

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 826**

51 Int. Cl.:

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/US2013/041659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13806931 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2863961**

54 Título: **Dispositivos hemostáticos**

30 Prioridad:

22.06.2012 US 201261663412 P

18.01.2013 US 201361754129 P

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

22.11.2018

73 Titular/es:

Z-MEDICA, LLC (100.0%)

4 Fairfield Blvd.

Wallingford, CT 06492, US

72 Inventor/es:

LO, DENNY y

DUBEY, DINA

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 690 826 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

Dispositivos hemostáticos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general a dispositivos para promover la hemostasia y, más particularmente, a vendas hemostáticas y apósitos para heridas.

Descripción de la técnica relacionada

[0002] La sangre es un tejido líquido que incluye glóbulos rojos, glóbulos blancos, corpúsculos y plaquetas dispersas en una fase líquida. La fase líquida es plasma, que incluye ácidos, lípidos, electrolitos solubilizados y proteínas. Las proteínas se suspenden en la fase líquida y se pueden separar de la fase líquida mediante cualquiera de una variedad de procedimientos, como pueden ser técnicas de filtración, centrifugación, electroforesis e inmunoquímicas. Una proteína particular suspendida en la fase líquida es el fibrinógeno. Cuando se produce una hemorragia, el fibrinógeno reacciona con el agua y la trombina (una enzima) para formar fibrina, que es insoluble en la sangre y se polimeriza para formar coágulos.

[0003] En una amplia variedad de circunstancias, los animales, incluidos los humanos, pueden sufrir heridas. A menudo, la hemorragia se asocia con dichas heridas. En algunas circunstancias, la herida y la hemorragia son leves, y todo lo que se necesita son las funciones normales de coagulación sanguínea además de la aplicación de unos simples primeros auxilios. Desafortunadamente, en otras circunstancias puede producirse una hemorragia significativa. Estas situaciones generalmente requieren un equipo y materiales especializados, así como personal cualificado para administrar la ayuda adecuada. Si dicha ayuda no está disponible, puede producirse una pérdida excesiva de sangre. Cuando la hemorragia es grave, a veces la disponibilidad inmediata de equipo y personal cualificado sigue siendo insuficiente para restañar el flujo de sangre de manera oportuna.

[0004] Además, las heridas graves a menudo se pueden infligir en zonas remotas o en situaciones tales como en un campo de batalla, donde no se dispone de la asistencia médica adecuada inmediatamente. En estos casos, puede ser útil detener la hemorragia, incluso en heridas menos graves, durante el tiempo suficiente para dejar que la persona o animal lesionado reciba la atención médica.

[0005] En un esfuerzo por abordar los problemas descritos anteriormente, se han desarrollado materiales para controlar una hemorragia excesiva en situaciones en las que la ayuda convencional no está disponible o es menos eficaz que la óptima. Aunque se ha demostrado que estos materiales son bastante satisfactorios, a veces no son lo suficientemente eficaces en heridas traumáticas y tienden a ser caros. Además, estos materiales a veces son ineficaces en algunas situaciones, inestables a altas temperaturas, y pueden ser difíciles de aplicar así como de retirar de una herida.

[0006] De manera similar, otros productos o dispositivos hemostáticos disponibles pueden incluir un material aglutinante para unir un material hemostático al dispositivo. Esta configuración se puede utilizar para suministrar con éxito el material hemostático en una herida; sin embargo, la sangre o el exudado de la herida pueden disolver una parte significativa del material aglutinante, lo que potencialmente permite que una parte significativa del agente hemostático se separe del dispositivo.

[0007] La hemorragia también puede ser un problema durante los procedimientos quirúrgicos. La hemorragia a veces se aborda suturando o grapando una incisión o una zona de hemorragia interna, así como con el uso de una gasa, esponja u otro material que ejerza presión contra el lugar de la hemorragia o que absorba la sangre. Sin embargo, cuando la hemorragia se vuelve excesiva, estas medidas pueden no ser suficientes para detener el flujo de sangre tan rápido como se desea.

[0008] El documento US2010228174 se refiere a un dispositivo para promover la coagulación de la sangre que comprende un mineral de arcilla y un agente antiadherente.

[0009] El documento US2007276308 se refiere a agentes y dispositivos que promueven la hemostasia y, más particularmente, a agentes hemostáticos basados en tierra de diatomeas y dispositivos que incorporan dichos agentes

