo lo suficientemente resistente para la manipulación normal con el textil no tejido de este peso por área. Se puede emplear de una manera ventajosa el textil no tejido con un peso por área de 10 g/m² como soporte para sí mismo, es decir, sin ninguna almohadilla, por ejemplo, como una cobertura de heridas internas.

20 Otro beneficio es que durante el hilado, a una concentración baja de un polímero, por ejemplo, 0,5 a 1% en peso de un polímero acuoso en disolución, es posible preparar la disolución de hilado sólo en agua e hilarlo, por ejemplo, en propan-2-ol. Debido al hecho de que no se añade NaOH a la disolución de hilado, el medio no es alcalino, por tanto, el polímero no se degrada. Además, se evita la complicada eliminación de los ácidos orgánicos (fórmico, acético) y alcohol (metanol, etanol) a partir de la fibra preparada mediante el método convencional (PV 2010-1001).

25 Durante el hilado de, por ejemplo, la mezcla interna de quitina y chitosán evitamos el uso del baño de coagulación que comprende cantidades sustanciales de sales inorgánicas (10% de NaOH y 30% de acetato de sodio). Además, una ventaja sustancial de este método es que durante el hilado en el baño de coagulación que comprende generalmente un alcohol (por ejemplo 2-propanol), los grupos de amonio (chitosán-NH₃⁺X⁻, X⁻=Cl⁻, CH₃COO⁻, etc.) no se convierten en grupos amina y, por lo tanto, las fibras mantienen su efecto hemostático y antibacteriano.

Una determinada cantidad del disolvente empleado durante el proceso de producción, se mantiene en las microfibras/fibras finales. Esta cantidad se puede definir con la ayuda de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) dentro del intervalo de 0,2 a 5% en peso.

30 El objeto de la invención comprende además coberturas de heridas internas y externas basadas en las microfibras preparadas mediante el método de la invención. Las coberturas de heridas internas y externas pueden estar en forma de textiles tejidos o no tejidos o de algodón hidrófilo. Las coberturas de heridas internas y externas son, por ejemplo, apósitos, vendajes, parches, tampones.

35 El objeto de la invención comprende, por lo tanto, las coberturas de heridas internas y externas basadas en microfibras básicas que consisten en ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, donde la fibra puede comprender opcionalmente sales metálicas que se originan a partir de procesos de producción, que se pueden preparar mediante el método según la presente invención, que tienen propiedades de una fibra textil, es decir, se pueden producir a partir de esta fibra textiles no tejidos, algodón hidrófilo, tampones, tejido de papel y similares. La fibra se compone de ácido hialurónico y/o al menos un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, donde el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo de 100 kDa a 3 MDa. El diámetro de la microfibra (fibra primaria) preferiblemente es de 1 – 100 µm y la longitud de 0,8 – 3 cm.

45 El término “un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos” incluye cualquier compuesto que comprende ácido hialurónico y metal o iones metálicos que incluyen sales y un compuesto complejo metálico. La naturaleza del enlace entre el ácido hialurónico depende del metal, normalmente es un enlace iónico, covalente (covalente iónico) o un enlace covalente coordinado. Dicho término comprende también los compuestos que comprenden los iones de más de un metal. Los metales se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto.

Preferiblemente, el contenido máximo de estos cationes en una fibra es como sigue:

Ión metálico	Contenido máximo en una fibra (% hm.)
Li ⁺	1,80
Na ⁺	5,72
K ⁺	9,36

ión metálico	Contenido máximo en una fibra (% hm.)
Mg ²⁺	3,11
Ca ²⁺	5,03
Mn ²⁺	6,77
Zn ²⁺	7,95
Fe ²⁺	6,87
Cu ²⁺	7,75
Co ²⁺	7,22
Cr ³⁺	4,38
Fe ³⁺	4,69
Co ³⁺	4,93

La fibra puede comprender opcionalmente una sal metálica que se origina a partir del proceso de producción y se refiere a acetatos, formiatos, sulfatos, cloruros, fluoruros, nitratos, fosfatos, hidróxidos, u óxidos de los metales seleccionados del grupo que comprende litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto. Estas sales pueden formar una interacción débil o fuerte con el ácido hialurónico. En el caso del zinc, la fibra puede comprender también sales de zinc Zn²⁺ como las sales metálicas. Las coberturas de heridas basadas en microfibras básicas de ácido hialurónico/hialuronano sirven para la construcción de vendajes que absorben el líquido de la herida y al mismo tiempo estimulan el proceso de granulación. En combinación con un agente antiséptico adecuado se pueden utilizar tanto para heridas agudas como crónicas que no cicatrizan.

Además, el objeto de la invención comprende las coberturas de heridas internas y externas basadas en microfibras básicas que consisten en un complejo de quitina/chitosán-glucano, en donde la fibra puede comprender opcionalmente sales metálicas que se originan del proceso de producción, que se pueden preparar mediante el procedimiento según la presente invención, y que tienen propiedades de una fibra textil, es decir, a partir de esta fibra se pueden producir tanto textiles tejidos como no tejidos, algodón hidrófilo, tampones, tejido de papel, y similares. La microfibra/fibra se compone del complejo de quitina/chitosán-glucano, cuando el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo de 70 kDa a 1 MDa. Las coberturas de heridas basadas en microfibras básicas del complejo quitina/chitosán-glucano sirven para tratar heridas hemorrágicas y seriamente contusionadas antes de su tratamiento final. Se pueden usar también en el caso de heridas que tienden a formar costras necróticas.

Además, el objeto de la invención comprende las coberturas de heridas internas y externas basadas en microfibras básicas que consisten en esquizofilano, en donde la fibra puede comprender opcionalmente sales metálicas que se originan a partir del proceso de producción, que se pueden preparar mediante el procedimiento según la presente invención, y tienen las propiedades de una fibra textil, es decir, a partir de esta fibra se pueden producir tanto textiles tejidos como no tejidos, algodón hidrófilo, tampones, tejido de papel, y similares. La microfibra/fibra se compone de esquizofilano, cuando el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo de 200 kDa a 2 MDa. Estas coberturas de heridas se pueden utilizar en vendajes combinados (coberturas de heridas) en los pacientes que necesiten una mejora de los procesos inmunológicos locales (por ejemplo, los pacientes tratados con corticoesteroides u otros inmunosupresores).

Descubrimos mediante nuestro propio estudio que los grupos amino juegan un papel importante en el hilado de quitina o chitosán. En nuestra opinión, el tipo de estructura supramolecular (hélice, doble o triple hélice, fibras, geles, etc.) depende de la presencia de grupos amino en la macromolécula. El grupo amino, debido a su hibridación sp³, forma estructuras 3D a través de los enlaces de hidrógeno. Por lo tanto, tienen una naturaleza de entrecruzamiento 3D y, por tanto, estas moléculas forman preferiblemente geles en agua, que sin embargo, no son fáciles de hilar de manera adecuada. Por el contrario, los grupos amino acilados, debido a sus enlaces de H, forman estructuras 2D, por lo que soportan la formación de cadenas lineales (por ejemplo, dobles hélices) adecuadas para el hilado. Como se señaló anteriormente, los grupos amino de la quitina están principalmente acetilados, mientras que en el chitosán los grupos amino están desacetilados (en otras palabras, hay predominantemente grupos amino). El problema consiste en que la quitina se puede hilar, pero no tienen las propiedades biológicas requeridas. Por el contrario, el chitosán tienen propiedades biológicas adecuadas, pero no es posible preparar fibras a partir de él, o tienen baja calidad (frágiles). La disolución que se proporciona mediante la presente invención, usa intencionadamente quitina con propiedades adecuadas de hilado. Además se usa chitosán con propiedades biológicas adecuadas. El principio consiste en disolver ambos polímeros, mezclar las disoluciones (en otras palabras, se mezclan dos tipos de

macromoléculas para formar el complejo de quitina-chitosán) para que la relación de peso de quitina/chitosán esté dentro del intervalo de $3/4 - 7/1$, y la disolución homogénea obtenida se hila en el baño de coagulación.

5 El objeto de la invención comprende además coberturas de heridas internas y externas a partir de fibras básicas que consisten en una mezcla interna de quitina y chitosán (es decir, un complejo de quitina-chitosán) que se puede preparar mediante el método según la presente invención, las fibras tienen las propiedades de una fibra textil, lo que significa que a partir de esta microfibras se pueden producir textiles no tejidos, algodón hidrófilo, tampones, tejido de papel, y similares. La microfibras básica se compone de quitina, donde el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo de 100 kDa a 1 MDa, y chitosán, donde el peso molecular de las macromoléculas está dentro del intervalo 60 kDa a 1 MDa. Estas coberturas de heridas se usarán para la construcción de vendajes hemostáticos y antibacterianos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1A es un plano de sección esquemático del aparato para la preparación de microfibras básicas.

La Fig. 1B es una sección vertical del aparato a partir de la Fig. 1A.

La Fig. 1C muestra una boquilla (aguja) recta.

15 La Fig. 1D muestra una boquilla (aguja) curva.

La Fig. 2 muestra un grupo de microfibras de esquizofilano.

La Fig. 3 muestra la naturaleza de las fibras preparadas según el Ejemplo 1 (Fig. 3A – aumento de 400x; Fig. 3B – aumento de 5000x).

La Fig. 4 muestra un textil no tejido preparado en el Ejemplo 2.

20 La Fig. 5 muestra un algodón hidrófilo preparado en el Ejemplo 3.

La Fig. 6 muestra la naturaleza de las fibras preparadas según el Ejemplo 4 (aumento de 500x).

La Fig. 7 muestra la naturaleza de la capa de la fibra preparada según el Ejemplo 5 (aumento de 500x).

La Fig. 8 muestra una microfotografía de la capa preparada según el Ejemplo 12 (aumento de 1000x).

La Fig. 9 muestra una micrografía de la capa preparada según el Ejemplo 13 (aumento de 1000x).

25 La Fig. 10a muestra la cobertura de heridas preparada según el Ejemplo 14 – soportado a sí mismo, posible aplicarse sin ningún tejido de punto secundario.

La Fig. 10b muestra la naturaleza de una estructura (cobertura de una herida) de una fibra preparada a partir de microfibras básicas de ácido hialurónico y microfibras nativas de complejo de quitina/chitosán-glucano en una proporción de 1:1 según el Ejemplo 14.

30 La Fig. 11 muestra la cobertura de heridas preparada según el Ejemplo 16 (en un textil de soporte).

La Fig. 12a muestra la cobertura de heridas preparada según el Ejemplo 16 (capa que se soporta a sí misma).

La Fig. 12b muestra la cobertura de heridas preparada según el Ejemplo 16. La naturaleza de la capa bajo el microscopio electrónico. Aumento de 1000x.

35 La Fig. 13 muestra la cobertura de heridas preparada según el Ejemplo 22. La naturaleza de la capa bajo el microscopio electrónico. Aumento de 1000x.

Realizaciones preferidas de la invención

Las imágenes de las fibras se realizaron con el microscopio Tescam VEGA II LSU (Tescan, Brno).

40 Este microscopio utiliza un cátodo de wolframio y la resolución máxima es 3 nm. Los parámetros de medición fueron como sigue: voltaje de aceleración del haz de electrones primario: 5 kV, distancia de trabajo – WD: 4 – 5 mm, presión en la cámara: alta presión, modo de visualización: electrones secundarios.

Las fibras se fijaron sobre una diana de adhesivo de carbono y después se espolvorearon con oro. La capa de oro en la muestra: approx. 15 nm, máquina de pulverizado: SC7620 Mini Sputter Coater (Quorum Technologies, Reino Unido).

45 El peso molecular del ácido hialurónico, o hilaunano, se midió con ayuda de HPLC de Shimadzu, equipado con el detector de dispersión de luz miniDAWN de Wyatt Technologies (el denominado método SEC-MALLS).

La viscosidad aparente se midió con el reómetro ARG2 de TA Instruments. Se empleó el sistema de medición de placa cónica (40 mm/1°). Datos del cono: primero – diámetro, segundo – ángulo oblicuo.

5 Los metales se determinaron con la ayuda de un espectrómetro de emisión óptico secuencial con la ionización en el plasma acoplado inductivamente (Integra XL2, GBC Australia) con el uso del nebulizador cerámico de ranura en V y la cámara de niebla ciclónica (ambas de Glass Expansion, Australia).

Ejemplo 1

10 En aire atmosférico, en intensa agitación, en 94 g de agua se disolvieron 6 gramos de hialuronano de sodio con peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) con adición de 0,51 g de NaOH para obtener una disolución viscosa homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol, se agitó con un agitador, más específicamente con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del “baño de movimiento (no estacionario)” y se transfirió al “baño de maduración” que consiste en 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos, la microfibras se eliminó del baño de maduración y se secó a la temperatura de 60°C. La naturaleza de la fibra se muestra en la Fig. 3. La longitud de las fibras obtenidas mediante este método es de aproximadamente 5 – 30 mm. Este tipo de fibras es adecuado para la construcción de vendajes que absorben el líquido de la herida y al mismo tiempo estimulan el proceso de granulación. En combinación con un agente antiséptico adecuado se pueden utilizar tanto para heridas agudas como crónicas que no cicatrizan. Separadamente, se pueden emplear para la aplicación en los huecos o desperfectos después de extracciones dentales. También pueden ser útiles en el campo de la cirugía plástica y correctora.

Ejemplo 2

25 En aire atmosférico, en intensa agitación, en 94 g de agua se disolvieron 6 gramos de hialuronano de sodio con peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) con adición de 0,51 g de NaOH para obtener una disolución viscosa homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol, se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del “baño de movimiento” y se transfirió al “baño de maduración” que consiste en 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra.

30 Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. Después, la fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida se comprimió hasta la forma de una hoja de “papel”, y el producto producido se secó a temperatura ambiente (aprox. 25°C). La hoja de papel, o el textil no tejido, se muestra en la Fig. 4.

La longitud de las microfibras obtenidas mediante este método es de aproximadamente 5 – 30 mm.

35 Este textil es adecuado para vendajes planos de absorción que estimulan la granulación y la cicatrización de heridas. En combinación con un agente antiséptico adecuado se pueden usar para la construcción de vendajes y parches funcionales. También pueden ser útiles en el campo de la cirugía plástica y correctora.

Ejemplo 3

40 En aire atmosférico, en intensa agitación, en 94 g de agua se disolvieron 6 gramos de hialuronano de sodio con peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) con adición de 0,51 g de NaOH para obtener una disolución viscosa homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol, se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del “baño de movimiento” y se transfirió al “baño de maduración” que consiste en 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra.

45 Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. Después, la fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida se secó sin compresión a 20°C. Se obtuvo de esta manera una capa voluminosa de microfibras – un algodón hidrófilo mostrado en la Fig. 5 – como base de un textil no tejido adecuado para varios usos.

50 El algodón hidrófilo es adecuado para la aplicación directa en heridas y huecos o desperfectos profundos después de extracciones dentales. Se usará también en cirugía para mejorar la cicatrización de diferentes empalmes y anastomosis. Con este propósito, es posible la combinación de fibras y un agente antiséptico adecuado.

Ejemplo 4

En aire atmosférico, en intensa agitación, en 94 g de agua se disolvieron 6 gramos de hialuronano de sodio con peso molecular de 19,37 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) para obtener una disolución viscosa

homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol, se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a metanol donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos la fibra se secó a la temperatura de 60°C y su naturaleza se muestra en la Fig. 6.

El uso de esta fibra es el mismo que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

En aire atmosférico, en intensa agitación, en 94 g de agua se disolvieron 6 gramos de hialuronano de sodio con peso molecular de 19,37 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) para obtener una disolución viscosa homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol, se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a metanol donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. Después, la fibra cortada se filtró, se comprimió en una calandria (con presión media) y se secó a temperatura ambiente (aprox. 25°C). La naturaleza de la capa se muestra en la Fig. 7.

Se obtiene de esta manera una capa voluminosa de microfibras, adecuada para la producción de textiles no tejidos.

Este textil es adecuado para vendajes planos de absorción que estimulan la granulación y la cicatrización de heridas. En combinación con un agente antiséptico se pueden usar para la construcción de vendajes y parches funcionales. Se usarán especialmente para la cicatrización de grandes imperfecciones. Esto afecta especialmente a heridas quirúrgicas discontinuas y politraumatismos.

Ejemplo 6

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 3 g de chitosán de la compañía Aldrich (catálogo nº 448869 – declarado como: Chitosán, bajo peso molecular, 75-85% desacetilado) en 72 g de ácido acético al 2% (disolución acuosa) para obtener una disolución viscosa, homogénea al 4%, que fluye bien, adecuada para el hilado. En esta disolución, se disolvieron 3 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o) con el peso molecular de 19,37 kDa (determinado mediante el método SEC-MALLS). La disolución obtenida se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,6 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó en un dispersor Heidolph DIAX 900 a 2200 rpm.

La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a metanol donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. Después, la fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida se secó a 20°C sin compresión.

Este vendaje es adecuado para las heridas hemorrágicas graves. Se usarán especialmente en traumatología.

Ejemplo 7

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvió 1 g de xantana (Goma xantana – Donau Chem-Typ: 890,235, 402 80 MESH, Ceroga Pharma) en 99 g de agua, para obtener una disolución viscosa, homogénea al 1%, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tienen el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. Después, la fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida de fibras de xantano se secó a 20°C sin compresión.

Las fibras de xantano pueden ajustar la naturaleza de la adhesividad y la hidratación de vendajes combinados.

Ejemplo 8

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de xantana (Goma xantana – Donau Chem-Typ: 890,235, 402 80 MESH. Ceroga Pharma) y 0,5 g de ácido hialurónico (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč; 1,7 MDa, determinado mediante el método SEC-MALLS) en 99 g de agua para obtener una disolución viscosa, homogénea al 1%, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. La fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida de fibras mezcladas (xantano-ácido hialurónico) se secó a 20°C sin compresión.

Las fibras de xantano en combinación con hialuronano pueden modificar el flujo del fluido intersticial y regular de esta manera la naturaleza de la adhesividad y la hidratación de vendajes combinados.

Ejemplo 9

5 En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 3 g de alginato de amonio (Protamin S – fy. FMC BioPolymer, N-3002 Drammen, Noruega) en 97 g de agua para obtener una disolución viscosa, homogénea al 3%, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. La fibra cortada se filtró y la masa de filtración de las fibras de alginato de amonio se secó a 20°C sin compresión.

Las fibras básicas de alginato se pueden usar, por ejemplo, para atrapar el fluido en el área de una herida seca.

Ejemplo 10

15 En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 1 g de alginato de amonio y 1 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč; 1,7 MDa, determinado mediante el método SEC-MALLS) en 98 g de agua para obtener una disolución viscosa, homogénea al 2%, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron. La fibra cortada se filtró y la masa de filtración obtenida de fibras mezcladas de alginato-ácido hialurónico se secó a 20°C sin compresión.

Estas fibras mezcladas garantizan varias características de granulación e hidratación de las heridas con vascularidad disminuida.

25 Ejemplo 11

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,25 g de esquizofilano (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč; 1,7 MDa, determinado mediante el método SEC-MALLS) en 25 g de agua durante 24 horas para obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm.