para el suministro de los mismos a heridas con hemorragia.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 5 **[0010]** Según la invención, se proporciona un dispositivo hemostático que comprende un sustrato (como puede ser un sustrato de gasa o un sustrato de esponja), un material de arcilla hemostática dispuesto en, al menos un lado del sustrato, y un aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G configurado para unir el material hemostático al sustrato en el que el dispositivo hemostático se somete a un procedimiento de secado; en el que el aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G tiene el efecto de retener significativamente el
- 10 material hemostático en el sustrato cuando está expuesto a la sangre; y en el que el dispositivo está configurado de manera que, cuando se trata la hemorragia, la aplicación del dispositivo puede hacer que la sangre se absorba en el sustrato y que, al menos una parte del material de arcilla, entre en contacto con la sangre para ayudar a acelerar la coagulación.
- 15 **[0011]** El material hemostático se puede aplicar al sustrato con una cantidad hemostáticamente eficaz y de una forma hemostáticamente eficaz. En el presente dispositivo en el que el alginato comprende una alta concentración de monómeros de guluronato (por ejemplo, una relación de guluronato a manuronato mayor o igual a aproximadamente el 50 %), el aglutinante puede ser resistente a la solubilidad en fluidos tales como una solución salina o la sangre.
- 20 **[0012]** En algunas realizaciones, cuando el dispositivo hemostático se usa para tratar una herida con hemorragia, se configura de modo que el dispositivo hemostático entre en contacto con la superficie de una herida con hemorragia y al menos una parte del material hemostático sobre y/o en el sustrato entra en contacto directo con la sangre que emana de la superficie de la herida para iniciar o acelerar el proceso de coagulación, y el aglutinante retiene sustancialmente el material hemostático sobre y/o en el sustrato, incluso cuando se está expuesto a líquidos
- 25 como la sangre.
- [0013]** El uso del aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G junto con un agente hemostático puede retener significativamente el agente hemostático en o dentro del sustrato de un dispositivo hemostático. Dicha retención puede ser ventajosa durante la fabricación, el envasado y el transporte de un dispositivo hemostático, y también puede ayudar durante la aplicación y extracción del dispositivo de una herida. Por ejemplo, el
- 30 uso de un material aglutinante adecuado puede reducir la cantidad de agente hemostático que se separa o se desprende del dispositivo cuando está expuesto a líquidos como la sangre o que se disuelve por la sangre u otros líquidos. Esta característica puede facilitar que un cuidador sepa cuánto material hemostático se está aplicando a una herida.
- 35 **[0014]** El aglutinante puede ser: (a) biocompatible, en el sentido de que se considera seguro para su uso en aplicaciones médicas; (b) cómodo y rentable para su fabricación, ya que está disponible en un suministro constante, a un coste razonable, y puede procesarse de forma relativamente económica y no requiere el uso de productos químicos tóxicos o, en cualquier caso, indeseables o caros para su procesamiento; (c) resistente a la solubilidad en una solución salina y/o fluidos corporales; y (d) altamente flexible y adaptable cuando se aplica una cantidad hemostáticamente eficaz en y/o sobre un sustrato, de modo que el dispositivo hemostático resultante no sea excesivamente rígido y se pueda ajustar fácilmente para compactarse dentro, o envolverse alrededor, de la superficie de la herida o la cavidad de la herida sin que se produzcan protuberancias, espacios o huecos significativos; y/o (e) puede proporcionar un vehículo en el que un agente hemostático puede interactuar libremente con la sangre, por
- 40 ejemplo al proporcionar una superficie porosa que permite la entrada de sangre a través del aglutinante directamente al agente hemostático o al proporcionar una superficie en la que el agente hemostático sobresale externamente de modo que entra en contacto directamente con la sangre.
- 45 **[0015]** En algunas realizaciones, los dispositivos y agentes se aplican fácilmente a heridas abiertas. En particular, cuando el agente hemostático se retiene en una malla o dispositivo similar, o cuando se incorpora en una estructura de tejido o no tejida para formar una gasa, el dispositivo puede envasarse y extraerse fácilmente de un recipiente esterilizado, y colocarse, compactarse, o sujetarse directamente en los puntos desde los cuales la sangre emana a fin de provocar la coagulación.
- 50 **[0016]** Una ventaja en el uso de un aglutinante reticulado, tal como el alginato de calcio según la reivindicación 1, junto con un agente hemostático es que la adhesión indeseable de un dispositivo hemostático a la herida puede reducirse. En algunas realizaciones, el dispositivo puede retirarse fácilmente de una herida manteniendo la superficie de la costra generalmente intacta sin romper un coágulo de sangre recién formado ni inducir una nueva hemorragia significativa. Además, en algunas realizaciones, el uso de dispositivos según la presente divulgación puede ayudar en
- 55

el proceso global de cicatrización de una herida. Dichas características en un dispositivo hemostático de la presente divulgación pueden mejorarse mediante la selección de los agentes hemostáticos adecuados (por ejemplo, caolín) y/o aglutinantes (por ejemplo, alginato de calcio).

- 5 **[0017]** En algunas realizaciones, se puede usar una esponja (por ejemplo, en forma de una matriz de esponja) que comprende un medio con células abiertas y/o cerradas de forma regular o irregular, como puede ser una espuma de polímero plástico. Una esponja puede ser altamente absorbente, lo que puede permitir una alta carga de un agente hemostático y un aglutinante asociado, y una alta absorción de sangre, exudado u otros líquidos. En algunas realizaciones, la preparación de un dispositivo hemostático que incluye una esponja comprende una o más etapas que
- 10 son iguales o similares a las empleadas en la preparación de una gasa, tal como cualquiera de las que se describen en esta invención. En algunas realizaciones, los procedimientos para preparar una matriz de esponja incluyen etapas adicionales o alternativas para mejorar el dispositivo hemostático resultante, tal como comprimir y permitir la expansión de la matriz de esponja mientras se aplican uno o más aglutinantes y/o agentes hemostáticos que mejoran su absorción en el interior de la matriz de esponja. Además, los procedimientos mejorados de absorción se pueden
- 15 sustituir o combinar con otros procedimientos o técnicas de aplicación, como puede ser el procedimiento de pulverización o de boquilla de ranura. En algunas realizaciones, se puede usar un procedimiento de pulverización o de boquilla de ranura para aplicar un material tal como un agente hemostático o un agente antiadherente a solamente una superficie de la esponja (por ejemplo, una superficie inferior o una superficie superior).

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018]

- La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo hemostático que se aplica a una herida.
- 25 La Fig. 2A es una vista en perspectiva de un rollo de un dispositivo hemostático.
La Fig. 2B es una vista en perspectiva de un dispositivo hemostático doblado en una configuración de plegado en Z.
La Fig. 3A es una vista en perspectiva esquemática de una realización de una gasa que tiene propiedades hemostáticas.
La Fig. 3B es una vista en perspectiva de otra realización de una gasa que tiene propiedades hemostáticas.
- 30 La Fig. 3C es una vista en perspectiva de otra realización de una gasa que tiene propiedades hemostáticas.
La Fig. 4 es una vista en perspectiva de una venda adhesiva que incorpora el material hemostático en un sustrato de gasa para su aplicación en una herida con hemorragia.
La Fig. 5A es una representación esquemática de un sustrato que tiene capacidades hemostáticas.
La Fig. 5A es una representación esquemática de otro sustrato que tiene capacidades hemostáticas.
- 35 La Fig. 5C es una representación esquemática de una realización de una matriz de esponja que tiene capacidades hemostáticas.
La Fig. 6 ilustra un ejemplo de un proceso de aplicación en la aplicación de una suspensión que contiene un agente hemostático a un sustrato de esponja.
La Fig. 7 es un análisis de la composición de una muestra de alginato mediante $^1\text{H NMR}$.
- 40 La Fig. 8 es otro análisis de la composición de una muestra de alginato mediante $^1\text{H NMR}$.
La Fig. 9 es otro análisis de la composición de una muestra de alginato mediante $^1\text{H NMR}$. La Fig. 10 ilustra una parte del análisis que se muestra en la Fig. 9.
La Fig. 11 son datos de ajuste de los picos para el análisis que se muestra en la Fig. 9.
La Fig. 12 es otro análisis de la composición de una muestra de alginato mediante $^1\text{H NMR}$.
- 45 La Fig. 13 es otro análisis de la composición de una muestra de alginato mediante $^1\text{H RMN}$. La Fig. 14 son datos de ajuste de los picos para el análisis que se muestra en la Fig. 13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 50 **[0019]** En el presente documento se describen dispositivos hemostáticos, agentes hemostáticos y materiales aglutinantes que son aplicables a heridas con hemorragia para promover la hemostasia y la cicatrización de heridas. Se entenderá que cualquier característica descrita en esta invención puede usarse en combinación con una o más de cualquiera de las otras características descritas. Además, las realizaciones específicas descritas en esta invención son simplemente realizaciones preferidas de la presente divulgación. Ninguna característica es esencial o
- 55 indispensable.

[0020] En algunas realizaciones de los dispositivos hemostáticos descritos en esta invención, los dispositivos hemostáticos están configurados concretamente para su uso en el tratamiento de una herida con hemorragia proporcionando un efecto hemostático. Los agentes hemostáticos incluyen materiales de arcilla u otros materiales a

base de sílice que, cuando se ponen en contacto con una herida con hemorragia, pueden facilitar la coagulación. La presente invención no se limita a la arcilla, sin embargo, como otros materiales hemostáticos tales como vidrios bioactivos, hemostáticos biológicos, materiales de tamiz molecular, tierra de diatomeas, alginato de calcio, quitosán, trombina, combinaciones de los anteriores y similares están dentro del alcance de la presente divulgación y se pueden utilizar junto con la arcilla como un agente hemostático. En algunas realizaciones, un material hemostático adecuado puede ser bioinerte, barato, en suministro constante y fácil de procesar.

[0021] El aglutinante es un aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G, y es capaz de retener sustancialmente un agente hemostático en, o sobre, un dispositivo hemostático, incluso cuando está expuesto a un líquido como la sangre. En algunas realizaciones, el aglutinante no se disuelve sustancialmente en el líquido con el que se pretende que entre en contacto.

[0022] Algunos materiales aglutinantes adecuados se crean a partir de dos o más agentes químicos que pueden formarse a partir de dos o más constituyentes químicos. Los agentes se pueden unir de manera que induce enlaces químicos (por ejemplo, iónicos, covalentes, etc.) entre al menos dos de los constituyentes químicos más fundamentales. Por ejemplo, un alginato, como el alginato de sodio, se puede combinar con una sal que puede formar iones de calcio, zinc, bario, aluminio, hierro o circonio, en combinación con cloro, otro halógeno o sulfatos. Se pueden usar muchos otros posibles agentes químicos de reticulación con aglutinantes y/o agentes hemostáticos, incluidos, entre otros, los siguientes: (1) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida: comúnmente conocida como EDC (se encuentra en la familia de las carbodiimidias y carboxilo reticulado con grupos amina que forman enlaces amida); (2) EDC+NHS (N-hidroxisuccinimida) o EDC+sulfa-NHS (la adición de NHS o sulfa-NHS crea unos enlaces amida más estables); (3) Genipin; y/o (4) glutaraldehído.

[0023] Tal como se emplea en esta descripción, el término "arcilla" se usa según su significado habitual en este campo e incluye una forma cristalina de silicato de aluminio hidratado. Los cristales de arcilla son generalmente de forma irregular e insolubles en agua. La combinación de algunos tipos de arcilla con agua puede producir una masa con cierto grado de plasticidad. Dependiendo del tipo de arcilla, la combinación de la misma con agua puede producir un gel coloidal con propiedades tixotrópicas.

[0024] En algunas realizaciones, el material de arcilla es caolín, que incluye el mineral "caolinita". Aunque el término "caolín" se usa a continuación para describir algunas realizaciones, debe entenderse que la caolinita también se puede usar junto con, o en lugar de, el caolín. La presente invención no está limitada con respecto al caolín o la caolinita. Se pueden usar muchos otros materiales de arcilla adecuados, incluidos, entre otros, atapulgita, bentonita, filosilicatos distintos de la caolinita, tales como montmorillonita, silicatos distintos de los filosilicatos, tales como tectosilicatos, combinaciones de los anteriores, combinaciones de los anteriores con caolín y/o tierra de diatomeas, y similares.

[0025] Los ejemplos de minerales de silicato incluyen nesosilicatos u orosilicatos, sorosilicatos, ciclosilicatos, inosilicatos, filosilicatos y tectosilicatos. Los ejemplos de filosilicatos incluyen componentes del grupo serpentino, tales como antigorita, crisotilo y lizardita; componentes del grupo de minerales de arcilla tales como halloysita, illita, vermiculita, talco, palygorskita y pirofilita; minerales del grupo mica tales como biotita, moscovita, flogopita, lepidolita, margarita, glauconita; y los minerales del grupo clorita. Los ejemplos de tectosilicatos incluyen componentes del grupo de cuarzo, la familia del feldespato, la familia de los feldespatoides, el grupo de la escapolita y el grupo de la zeolita, así como la petalita y la analcima.

[0026] Tal como se emplea en esta memoria, el término "caolín" se usa según su significado habitual en este campo. En algunas realizaciones, el caolín incluye una arcilla de aluminosilicato suave y terrosa (y, más concretamente, una arcilla de filosilicato dioctaédrica) que tiene la fórmula química $Al_2Si_2O_5(OH)_4$. En algunas realizaciones, el caolín es un mineral de silicato estratificado de manera natural que tiene láminas tetraédricas alternas y láminas octaédricas de octaedros de alúmina unidas a través de los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo. En algunas formas, el caolín puede comprender aproximadamente el 50 % de alúmina, aproximadamente el 50 % de sílice y trazas de impurezas.

[0027] Un tipo de caolín es el caolín plástico de Edgar, que es una arcilla de caolín lavada con agua que se extrae y procesa en, y cerca de, Edgar, Florida. El caolín plástico de Edgar tiene características de plasticidad deseables, es moldeable y puede producir una suspensión tixotrópica cuando se mezcla con un líquido como el agua.

[0028] La arcilla u otro material hemostático de algunas realizaciones se puede mezclar o en cualquier caso utilizar junto con otros materiales para proporcionar funciones de coagulación adicionales y/o una eficacia mejorada.

Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, sulfato de magnesio, metafosfato de sodio, cloruro de calcio, dextrina, combinaciones de los materiales anteriores, e hidratos de los materiales anteriores.

[0029] En algunas realizaciones, diversos materiales se pueden mezclar, asociar o incorporar en el caolín u otro agente hemostático para mantener un entorno antiséptico en el sitio de la herida o para proporcionar funciones que sean complementarias a las funciones de coagulación de la arcilla. Los materiales ejemplares que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, composiciones farmacéuticamente activas tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, antihistamínicos (por ejemplo, cimetidina, maleato de clorfeniramina, hidrocloreuro de difenhidramina e hidrocloreuro de prometazina), compuestos que contienen iones de plata o cobre, combinaciones de los anteriores, y similares. Otros materiales que pueden incorporarse para proporcionar funciones hemostáticas adicionales incluyen ácido ascórbico, ácido tranexámico, rutina y trombina. También se pueden añadir agentes botánicos que tengan efectos deseables en el sitio de la herida.