La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. Se preparó una capa de esta fibra mediante la filtración en una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²). La masa de filtración obtenida se comprimió (junto con la almohadilla) en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. Como la capa obtenida de esta manera no tiene afinidad por la almohadilla, se despega espontáneamente durante el secado. El peso por área de las fibras obtenidas (textil no tejido) a partir de esquizofilano era aprox. 15 g/m². La capa de microfibra formada se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada.

Las fibras obtenidas de esta manera se emplean en vendajes combinados para los pacientes que necesitan mejoras en los procesos inmunológicos locales (por ejemplo, los pacientes tratados con corticosteroides u otros inmunosupresores).

Ejemplo 12

45 En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,25 g de esquizofilano (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) y 0,25 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua durante 24 horas para obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. La suspensión de la mezcla de fibras se filtró en una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y se obtuvo de esta manera una capa de la fibra mezclada. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo (incluyendo la almohadilla) en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. Como la

mezcla de fibras obtenida tiene afinidad por la almohadilla, la capa se eliminó de la almohadilla, y la capa de las fibras mezcladas a partir de esquizofilano y ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 10 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada (Fig. 8) se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada.

- 5 La combinación de microfibras de esquizofilano + HA mezcladas se emplea para la construcción de vendajes de inmunomodulación combinados.

Ejemplo 13

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para
10 obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla con el de diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de
15 maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. A la fibra cortada se añadieron 0,5 g de una muestra de fibras homogeneizadas de un complejo de quitina/chitosán-glucano sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč, especies: *Aspergillus niger*. Masa seca: 93,64%, ash: 0,82%, contenido de GLA: 13,26%). La suspensión de la mezcla de fibras se homogeneizó y finalmente se filtró sobre una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y se obtuvo de
20 esta manera una capa de las fibras mezcladas. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. La capa obtenida de la mezcla de fibras a partir del complejo de chitosán-glucano y ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada (Fig. 9) se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada.

- 25 Estas fibras son adecuadas para la cobertura de heridas hemorrágicas seriamente contusionadas antes de su tratamiento final. Pueden usarse también en el caso de heridas que tienden a formar costras necróticas.

Ejemplo 14

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para
30 obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de
35 maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. A la fibra cortada se añadieron 0,5 g de una muestra de fibras homogeneizadas de un complejo de quitina/chitosán-glucano sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč, obtenido a partir de Esquizofilano común). La suspensión de la mezcla de fibras se homogeneizó y finalmente se filtró sobre una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y se obtuvo de esta manera una capa de esta mezcla de fibras.
40 La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C y a una humedad relativa del 15%. La capa obtenida de la mezcla de fibras a partir del complejo de chitosán-glucano y ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada se puede aplicar incluida en la almohadilla o la capa de microfibras se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear de manera separada (Fig. 10a, 10b).

- 45 Estas fibras son adecuadas para la cobertura de heridas hemorrágicas seriamente contusionadas antes de su tratamiento final. Pueden usarse también en el caso de heridas que tienden a formar costras necróticas.

Ejemplo 15

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para
50 obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución, se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de
55 maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. A la fibra cortada se añadieron 0,5 g de microfibras de un complejo de quitina/chitosán-glucano (la preparación se describe en el Ejemplo 18). La suspensión de la mezcla de fibras se homogeneizó y finalmente se filtró sobre una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y se obtuvo de

esta manera una capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. La capa obtenida de mezcla de fibras a partir de chitosán y ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada se puede aplicar incluida en la almohadilla o la capa de microfibras se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear de manera separada.

Estas fibras son adecuadas para la cobertura de heridas hemorrágicas seriamente contusionadas antes de su tratamiento final. Pueden usarse también en el caso de heridas que tienden a formar costras necróticas.

Ejemplo 16

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano de sodio (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. La suspensión de las fibras se homogeneizó y finalmente se filtró sobre una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y se obtuvo de esta manera una capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 52°C y a una humedad relativa del 18%. La capa de fibras obtenida a partir de ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada se puede aplicar incluida en la almohadilla (Fig. 11) o la capa de microfibras se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear de manera separada (Fig. 12a).

La naturaleza de la capa de microfibras bajo el microscopio electrónico se muestra en la Fig. 12b.

Estas fibras son adecuadas para vendajes de absorción plana que estimulan la granulación y la cicatrización de heridas. En combinación con un agente antiséptico se pueden utilizar en la construcción de vendajes y parches funcionales. Pueden ser útiles en el campo de la cirugía plástica y correctora.

Ejemplo 17

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvió 1 g de chitosán de la compañía Aldrich (catálogo n° 448869 – declarado como: Chitosán, bajo peso molecular, 75-85% desacetilado) en 100 g de ácido acético al 2% (2 g de ácido acético helado y 98 g de agua) para obtener una disolución viscosa, homogénea al 1%, que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. A esta suspensión de fibras se le añadió además la suspensión de fibras a partir de ácido hialurónico preparado según el Ejemplo 22. La suspensión de ambos tipos de fibras se homogeneizó adicionalmente y finalmente se filtró sobre una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²), y de esta manera se preparó una capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C.

La capa de fibras obtenida a partir de fibras de ácido hialurónico y chitosán tenía un peso por área de aprox. 15 g/m².

La capa de microfibras formada se puede aplicar incluida en la almohadilla o la capa de microfibras se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear de manera separada. La capa de microfibras formada es insoluble en agua.

Este tejido es adecuado para la construcción de parches para tratar heridas y hematomas pequeños.

Ejemplo 18

En una mezcla de ácido acético y ácido fórmico (97 g, mezcla 1:1 en peso), se disolvieron con agitación 3 g de quitina (Universidad de Pardubice), aprox. 1 MDa – determinado por viscosimetría), grado de acetilación de grupos amino de aproximadamente el 95%, extraído de caparzones de cangrejo por la compañía VCI Brasil), y la disolución se agitó durante 2 horas a 22°C (temperatura ambiente).

En otro recipiente de reacción, se disolvieron con agitación 4 g de chitosán (Universidad de Pardubice, aprox. 100 kDa – determinado por viscosimetría), grado de acetilación de los grupos amino de aproximadamente el 84%) en 96 g de ácido fórmico, y la disolución se agitó durante 2 horas a 22°C (temperatura ambiente).

Después, ambas disoluciones se combinaron y la disolución resultante se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en el baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 120 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. Finalmente, la suspensión de fibras se filtró y se preparó de esta manera la capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se lavó con metanol y se secó a 20°C.

Los vendajes basados en estas fibras se emplean para la cobertura de heridas hemorrágicas graves pequeñas que tienden a secarse prematuramente.

Ejemplo 19

El procedimiento fue el mismo que en el Ejemplo 16. La suspensión de fibras obtenida se diluyó sólo 3 veces con 2-propanol y la suspensión se filtró.

La capa de fibras obtenida del ácido hialurónico tenía un peso por área de aprox. 5 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras obtenida se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada.

Este tejido es adecuado para vendajes de absorción planos que estimulan la granulación y la cicatrización de heridas. Combinados con un agente antiséptico se pueden emplear para la construcción de vendajes y parches funcionales. Se pueden emplear principalmente en el tratamiento de grandes imperfecciones. Esto afecta especialmente a heridas quirúrgicas discontinuas y politraumatismos.

Ejemplo 20

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 1,5 g de hialuronano sódico (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 200 g de agua para obtener una disolución viscosa, homogénea, que fluye bien, adecuada para el hilado. Se añadieron a la disolución 0,257 g de CaCl₂·6H₂O en 10 ml de agua (muestra n° 1) o 0,43 g de CaCl₂·6H₂O en 10 ml de agua (muestra n° 2). Después de mezclar, esta disolución homogénea se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,6 mm en un baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm.

La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. La suspensión de fibras se homogeneizó adicionalmente y finalmente se filtró en una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²) y de esta manera se preparó una capa de fibras de sal de calcio de ácido hialurónico. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. La capa de fibras obtenida a partir de la sal de calcio del ácido hialurónico tenía un peso por área de 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras formada se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada.

El contenido de ión de calcio en las microfibras se determinó mediante el método de espectroscopía de emisión óptica por plasma de acoplamiento inductivo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Muestra	Contenido de Ca ²⁺ (% en peso)
1	2,305
2	3,301

Este tejido es adecuado como capa de contacto (con la herida) para la construcción de vendajes hemostáticos.

Ejemplo 21

En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano sódico (Contipro Biotech s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en un baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibras que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. La

suspensión de fibras se homogeneizó adicionalmente y finalmente se filtró en una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²) y de esta manera se preparó una capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 20°C. La capa de fibras obtenida a partir de ácido hialurónico tenía un peso por área de 15 g/m² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras obtenida se insertó sin la almohadilla en 100 ml de un baño de metalización que comprende: 65 ml de metanol p.a, 35 ml de ácido fórmico 98% puro, y 1 ml de agua, y 2 g de CrF₂ (muestra nº 1); o 2 g de KCr(SO₄)₂·12H₂O (muestra nº 2); o 2 g de CuSO₄·5H₂O (muestra nº 3); o 2 g de ZnSO₄·7H₂O (muestra nº 4); o 2 g de CaCl₂·2H₂O (muestra nº 5). La capa de microfibras se dejó en el baño de metalización durante 25 días, después se quitó, se lavó con metanol, y se secó a temperatura ambiente.

- 5
- 10 El contenido de los cationes respectivos se determinó mediante el método de espectroscopía de emisión óptica por plasma de acoplamiento inductivo.

El contenido de los respectivos metales se muestra en la siguiente tabla.

muestra	Cr % en peso	Cu % en peso	Zn % en peso	Ca % en peso
1	3,846	-	-	-
2	2,972	-	-	-
3	-	2,300	-	-
4	-	-	2,806	-
5	-	-	-	0,759

Las muestras nºs 1 y 2 (metalización con iones cromo) eran insolubles en agua.