[0030] Para su uso en algunas realizaciones, el caolín (u otro material de arcilla o tierra de diatomeas) puede estar en forma de partículas. Tal como se emplea en esta memoria, las "partículas" incluyen gotas, pastillas, gránulos, barras o cualquier otra morfología superficial o combinación de morfologías superficiales. Independientemente de la morfología superficial, en algunas realizaciones, las partículas son de aproximadamente 0,2 mm (milímetros) a aproximadamente 10 mm, preferentemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 5 mm y, más preferentemente, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro eficaz de media. Sin embargo, la presente invención no está limitada en este sentido, y otros tamaños de partículas (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,2 mm) también están dentro del alcance de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula del caolín (u otro material de arcilla o tierra de diatomeas) puede ser tan pequeño que se considere polvo. Si el tamaño de partícula se considera polvo, el polvo puede ser impalpable (es decir, indetectable al tacto).

[0031] Las partículas de arcilla se pueden producir por cualquiera de diversos procedimientos diferentes. Dichos procedimientos incluyen mezcla, extrusión, esferonización y similares. El equipo que puede utilizarse para la mezcla, extrusión o esferonización de la arcilla está disponible en Caleva Process Solutions Ltd. en Dorset, Reino Unido. Otros procedimientos incluyen el uso de un lecho fluido o un aparato de peletización. Los lechos fluidos para la producción de partículas de arcilla están disponibles en Glatt Air Technologies en Ramsey, Nueva Jersey. Las peletizadoras de discos para la producción de partículas de arcilla están disponibles en Feeco International, Inc., en Green Bay (Wisconsin, Estados Unidos). Preferentemente, la arcilla se extruye a través de un dispositivo de peletización adecuado. Sin embargo, la presente invención no se limita en este sentido, ya que otros dispositivos y procedimientos para producir arcilla particulada están dentro del alcance de la presente divulgación.

[0032] En algunas realizaciones, el material de arcilla se puede particular, secar y cocer a aproximadamente 600 °C (grados Celsius). A fin de conseguir una mezcla adecuadamente homogénea del material de arcilla para formar las partículas, se aplica un cizallamiento relativamente alto a una masa del material de arcilla mediante un aparato de mezcla adecuado. Antes de cizallar, el contenido de agua de la arcilla se mide y se ajusta para que sea de aproximadamente el 20 % en peso para obtener una mezcla suficientemente trabajable para la extrusión y posterior manipulación.

[0033] En algunas realizaciones, durante la cocción del material de arcilla a aproximadamente 600 °C, el material se vitrifica. La vitrificación se efectúa mediante ciclos repetidos de fusión y enfriamiento que permiten que el EPK (u otro material de arcilla) se convierta en una sustancia vítrea. Con un número creciente de ciclos, la estructura cristalina se descompone para producir una composición amorfa. Según algunas realizaciones, la naturaleza amorfa del material de arcilla le permite mantener su integridad estructural cuando se humedece posteriormente. Como resultado, el material de arcilla mantiene su integridad estructural cuando se humedece durante su utilización, por ejemplo, cuando se aplica a la sangre. La presente invención no se limita al uso de arcillas vitrificadas; sin embargo, como el material de arcilla que no ha sido vitrificado se puede utilizar, así como muchos otros tipos de agentes hemostáticos. En particular, la arcilla no vitrificada todavía se puede aplicar a una herida con hemorragia para proporcionar hemostasia.

[0034] Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el mecanismo de coagulación celular de la arcilla activa ciertos factores de contacto cuando se aplica a la sangre. Más concretamente, el caolín promueve la activación del Factor XII y el Factor XI asociado a las plaquetas, acelerando así la cascada de coagulación.

[0035] En algunas realizaciones, uno o más aglutinantes se usan junto con uno o más agentes hemostáticos. Un aglutinante puede retener sustancialmente el agente hemostático sobre y/o en un sustrato dado, y un aglutinante también puede ayudar al agente hemostático en el proceso de coagulación de la sangre y/o cicatrización de heridas.

Además, en algunas realizaciones, un aglutinante adecuado sirve como agente antiadherente que permite que un dispositivo hemostático se retire más fácilmente de una herida cuando se desee.

[0036] Se pueden usar muchos tipos diferentes de sustratos y diferentes combinaciones de sustratos. Un sustrato puede ser fibroso, compuesto de una o más fibras, tales como cuerdas o hilos; tejidos o no tejidos; textiles firmemente tejidos; malla; gasa; esponja; matriz de esponja; absorbente o no absorbente; y/o sólido o poroso. En algunas realizaciones fibrosas, el o los agentes hemostáticos pueden recubrirse en una fibra preexistente y/o incluirse en los constituyentes que comprenden la estructura fundamental de la fibra durante el proceso de fabricación de la propia fibra. En algunas realizaciones, una o más fibras comprenden múltiples componentes, como un primer componente continuo generalmente lineal que tiene una alta resistencia e integridad estructurales, y uno o más componentes adicionales continuos generalmente lineales que comprenden aditivos o constituyentes alternativos con uno o más agentes hemostáticos o terapéuticos que pueden tener una baja resistencia o integridad estructural. En algunas realizaciones, se pueden usar sustratos compuestos o combinados, tales como una gasa y una matriz de esponja; o una gasa formada por fibras integradas hemostáticamente; o textiles firmemente tejidos (por ejemplo, formado por fibras integradas hemostáticamente) y una gasa y/o una esponja, etc. Los componentes de la combinación o sustratos compuestos pueden unirse o integrarse entre sí de muchas maneras diferentes. Por ejemplo, los componentes pueden adherirse, pegarse, unirse térmicamente, enlazarse químicamente, coserse, graparse, reticularse y/o tejerse juntos. Debe entenderse que cualquier referencia en esta divulgación al uso de cualquier tipo particular o ejemplo de un sustrato incluye y se aplica a todos los sustratos adecuados en general.

[0037] En algunas realizaciones, el uso de un aglutinante suprime o mitiga sustancialmente el polvo que podría resultar de, o acompañar, un material hemostático, reteniendo significativamente todo el material hemostático en el sustrato. Esto proporciona más material hemostático para los fines de coagulación de la sangre. También produce un producto más limpio, más fácil de usar y más eficaz terapéuticamente cuando un usuario o cuidador saca el dispositivo hemostático de su envasado para aplicarlo a una herida.

[0038] Como aglutinante se puede usar un material reticulado biocompatible, por ejemplo, el alginato de calcio. El alginato de calcio es una sustancia insoluble en agua que se puede crear a través de la adición de cloruro de calcio acuoso al alginato de sodio acuoso. "Alginato" se usa en su sentido habitual e incluye la algina, las sales del ácido algínico y los derivados del ácido algínico y el ácido algínico en sí. En algunas realizaciones, el alginato se puede obtener a partir de las paredes celulares de algas pardas como pueden ser las sales de calcio, magnesio y sodio del ácido algínico. Algunas variedades comerciales de alginato se pueden extraer de las algas marinas. El alginato de sodio es un copolímero polianiónico natural que puede extraerse de las algas pardas y puede comprender componentes de ácido gulurónico y manurónico. En algunas realizaciones, los alginatos de sodio, potasio, amonio y magnesio son solubles en agua. Se puede usar cloruro de calcio para reticular el alginato de sodio y formar un material estable y, en algunos casos, insoluble en agua, concretamente el alginato de calcio.

[0039] El alginato es un copolímero de monómeros de guluronato (G) y manuronato (M). Las unidades G y M generalmente se unen como bloques GG, MM y MG/GM. La relación, distribución y longitud de estos bloques determinan las propiedades químicas y físicas de las moléculas de alginato. Un alginato con alto contenido de G y GG puede formar aglutinantes más estables y menos solubles en una solución salina y solubles en sangre que aquellos con alto contenido de M y MM. En algunos ejemplos de "alginato con alto contenido de G", hay más monómeros de guluronato presentes que otros tipos de monómeros, o hay más monómeros de guluronato presentes que monómeros de manuronato. Por ejemplo, un alginato con alto contenido de G puede incluir al menos aproximadamente el 50 %, o al menos aproximadamente el 65 % de los monómeros de alginato tal como guluronato (por ejemplo, en una formación de GG o GM) en porcentaje molar o en porcentaje en peso.

[0040] Los niveles más altos de las fracciones GG pueden producirse a partir de los tallos de las algas pardas. Los monómeros de guluronato pueden reaccionar con el calcio para crear una estructura similar a una "caja de huevos" que permite que el alginato pueda formar un enlace fuerte, generalmente insoluble en agua. Los alginatos con alto contenido de G están disponibles en múltiples fuentes.

[0041] Las regiones de los monómeros de guluronato, los bloques G, en una molécula de alginato pueden unirse a una región similar en otra molécula de alginato por medio de iones de calcio u otros cationes multivalentes. El catión de calcio divalente, Ca^{2+} , puede encajar en la estructura del bloque de guluronato. Esto puede unir los polímeros de alginato formando zonas de unión, lo que resulta en la gelificación de la disolución. Un alginato que tiene un mayor contenido de G generalmente produce un alginato más estable que es menos probable que se disuelva en fluidos, especialmente la sangre o una solución salina. Cuando se usa en una herida o en un dispositivo hemostático colocado en, o sobre de, una herida, este apósito permite una extracción más fácil del dispositivo de la herida y

minimiza o reduce el traumatismo del tejido y la incomodidad en algunas realizaciones.

- [0042]** Algunas formas de alginato usadas en los dispositivos hemostáticos descritos en esta invención pueden considerarse parcialmente en un estado sólido y parcialmente en un estado de disolución, las zonas de unión que representan el estado sólido. Después de la reticulación, el agua, uno o más agentes hemostáticos u otros materiales pueden quedar atrapados físicamente dentro de la matriz de alginato. En algunas realizaciones, un dispositivo hemostático puede comprender un recubrimiento sobre el sustrato formado mediante la aplicación, durante la etapa de fabricación, de caolín, alginato de sodio y un biomaterial seleccionado de entre el grupo que comprende colágeno, colágeno soluble en ácido, gelatina, quitosano, carboximetilcelulosa e hialuronano. En algunas realizaciones, un recubrimiento hemostático sobre el sustrato se une al sustrato formando enlaces iónicos o covalentes entre el recubrimiento y el sustrato o entre al menos dos agentes que se aplican al sustrato. En algunas realizaciones, un recubrimiento sobre el sustrato formado por la reticulación de al menos dos agentes y que generalmente atrapa, o que generalmente inmoviliza, otro agente del grupo que comprende un agente hemostático, un agente de cicatrización de heridas y un agente anestésico.
- [0043]** Algunos alginatos son solubles en frío en agua y se convierten en geles cuando se están expuestos a los iones de calcio. A diferencia de la mayoría de los agentes gelificantes, los alginatos normalmente no requieren un proceso de calentamiento y enfriamiento para formar un gel. Al ajustar las formulaciones, los geles de alginato ofrecen una variedad de estructuras, desde firmes y frágiles a sólidas y plegables y suaves y gelatinosas. En algunos casos, hay tres componentes básicos en la formación de un gel de alginato típico: alginato, sal de calcio y un aislante, aunque algunos procesos no usan, o requieren, un aislante. En este caso, el alginato, el calcio y el agente aislante controlan la estructura del sistema gelificante y la velocidad a la que se forma el gel. El grado de alginato, fuente de calcio y agentes aislantes se pueden alterar para producir las propiedades deseadas en el producto final.
- [0044]** La capacidad de unión al calcio de un alginato con alto contenido de G puede ser más fuerte que la de otro alginato con una baja relación de bloques G ("bajo contenido de G"). Un apósito hemostático con alto contenido de G puede tener un intercambio iónico bajo (comparado con un apósito con alginato con bajo contenido de G) entre el alginato de calcio y los exudados de sangre/heridas. Menos intercambio de iones significa que el alginato de calcio y el caolín permanecerán en el apósito en mayor grado en comparación con un apósito con alginato con bajo contenido de G en el que el alginato de calcio se convierte más fácilmente en alginato de sodio que se disuelve fácilmente en los exudados de sangre/heridas. Cuando el alginato de sodio se disuelve, el caolín se puede separar del dispositivo hemostático. Sin embargo, en algunas realizaciones, un alto contenido de G puede no ser tan deseable o incluso puede ser indeseable.
- [0045]** En algunas realizaciones, los apósitos de alginato se pueden usar para mantener un microentorno fisiológicamente húmedo en una herida que promueve la cicatrización y la formación de tejido de granulación. Ciertos alginatos pueden enjuagarse con irrigación salina, por lo que la eliminación del apósito no interfiere con la cicatrización del tejido de granulación. Esto puede disminuir el dolor y el daño causado al quitar la venda. Los apósitos de alginato pueden ser muy útiles para exudados de heridas de moderadas a intensas.
- [0046]** En algunas realizaciones, un procedimiento de fabricación de un dispositivo hemostático con un agente hemostático unido a un sustrato flexible (por ejemplo, una gasa) mediante un aglutinante reticulado se puede producir de la siguiente manera. Un agente aglutinante, como el alginato de sodio, se puede disolver en agua. Se puede añadir un agente hemostático, como el caolín, a la disolución de alginato/agua para formar una suspensión. La suspensión se aplica a un sustrato como una gasa o una esponja. Posteriormente, el sustrato recubierto con suspensión se pulveriza con, o se sumerge en, una disolución de cloruro de calcio, lo que hace que el calcio se una al alginato, de este modo aislando el caolín en la superficie del sustrato y/o dentro del sustrato. Durante la etapa de reticulación, al menos algunos de los iones de sodio son sustituidos por iones de calcio. Véase el Ejemplo 6 a continuación para obtener más información sobre la medida en que los iones de calcio sustituyen a los iones de sodio en, al menos, una realización de la presente divulgación. La duración de la etapa de reticulación puede depender del nivel de reticulación que se desee. Posteriormente se lava el sustrato con agua para eliminar un poco del alginato no reticulado, el exceso de cloruro de calcio y el cloruro de sodio. Al menos un poco del agente hemostático sin unir también se puede eliminar durante una etapa de lavado.
- [0047]** El sustrato se puede someter a un procedimiento de secado que puede se puede producir antes de que el sustrato sea tratado de cualquier manera, inmediatamente antes de que se aplique la suspensión, después de que la suspensión se haya aplicado al sustrato, después de que se haya lavado el producto reticulado, o como etapa final antes, o durante, el envasado, y/o entre cualquiera de estas etapas o después de todas estas etapas. El procedimiento de secado se puede realizar de muchas maneras. En algunas realizaciones, el procedimiento de secado implica elevar