- 15 Las microfibras que comprenden los iones metálicos en una concentración aceptable farmacológicamente se emplean en muchas aplicaciones tópicas. Por ejemplo, las microfibras o productos textiles hechos de ellas, que comprenden iones calcio, pueden ser adecuados para la construcción de vendajes hemostáticos. Las microfibras, o los productos textiles realizados de ellos, que comprenden iones zinc o una combinación de iones zinc con iones cobre, se pueden emplear como una parte de los vendajes destinados a la aplicación en heridas difíciles de cicatrizar, como son, por ejemplo, las úlceras de decúbito o venosas. Los productos textiles a partir de microfibras que comprenden iones zinc, cobre o cromo, o su combinación, se pueden emplear como parte de coberturas aplicadas en diversas formas de pénfigo. Los productos textiles que comprenden las microfibras que soportan iones zinc, o una combinación de iones zinc y cobre, se pueden emplear en la combinación con varios dermatics en preparaciones que suprimen los síntomas de dermatitis. Las microfibras que comprenden iones zinc o cobre o sus mezclas pueden ser un componente de mascarillas cosméticas.

25 Ejemplo 22

Preparación de la capa a partir de HA hilado con el área por peso de 15 g.m⁻² en un vehículo adecuado.

- 30 En aire atmosférico, en intensa agitación, se disolvieron 0,5 g de hialuronano sódico (CPN s.r.o Dolní Dobrouč) con el peso molecular de 1,7 MDa (determinado mediante el método SEC-MALLS) en 50 g de agua para obtener una disolución viscosa homogénea que fluye bien, adecuada para el hilado. Esta disolución se hiló mediante el método húmedo con una boquilla que tiene el diámetro de 0,4 mm en un baño de hilado que comprende 2-propanol y se agitó con el dispersor Heidolph DIAX 900 a 2500 rpm. La microfibra que se forma se recogió del baño y se transfirió a 2-propanol, donde se completó la coagulación de la fibra. Después de 60 minutos el baño de maduración que contiene las microfibras se vertió en un mezclador de cuchillas Eta-Ergo, donde las fibras se acortaron, y además se acortaron y homogeneizaron con la ayuda de un mezclador Heidolph DIAX 900. La suspensión de fibras se homogeneizó adicionalmente y se filtró finalmente en una almohadilla adecuada (tejido de punto a partir de poliamida 6 (seda) con un peso por área de aprox. 40 g.m⁻²) y de esta manera se preparó una capa de esta mezcla de fibras. La masa de filtración obtenida se comprimió en húmedo en una calandria de dos rodillos y se secó a 25°C y a una humedad del aire relativa del 65%. La capa de fibras obtenida a partir de ácido hialurónico tenía un peso por área de 15 g.m⁻² (se restó el peso de la almohadilla). La capa de microfibras obtenida se puede aplicar incluida en la almohadilla o se puede eliminar-separar de la almohadilla y se puede emplear la capa de microfibras de manera separada. La naturaleza de la capa se muestra en la Fig. 13.

Las fibras son adecuadas para vendajes planos de absorción que estimulan la granulación y la cicatrización de heridas. Combinadas con un agente antiséptico se pueden emplear para la construcción de vendajes y parches funcionales. También pueden ser útiles en el campo de la cirugía plástica y correctora.

- 45 Los ejemplos descritos se pueden llevar a cabo en el aparato que se muestra en las Figuras 1A y 1B y que comprende un recipiente cilíndrico **1** para el baño de coagulación **1a**, y un disco rotatorio **2** con un eje vertical de rotación que pasa a través del fondo del recipiente cilíndrico **1** y a una distancia del eje vertical del recipiente cilíndrico **1**. Esto significa que el disco rotatorio **2** (rotor) que causa el movimiento del baño de coagulación, se

- 5 localiza asimétricamente en el recipiente cilíndrico 1. El diámetro del disco rotatorio 2 es aproximadamente el 10 al 30% del diámetro del recipiente 1. La distancia del borde del disco rotatorio 2 a partir de la pared del recipiente 1 es en el caso del aparato de laboratorio de aproximadamente 5 a 20 mm, por ejemplo, 15 mm. Las ventajas de esta colocación son que las fibras formadas no se enrollan en el disco rotatorio 2, no se rompen, y no se retuercen mutuamente. El disco rotatorio 2 está hecho preferiblemente de acero, vidrio o cerámica del grosor de 1 a 3 mm, y el diámetro puede ser, por ejemplo, 60 mm y se localiza en el baño de coagulación. El baño de coagulación puede ser, por ejemplo, del volumen de 2000 cm³, y se localiza en el recipiente 1 de naturaleza cilíndrica con el diámetro de 230 mm.
- 10 Las rotaciones del disco rotatorio 2 son preferiblemente de 2000 a 2500 rpm. Las flechas de las Figs. 1A y 1C y 1D muestran la dirección de la rotación del disco, o la dirección del flujo del baño de coagulación.
- 15 El aparato comprende además la boquilla de hilado 3, la salida 4 de la cual está dispuesta en el recipiente cilíndrico 1 en una distancia a partir de la pared de 70 a 130% de la distancia más corta del disco rotatorio 2 desde la pared del recipiente cilíndrico 1. La apertura de la boquilla 3 (aguja) que lleva la disolución de polímero tiene preferiblemente el diámetro de 0,05 a 1,6 mm y se coloca en la dirección del flujo del baño de coagulación en la distancia de 80 a 190° desde el eje que pasa a través del centro del recipiente 1 y el centro del disco rotatorio 2 (Fig. 1A). Esto significa que la distancia del ángulo del eje vertical del disco rotatorio 2 y la salida 4 de la boquilla de hilado 3 es preferiblemente superior a 80°, relativo al eje vertical del recipiente 1. En otra realización preferida de la invención la boquilla de hilado 3 puede doblarse en el extremo que comprende la salida 4.
- 20 La ventaja de doblar la boquilla 3 es que el eje del flujo que abandona la boquilla 3 es concurrente con el flujo del baño de coagulación y que la curvatura de la aguja 3, debido a la deformación y estrechamiento del diámetro en el punto de curvatura, causa una fuerte "tensión" a las moléculas del polímero, y por lo tanto, por ejemplo, debido a la naturaleza tixotrópica mostrada por el hialuronano, aumenta la viscosidad cinética de la disolución de polímero y también aparece una "disposición lineal de la cadena de macromoléculas" que es una buena condición para la formación de fibras resistentes. Según el método del hilado, la salida 4 de la boquilla 3 se puede colocar por encima
- 25 o por debajo del nivel del baño de coagulación 1a.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de microfibras básicas de polisacáridos para cubiertas de heridas caracterizadas por que, en un medio acuoso, se prepara una disolución de hilado de un polisacárido de 0,01 a 8% en peso que tiene el peso molecular de 60 kDa a 3 MDa y que se selecciona del grupo que comprende ácido hialurónico, un compuesto que comprende ácido hialurónico e iones metálicos, esquizofilano, complejo de quitina/chitosán-glucano, un compuesto que comprende el complejo quitina/chitosán-glucano e iones metálicos, una mezcla interna de quitina y chitosán, un compuesto que comprende una mezcla interna de quitina e iones metálicos, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, xantano, sal de xantano de sodio, sal de xantano de potasio, oxixelulosa, sal de oxixelulosa de sodio, sal de oxixelulosa de potasio, o mezclas de dichos polisacáridos, que se hila en un baño de coagulación no estacionario que consiste en 97,5 a 100% de alcohol de C₁-C₃, en donde el baño de coagulación se agita de 2.000 a 2.500 rpm siendo transferidas las fibras resultantes durante 20 minutos a 96 horas del baño de coagulación a un baño de maduración estacionario que comprende un alcohol de C₁-C₃, y después se seca, o se lava con alcohol y a continuación se seca.
2. El método de preparación según la reivindicación 1 caracterizado por que la disolución de hilado pasa a través de un paso de aire de 1 a 200 mm de longitud antes de su entrada en el baño de coagulación, y/o la disolución de hilado, antes de entrar en el baño de coagulación, se almacena en un refrigerador durante 5 a 24 horas a la temperatura de -40°C a -10°C y después se deja calentar a temperatura ambiente.
3. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizado por que la temperatura del baño de coagulación está dentro del intervalo de 18 a 30°C.
4. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que el baño de maduración comprende además hasta el 10% en peso de ácido orgánico.
5. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que la disolución de hilado comprende además una sal de calcio o zinc en la concentración de 0,1 a 50% en peso.
6. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que las fibras se metalizan además durante 20 minutos a 25 días directamente en un baño seleccionado del baño de coagulación, baño de maduración, baño de acortamiento o baño de homogeneización, mediante la adición de una sal metálica polivalente, o se transfieren a un nuevo baño, en donde cada uno de los baños comprende un alcohol de C₁-C₃, o una mezcla de un alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico, y una sal de un metal polivalente seleccionado del grupo que comprende calcio, magnesio, cobre, manganeso, zinc, cromo, hierro, y cobalto.
7. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que las fibras se acortan en el baño de acortamiento que comprende un alcohol de C₁-C₃, o una mezcla de un alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico, a partir de una longitud de inicio de 0,8 a 3 cm hasta una longitud de 1 a 5 mm, o las fibras se acortan directamente en el baño de maduración, o se transfieren a un nuevo baño de acortamiento.
8. El método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por que las fibras se homogenizan en el baño de homogeneización que comprende un alcohol de C₁-C₃, o la mezcla de un alcohol de C₁-C₃ y un ácido orgánico, o se homogenizan directamente en el baño de acortamiento, o se transfieren a un nuevo baño de homogeneización.
9. Un método de producción de una cobertura de heridas basada en fibras de polisacáridos caracterizado por que las fibras se preparan mediante el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una mezcla de fibras preparada mediante el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una mezcla de fibras preparada mediante el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y se preparan fibras basadas en el micelio natural, y después las fibras se filtran de la disolución y la masa de filtración se comprime y/o seca.
10. El método de producción de la cobertura según la reivindicación 9 caracterizado por que las fibras se filtran en una almohadilla adecuada, la masa de filtración se comprime con la almohadilla, y a continuación se secan, en donde la masa de filtración se lava opcionalmente con alcohol antes de secar y/o la almohadilla se elimina opcionalmente de la masa de filtración seca.
11. El método de producción de la cobertura según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 11 caracterizado por que la masa de filtración seca se introduce en el baño de metalización, después las fibras se eliminan del baño de metalización, se lavan con alcohol y se secan.
12. El método de producción de la cobertura según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 caracterizado por que el secado se lleva a cabo a la temperatura de 20 a 80°C y a una humedad del aire relativa del 15 al 80%.
13. El método de producción de la cobertura según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 caracterizado por que el secado se lleva a cabo mediante aire caliente.