- el calor del aire que rodea el sustrato, por ejemplo a un nivel que es aproximadamente igual o superior al punto de ebullición del agua. En algunas realizaciones, el procedimiento de secado implica elevar el calor del propio sustrato, por ejemplo, exponiéndolo a aire caliente (por ejemplo, aproximadamente igual o superior a 200 grados F) y/o radiación, por ejemplo radiación de radiofrecuencia, u otra forma de calentamiento. En algunas realizaciones, el procedimiento de secado puede incluir aplicar un vacío o eliminar la humedad del aire que rodea el sustrato durante el procedimiento de secado y/o sustituir continuamente el aire que rodea el sustrato con aire de menor humedad. En algunas realizaciones, el procedimiento de secado puede incluir liofilización o "secado por congelación" de uno o más componentes del dispositivo hemostático o el dispositivo hemostático completo (por ejemplo, incluido uno o más agentes hemostáticos y/o aglutinantes).
- 10 **[0048]** En algunas realizaciones, la temperatura, la duración, el nivel de vacío y/o la presión durante el procedimiento de secado se pueden ajustar y/o supervisar para producir un dispositivo hemostático sustancialmente seco con un contenido de agua muy bajo, si existe, (por ejemplo, menor o igual que: aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 5 % o, aproximadamente, el 3 % de agua en peso). En algunas realizaciones, el procedimiento de secado simplemente elimina cierta cantidad de agua, de manera que el dispositivo hemostático tiene un contenido de agua más bajo que cuando se aplicaron inicialmente el aglutinante y el agente hemostático. En algunas realizaciones, el dispositivo hemostático no está saturado con agua. El dispositivo hemostático resultante puede esterilizarse y/o envasarse en un recipiente esterilizado.
- 15 **[0049]** Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que la etapa de unión es el resultado de la interacción electrostática entre los cationes de calcio de la disolución de cloruro de calcio y los aniones de alginato. Cuando los dos iones se acercan, se forma un compuesto reticulado porque el alginato con carga negativa es atraído electrostáticamente a los iones de calcio positivos. Esto da lugar a una reticulación entre las cadenas de polímero de alginato a través del catión de calcio. Esta reticulación da como resultado que el caolín u otro agente hemostático esté unido o atrapado en el sustrato de modo que se retiene sustancialmente sobre o dentro del sustrato, incluso cuando está expuesto al agua o un líquido como la sangre.
- 20 **[0050]** Los enlaces reticulados son enlaces que unen una cadena de polímero con otra (por ejemplo, mediante enlaces covalentes o enlaces iónicos). En algunas realizaciones, los polímeros capaces de reticularse generalmente presentan ramales de una cadena principal. En presencia de un agente reticulante, tal como un catión de calcio, los ramales cargados negativamente de la misma o diferentes cadenas son atraídos hacia el catión positivo. El ramal que unen las cadenas se denomina "reticulación".
- 25 **[0051]** La reticulación puede producir la gelificación, que se puede producir en algún momento durante un proceso de polimerización. En este punto, denominado "punto de gel", una fracción de polímero insoluble primero es visible. Este material insoluble puede denominarse "gel". De forma alternativa, el punto de gel se refiere al punto en el que un sistema pierde fluidez medido por la incapacidad de una burbuja de aire de elevarse en ella. El material resultante es insoluble en todos los solventes a temperaturas elevadas en condiciones en las que no se produce la degradación del polímero.
- 30 **[0052]** Cuando las cadenas de polímero se unen mediante reticulaciones, pueden perder un poco de su capacidad para moverse como cadenas de polímero individuales. Por ejemplo, un polímero líquido (donde las cadenas fluyen libremente) se puede convertir en un "sólido" o "gel" al reticular las cadenas. Esta descripción se aplica cuando un alginato, por ejemplo el alginato de sodio, se reticula con cloruro de calcio. El alginato de sodio se puede mantener en una disolución, pero la adición de cloruro de calcio hace que las cadenas de alginato se concentren o reticulen con los cationes de calcio, formando así un producto inmovilizado. El producto en general inmovilizado también puede inmovilizar en general otros materiales que pueden estar presentes, tales como partículas o materiales hemostáticos y fibras o componentes de un sustrato, por ejemplo una gasa. De este modo, incluso sin enlaces químicos, covalentes o iónicos, entre el producto inmovilizado resultante y las partículas hemostáticas o las fibras del sustrato, las diferentes sustancias o estructuras pueden mantenerse juntas firmemente. No se requiere que dichos enlaces retengan las partículas hemostáticas en, o sobre, las fibras del sustrato porque la reticulación interna del aglutinante de alginato mantiene suficientemente juntos estos materiales.
- 35 **[0053]** En algunas realizaciones, las reticulaciones pueden formarse mediante reacciones químicas que se inician por calor, presión, cambio de pH o radiación. Por ejemplo, la mezcla de una resina no polimerizada, o parcialmente polimerizada, con productos químicos específicos llamados reactivos de reticulación puede provocar una reacción química que forma reticulaciones. La reticulación también se puede inducir en materiales que normalmente son termoplásticos a través de la exposición a una fuente de radiación, como puede ser la exposición a rayos de electrones, radiación gamma o luz UV. Por ejemplo, el procesamiento de haz de electrones se utiliza para reticular el
- 40
- 45
- 50
- 55

tipo C de polietileno reticulado. Otros tipos de polietileno reticulado se producen mediante la adición de peróxido durante la extrusión, o mediante la adición de un agente reticulante (por ejemplo, vinilsilano) y un catalizador durante la extrusión y, a continuación, realizan un curado posterior a la extrusión.

5 **[0054]** El cloruro de calcio, un reactivo usado en algunas de las realizaciones descritas en esta invención, proporciona un ejemplo de un enlace iónico simple. Cuando se combinan el calcio (Ca) y el cloro (Cl), los átomos de calcio pierden dos electrones, formando cationes (Ca^{2+}), y los átomos de cloro ganan un electrón para formar aniones (Cl). Estos iones se atraen entre sí en una relación de 1:2 para formar cloruro de calcio (CaCl_2). También son posibles otras relaciones catión a anión en función de los materiales utilizados.

10

[0055] En algunas realizaciones, podrían usarse sales de calcio distintas del cloruro de calcio así como otros metales adecuados, como por ejemplo otros cationes multivalentes. De manera similar, se pueden usar alginatos distintos del alginato de sodio, tales como alginatos de potasio y amonio. En algunas realizaciones, puede ser deseable utilizar alginato convertido, es decir, una sustancia que sea principalmente alginato de calcio con un contenido parcial de sodio, de modo que al menos una parte del alginato sea soluble en agua.

15

[0056] Algunos procedimientos para aplicar un alginato de calcio a un sustrato incluyen, pero no se limitan a, las técnicas de pulverización y boquilla de ranura. Se pueden usar algunos procedimientos para aplicar un aglutinante adecuado a uno o ambos lados de un sustrato. Estas técnicas se pueden ajustar para influir en el grado de penetración en el material del sustrato. Por ejemplo, la cantidad de material pulverizado sobre un sustrato puede limitar la penetración o la perfusión en el sustrato. Se podría pulverizar más material para garantizar que el material aglutinante y/o hemostático penetre sustancialmente el sustrato. Además, la pulverización podría aplicarse a más de un lado de un sustrato para conseguir una distribución similar o diferente de aglutinante y/o material hemostático. De manera similar, una técnica de boquilla de ranura u otros procedimientos podrían modificarse para producir distribuciones similares o diferentes de aglutinante y/o agente hemostático dentro, o sobre, un sustrato. En algunas realizaciones, una técnica de boquilla de ranura implica aplicar, o inyectar, un líquido sobre, o en, un sustrato a corta distancia, como cuando un sustrato se coloca muy cerca de, o incluso en contacto con, una estructura en la que hay una abertura o ranura a través de la cual el líquido se disipa sobre o dentro del sustrato. Un proceso de boquilla de ranura puede utilizar menos líquido porque implica una evaporación baja o nula del líquido durante la aplicación, en comparación con un procedimiento de pulverización, y/o un proceso de boquilla de ranura puede resultar en un bajo mantenimiento o coste debido a que el líquido está contenido sustancialmente dentro del sistema de aplicación o en el producto y no en el aire circundante, como en un procedimiento de pulverización.

20

25

30

[0057] El alginato de sodio es un copolímero polianiónico. Los iones de calcio utilizados para reticular el alginato son aniónicos. Sin embargo, el alginato de calcio (el material reticulado) tiene una carga neta negativa. La carga superficial en el caolín es negativa y se sabe que la vía de coagulación sanguínea intrínseca se inicia con superficies cargadas negativamente. Un aglutinante aniónico no puede neutralizar la carga en la superficie del caolín, lo que puede afectar su función como agente hemostático. Además, el calcio puede actuar como un catalizador en la cascada de coagulación de la sangre.

40

[0058] El uso de alginato de calcio para unir un material hemostático a un sustrato puede implementarse mediante diversos procedimientos que incluyen, entre otros, sumergir el sustrato en los diversos líquidos o disoluciones, pulverizando secuencialmente los diversos líquidos sobre el sustrato, utilizando una técnica de boquilla de ranura, o cualquier combinación de estos y otros procedimientos. Se pueden usar muchos otros aglutinantes además del alginato de calcio en combinación con alginato de calcio. Otros aglutinantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polioles tales como glicerol, quitosano y carboximetilcelulosa.

45

[0059] En algunas realizaciones, prácticamente no se produce reticulación entre un agente hemostático y un aglutinante reticulado y/o un sustrato y un aglutinante reticulado. Por lo tanto, la unión que resulta entre un aglutinante reticulante y un agente hemostático o un sustrato puede ser el resultado de que el aglutinante simplemente "atrapa" una o más sustancias (por ejemplo, uno o más agentes hemostáticos y/o una o más partes del sustrato en su proximidad inmediata cuando se produce la reticulación, sin requerir la formación de un enlace químico entre el aglutinante y dichas sustancias "atrapadas").

50

55

[0060] En algunas realizaciones de la divulgación, se pueden usar otros aglutinantes capaces de formar reticulaciones. Algunos aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, colágeno soluble en ácido, polisacáridos como el hialuronano, derivados de la celulosa como la carboximetilcelulosa y polioles como el alcohol de polivinilo. En algunas realizaciones de la divulgación, puede ser deseable seleccionar un aglutinante que exhiba propiedades

hemostáticas. Los ejemplos de dichos aglutinantes incluyen el quitosano y, al menos, algunos alginatos, particularmente el alginato de calcio.

[0061] En realizaciones de la divulgación en la que se utiliza un poliol, el poliol puede ser un glicerol (por ejemplo, glicerín, glicerina, gliceritol, alcohol glicílico y, por su nombre químico, propano-1,2,3-triol, etc.). El glicerol puede ser un líquido lubrico, higroscópico, soluble en agua que es compatible con el tejido biológico. Se pueden usar otros compuestos a base de glicerol, incluidos los alcoholes de glicerol (por ejemplo, propilenglicoles), ácidos grasos esterificados a base de glicerol (por ejemplo, triacetatos de glicerilo) y otros materiales que tienen propiedades humectantes y similares (así como combinaciones de los anteriores). Además, pueden usarse otros polioles, como por ejemplo, sorbitol, xilitol, maltol, combinaciones de los anteriores y similares, así como polioles poliméricos (por ejemplo, polidextrosa).

[0062] En algunas realizaciones, se puede usar un agente antiadherente para facilitar la extracción de un dispositivo hemostático de una herida. En algunas realizaciones, el agente antiadherente está dispuesto sobre la superficie o superficies del dispositivo hemostático. En algunas realizaciones, el agente antiadherente está dispuesto en un lado del dispositivo hemostático en contacto con la herida y/o en un lado sin contacto con la herida. Los agentes antiadherentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alginato de calcio reticulado, alcohol de polivinilo, glicerol, carboximetilcelulosa, silicona, almidones gelatinizados, quitosano, hialuronano, colágeno soluble en ácido, gelatina y similares. En algunas realizaciones, el agente antiadherente está configurado para retenerse sustancialmente en la gasa, incluso cuando está expuesto a fluidos como la sangre. En algunas realizaciones, el agente antiadherente se aplica al material hemostático. En algunas realizaciones, el agente antiadherente se aplica a un sustrato que contiene el material hemostático.