14. Una cobertura de heridas basada en las fibras de polisacárido preparadas mediante el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado por que comprende microfibras básicas de biopolímero, o una mezcla de microfibras básicas de biopolímero, o una mezcla de microfibras básicas de biopolímero y fibras basadas en el micelio natural, donde su peso por área es al menos 5 g/m².
- 5 15. La cobertura de heridas según la reivindicación 14 caracterizada por que está en forma de textil no tejido, textil no tejido fijado a una almohadilla, algodón hidrófilo, tampón, o tejido de papel.

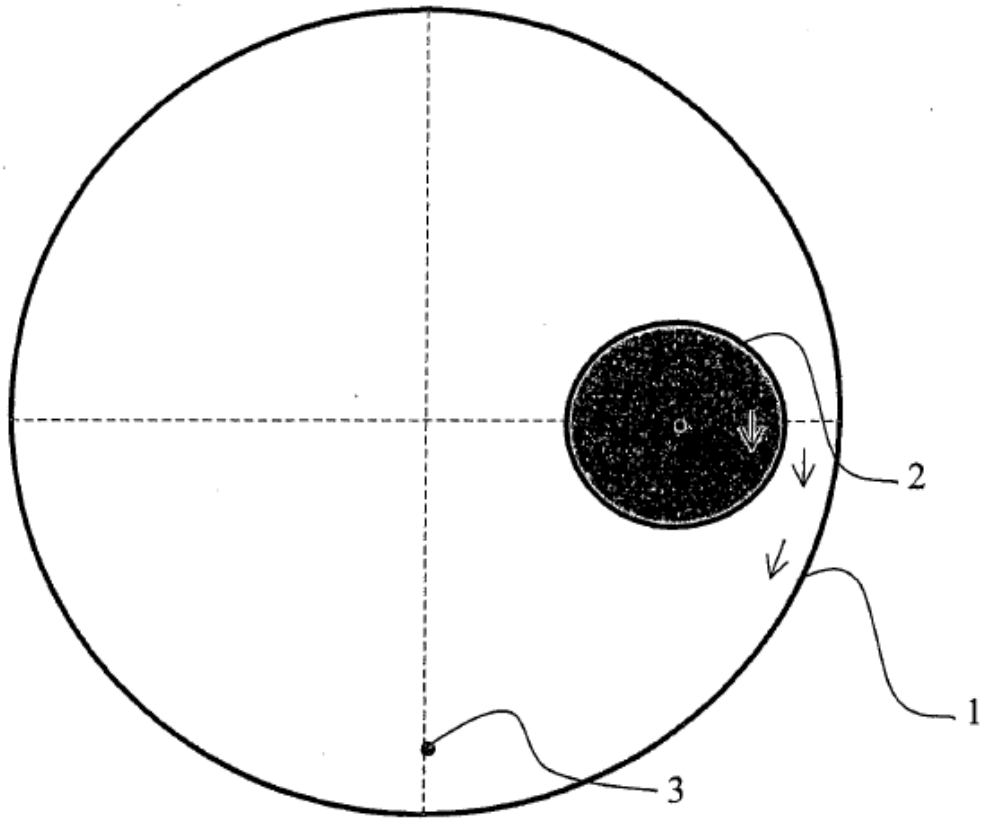


FIG.1A

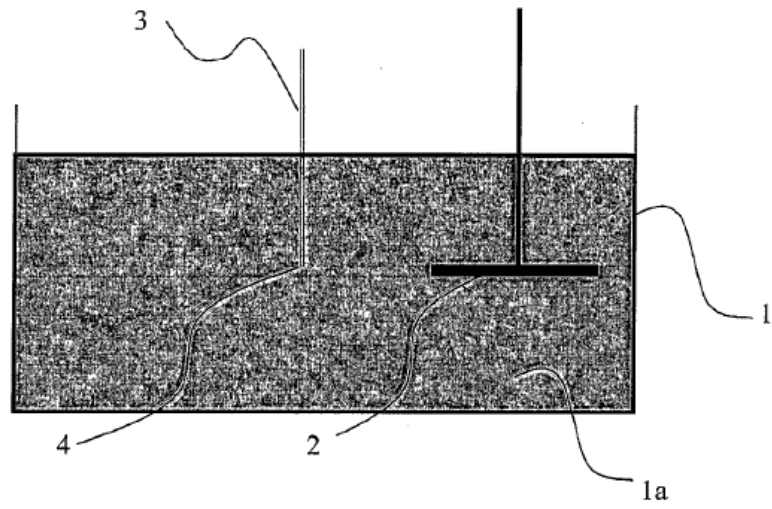


FIG. 1B

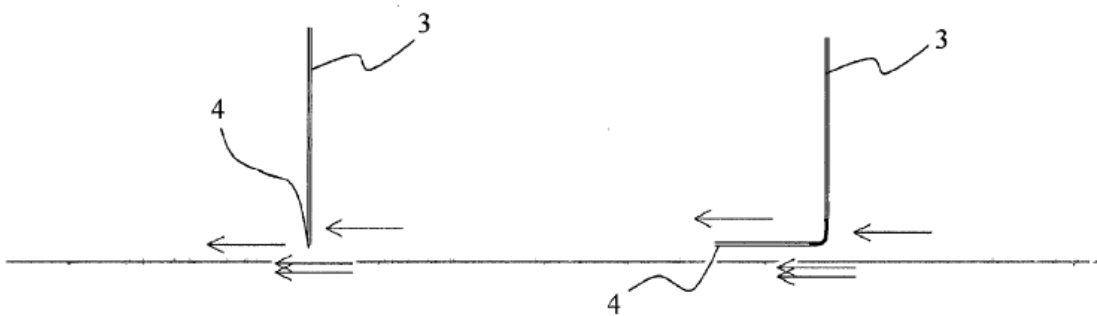


FIG. 1C

FIG. 1D

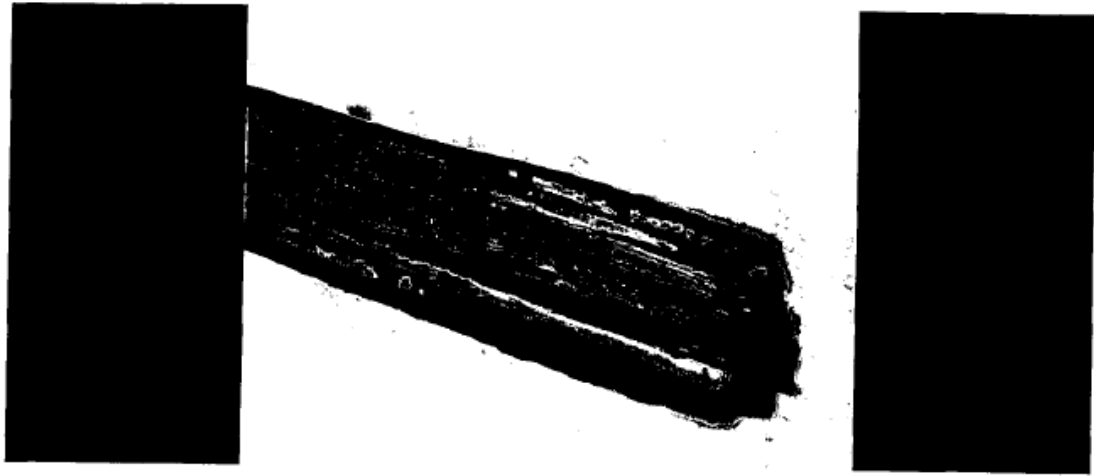


FIG.2



FIG.3A

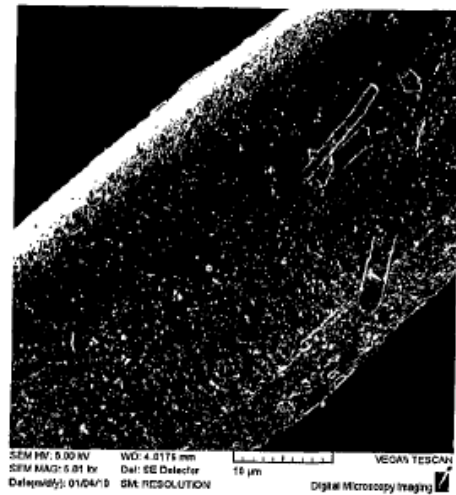


FIG.3B

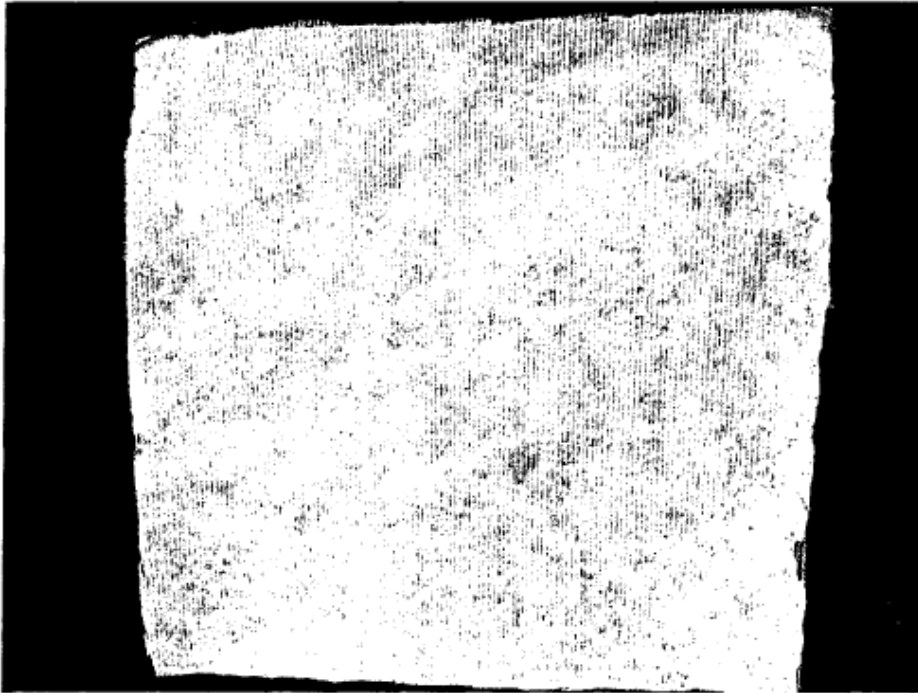


FIG.4



FIG.5

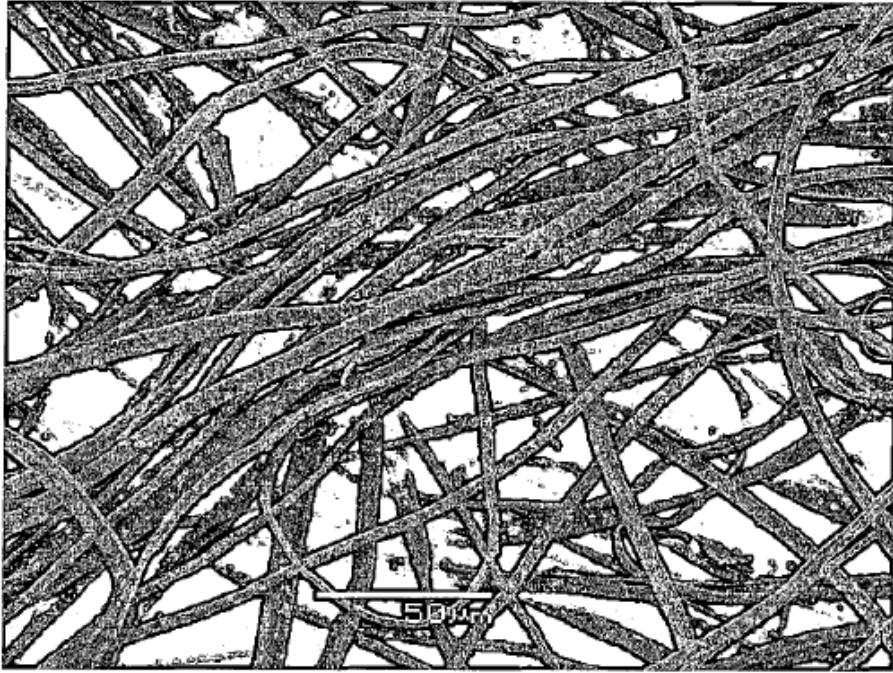


FIG.6

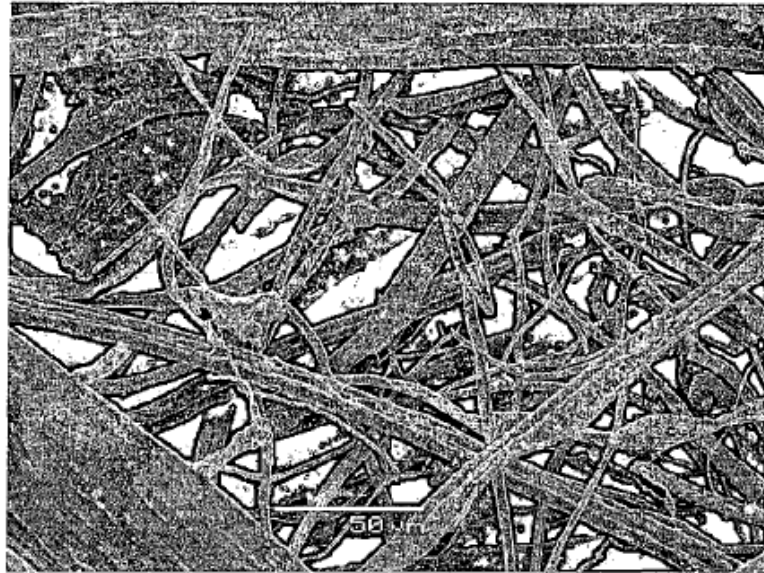


FIG.7

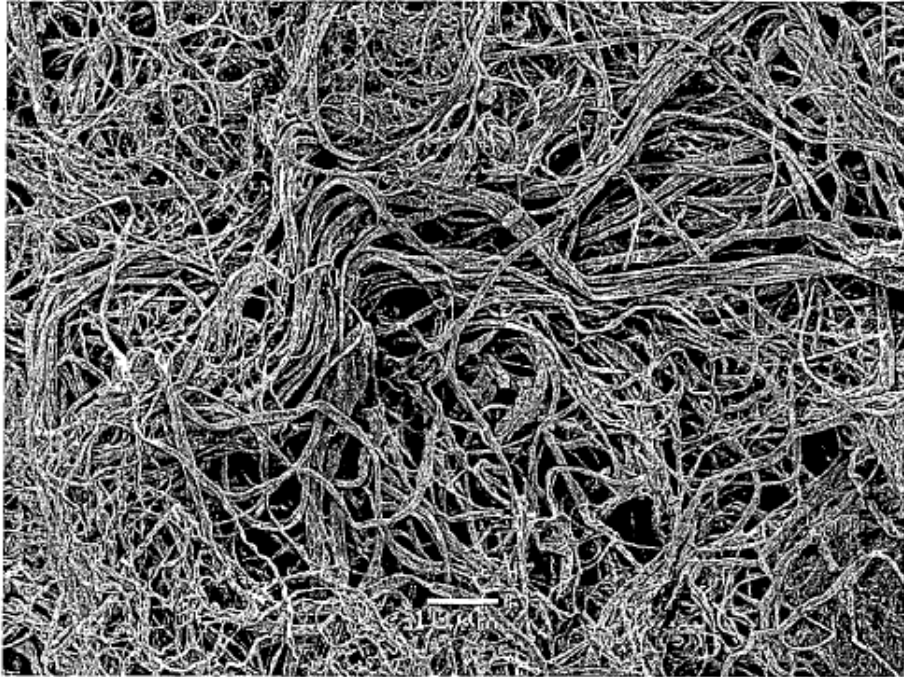


FIG.8

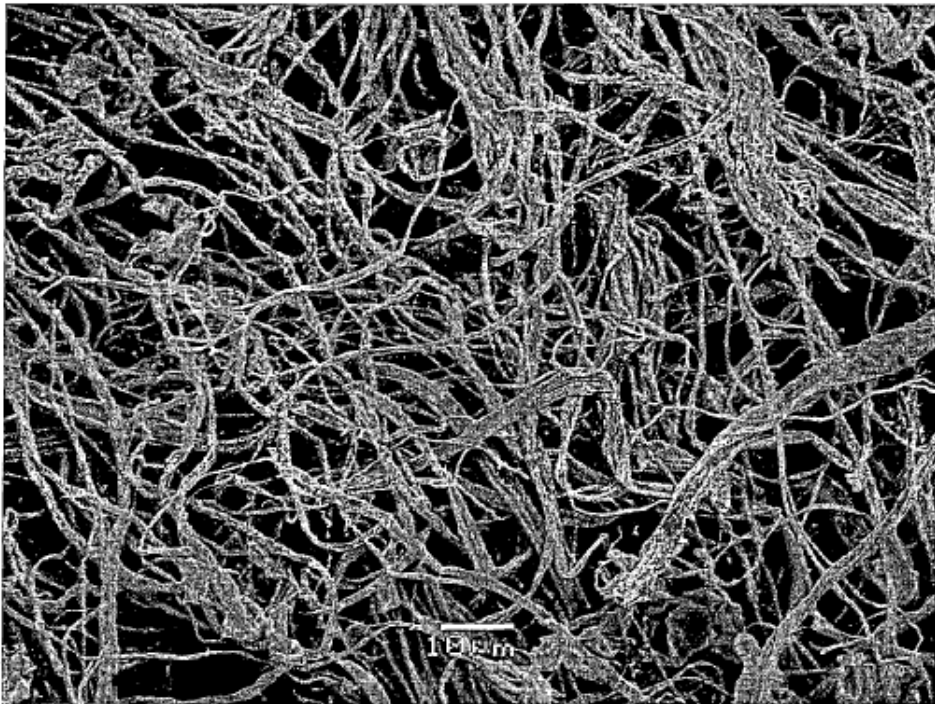


FIG.9

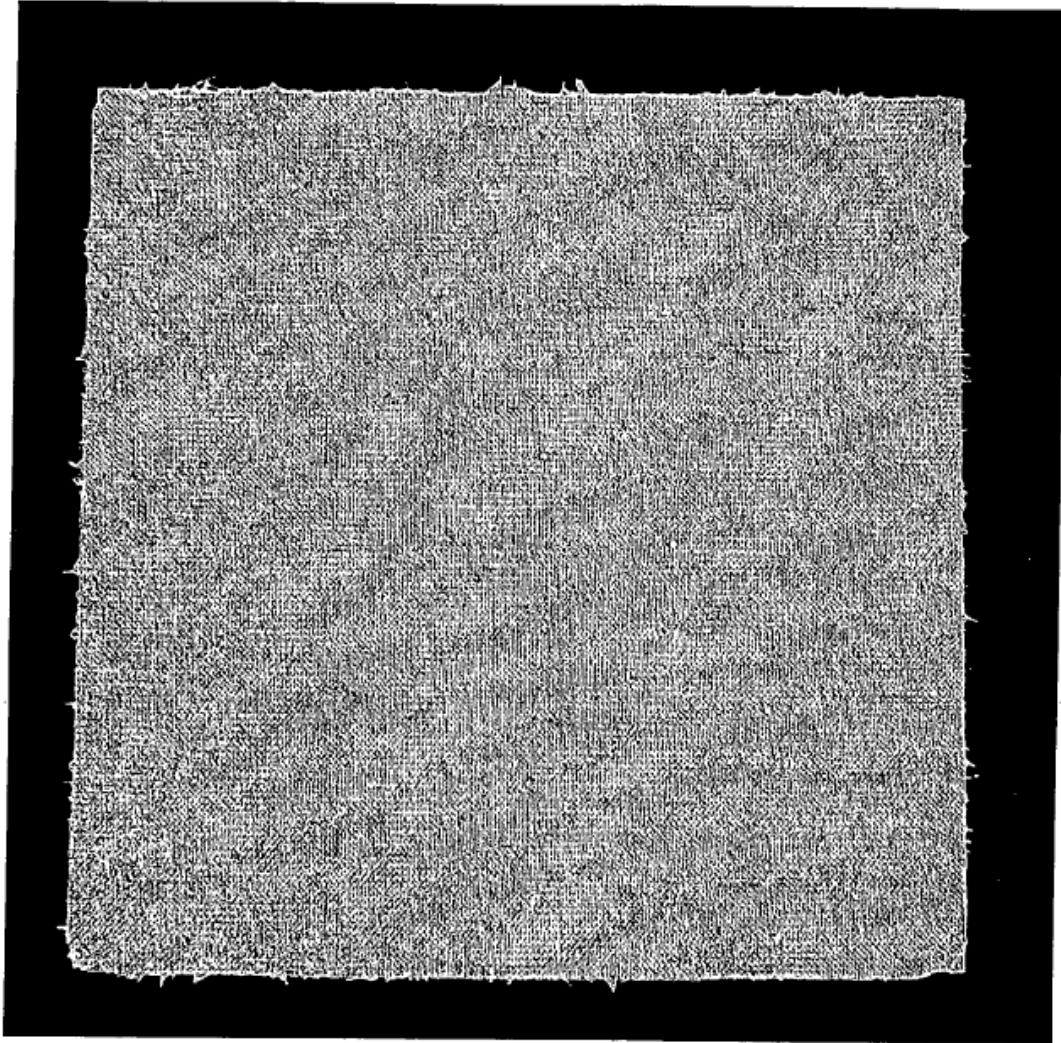


FIG.10a

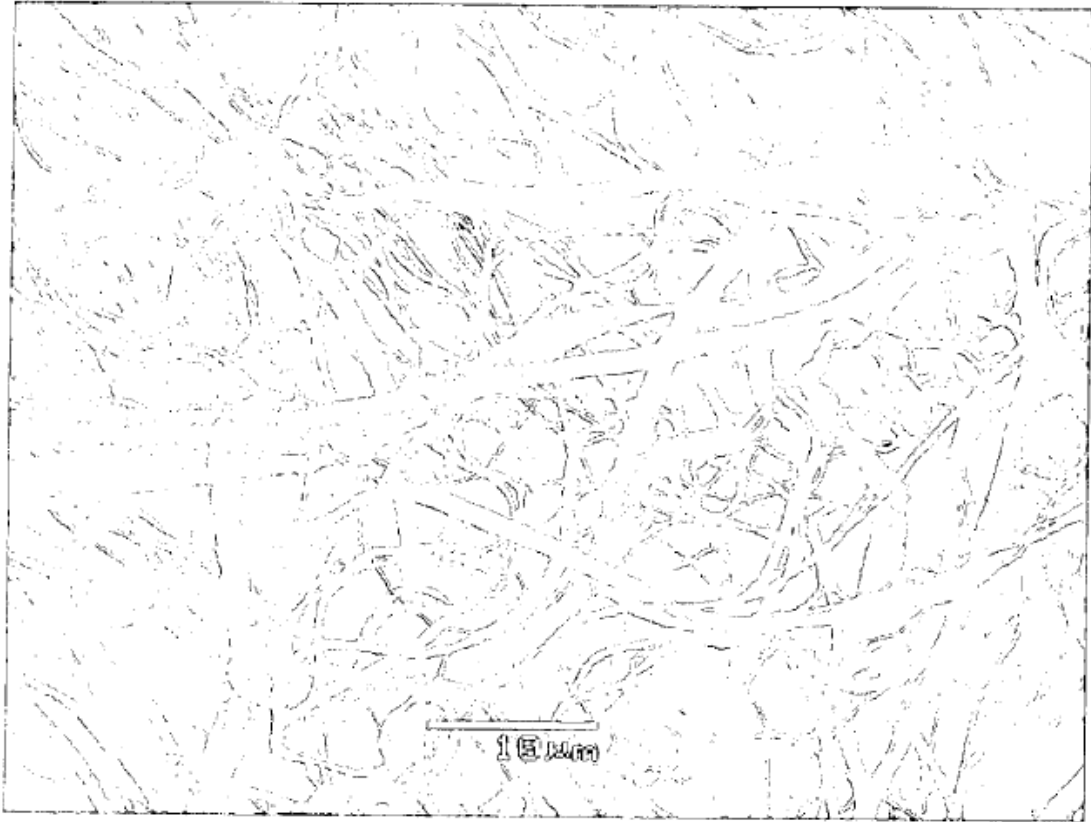


FIG.10b

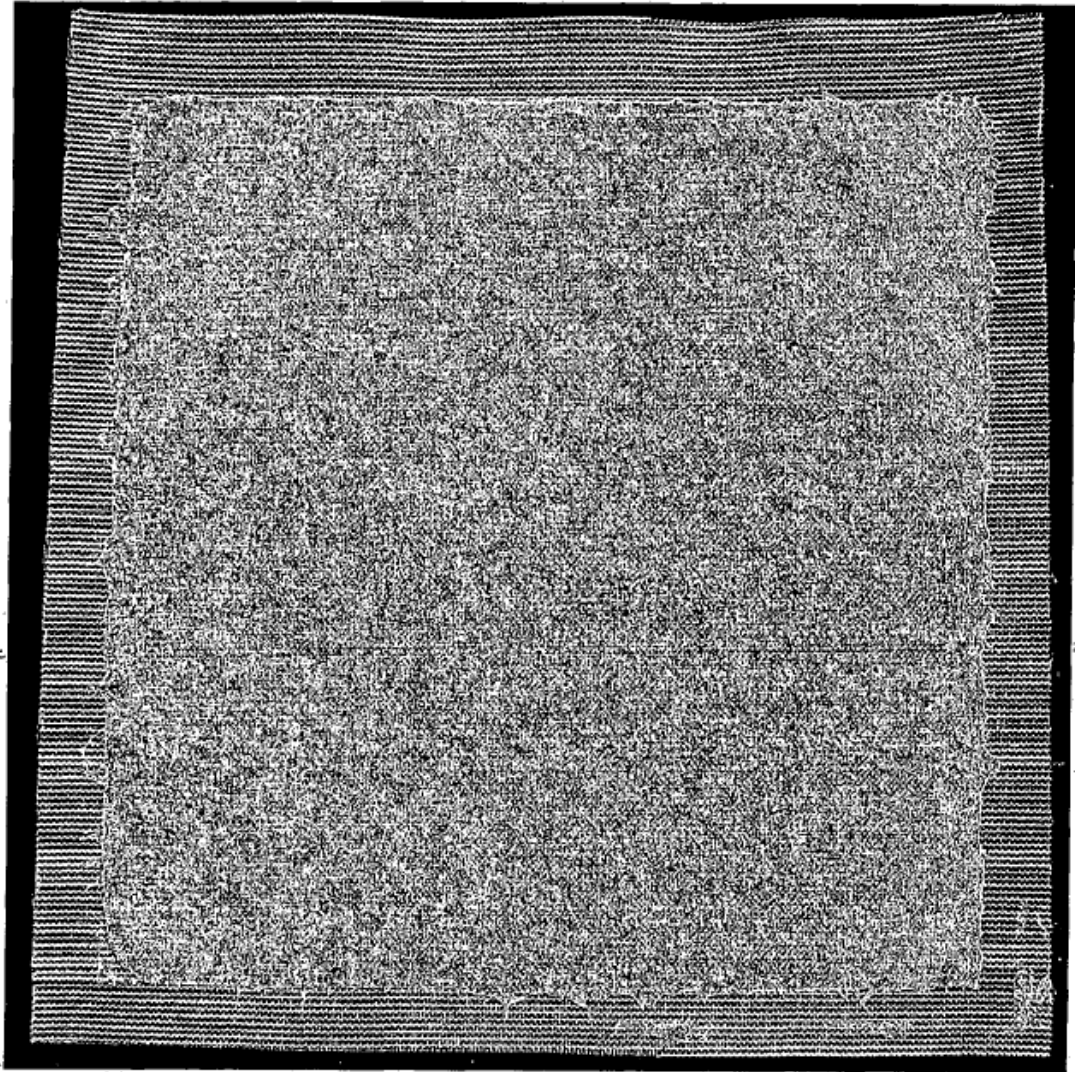


FIG.11

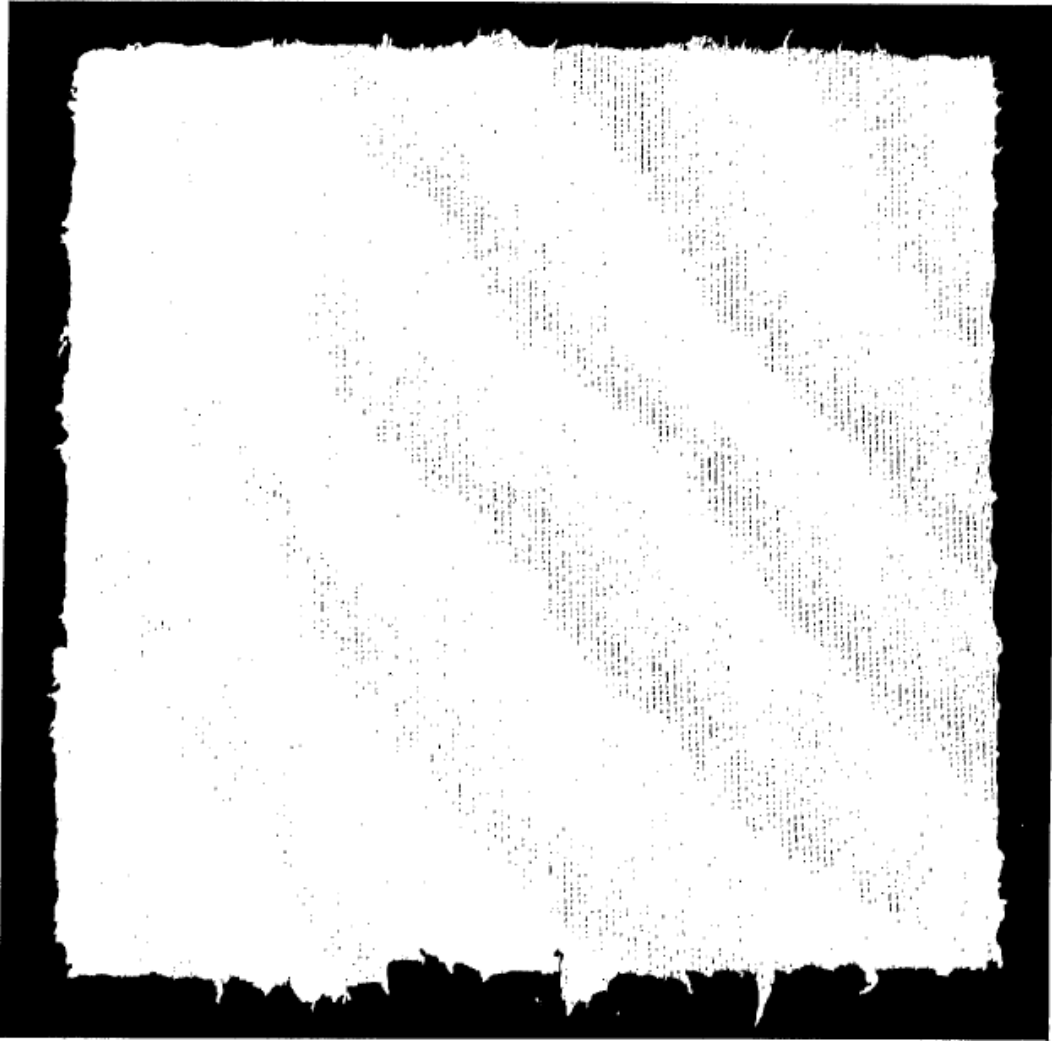


FIG.12a

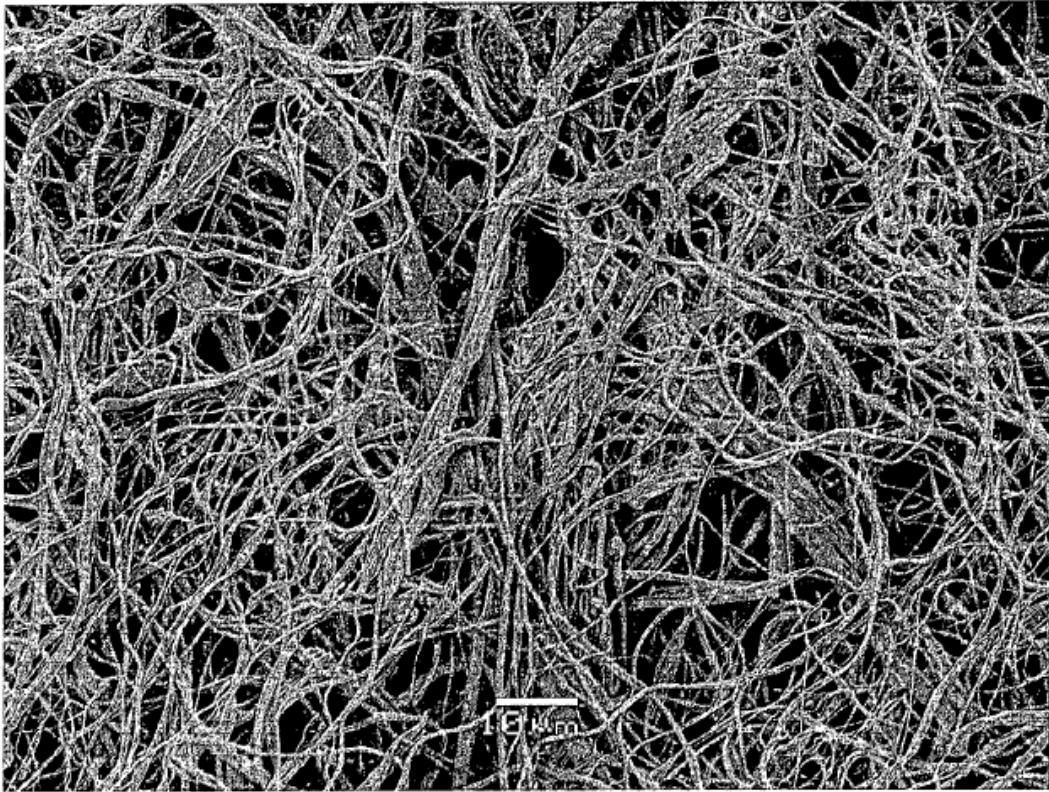


FIG.12b

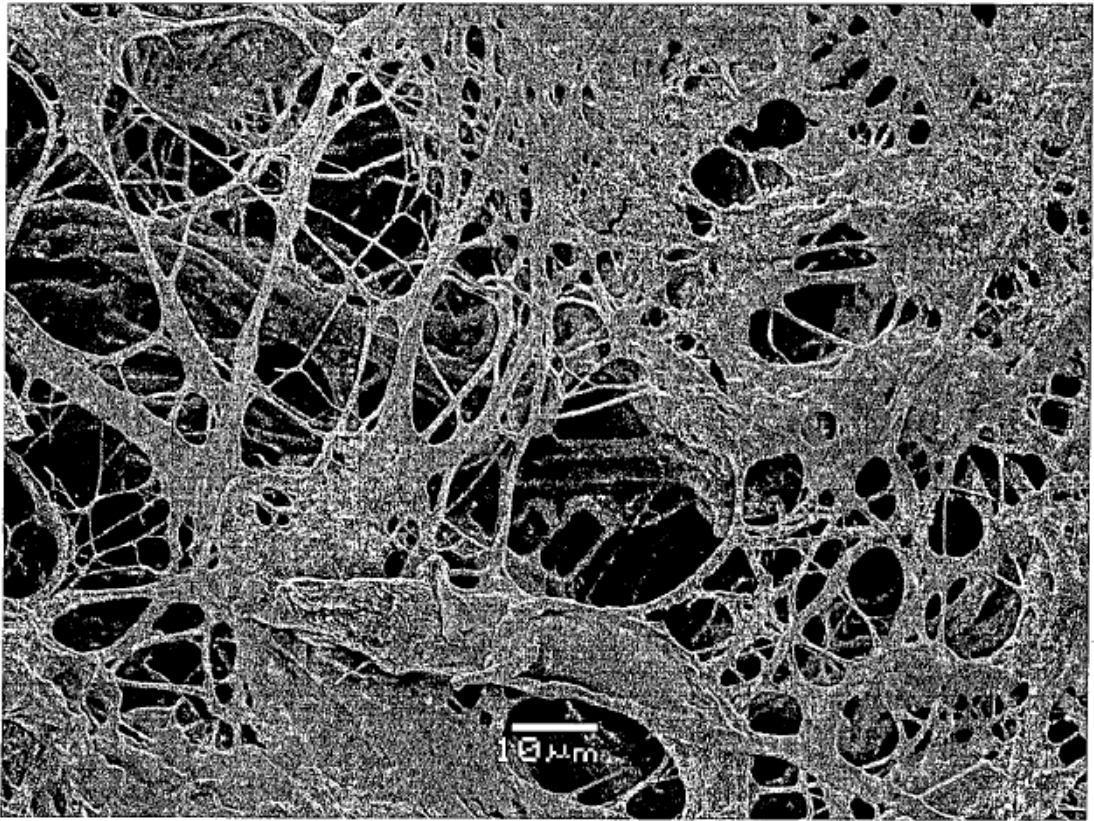


FIG.13