[0063] Según la presente descripción, un material hemostático y un aglutinante pueden aplicarse a cualquier número de superficies, materiales o sustratos adecuados. En algunas realizaciones, un sustrato o superficie adecuada comprende un material de malla que comprende múltiples aberturas o poros. En algunas realizaciones, un sustrato adecuado comprende una gasa, o un material similar a una gasa, que comprende una estructura porosa o fibrosa que absorbe fácilmente el líquido y/o permite que el líquido pase de un lado del sustrato al otro lado. En algunas realizaciones, un sustrato o superficie adecuada comprende una esponja que se aplica a sus superficies, o impregna dentro de ellas, un agente hemostático y un aglutinante. A continuación, se describen diversas realizaciones de este tipo que implican un número cualquiera de sustratos o superficies adecuadas. En algunas realizaciones, el caolín se usa como material hemostático; sin embargo, se pueden usar otros agentes hemostáticos en lugar de, o además de, caolín. En algunas realizaciones de la divulgación, se utiliza alginato de calcio como aglutinante; sin embargo, otros aglutinantes, reticulados o no, pueden usarse en lugar de, o además de, alginato de calcio.

[0064] Según algunas realizaciones, la cantidad de aglutinante utilizada en el dispositivo puede exceder el contenido de agua del dispositivo. Cuando se usan grandes cantidades de agua para fabricar el dispositivo hemostático, puede ser necesario someter el dispositivo a uno o más procesos de secado. Por ejemplo, un dispositivo podría calentarse, hornearse, someterse a aire caliente, o secarse por soplado, a fin de eliminar al menos algo del agua utilizada en una o más de las etapas de recubrimiento en las que se aplicó un material hemostático y/o un aglutinante al dispositivo.

[0065] Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se puede usar un componente que imparte una característica radiopaca a un dispositivo hemostático. En algunas realizaciones, se puede incorporar sulfato de bario en una suspensión que incluye el agente hemostático y/o el aglutinante que se aplica al dispositivo hemostático. En algunas realizaciones, el componente radiopaco se incorpora a una o más superficies de un dispositivo hemostático.

[0066] Según algunas realizaciones, un dispositivo hemostático comprende una bolsa u otro recipiente hecho de material permeable. En algunas realizaciones, se usa un material de malla para formar una bolsa que contiene un primer material hemostático en forma de partículas. Además, en algunas realizaciones, el material de malla u otro material permeable adecuado comprende además un segundo material hemostático y aglutinante. El aglutinante adhiere el segundo material hemostático a la malla y lo retiene sustancialmente, incluso cuando está expuesto a un líquido como la sangre. De esta manera, tanto el primer como el segundo agente hemostático se retienen dentro y sobre el dispositivo y se pueden eliminar fácilmente de una herida.

[0067] En algunas realizaciones, las aberturas definidas por una malla están dimensionadas para retener un material particulado hemostático, pero permiten el flujo de sangre a través de ellas. En algunas realizaciones, el tamaño de las aberturas está configurado para corresponderse con el tamaño y la forma del material particulado hemostático y permite que, al menos una parte de, al menos un poco del material particulado hemostático sobresalga

a través de los agujeros mientras aún se retiene sustancialmente en la malla del dispositivo hemostático. Dicha configuración puede permitir que el material hemostático entre en contacto directo con la superficie de la herida y/o consiga un mayor contacto con la sangre.

5 **[0068]** Para aplicar un dispositivo hemostático en forma de bolsa a una herida con hemorragia, el dispositivo se retira del envase, que puede comprender un envasado esterilizado, y se coloca sobre la herida con hemorragia. El primer y segundo material hemostático entran en contacto con la herida y/o la sangre que emana de la herida. Dicho contacto puede inducir la coagulación de la sangre y/o reducir el tiempo de cicatrización de la herida. Además, en algunas realizaciones, los dispositivos hemostáticos en forma de bolsa compatibles con la presente divulgación son
10 suficientemente flexibles para adaptarse a la forma de la herida con hemorragia y conservar esa forma tras su aplicación.

[0069] En relación con la Fig. 1, se ilustra una realización según la presente divulgación que se aplica a una herida con hemorragia. En algunas realizaciones, el dispositivo hemostático 100 se compacta en la herida 120 para
15 ocupar sustancialmente la herida. En algunas realizaciones, un cuidador utiliza el pulgar para presionar una parte del dispositivo 100 en una esquina o borde o se adentra en la herida 120. Posteriormente, se desenrolla o descompacta más material del dispositivo hemostático 100, y el cuidador aprieta más el dispositivo 100 dentro de la herida en la parte superior o al lado de la parte ya presionada en la herida 120. En algunos casos, este proceso se describe en el "plegado en Z" del material del dispositivo 100 en la herida 120. En algunas realizaciones, la herida 120 compactada
20 con el dispositivo hemostático 100 se cubre o se envuelve con otro dispositivo hemostático o una simple gasa. En algunas realizaciones, el dispositivo hemostático 100 es una gasa hemostática según la presente divulgación. En algunas realizaciones, el dispositivo hemostático 100 es una esponja hemostática según la presente divulgación.

[0070] Tal como se emplea en esta descripción, el término "esponja" se usa según su significado habitual en
25 este campo. En algunas realizaciones, una esponja es un material poroso que se puede comprimir desde un primer espesor, original o natural hasta un segundo espesor, sustancialmente más pequeño, y que puede restablecerse sustancial, o completamente, después de la compresión hasta su espesor original o natural. En algunos ejemplos, el espesor original o natural de una esponja en forma de matriz de esponja puede ser sustancialmente más grueso que un apósito textil para vendas, como una gasa (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 veces o, al menos,
30 aproximadamente 10 veces más gruesa). En algunos ejemplos, el espesor original o natural de una matriz de esponja puede ser al menos aproximadamente una sexta parte, o al menos aproximadamente, una quinta parte de su dimensión de anchura y/o longitud. El espesor comprimido puede ser muy delgado, por ejemplo, aproximadamente el mismo tamaño o un poco más grande que un apósito textil para vendas, como una gasa. En algunas realizaciones, las esponjas están hechas de fibras de madera de celulosa o espumas de polímeros plásticos. En algunas
35 realizaciones, el término "esponja" puede referirse a cualquier material absorbible tal como un material de tipo gasa o una espuma. Las características, estructuras y etapas descritas en esta invención que se refieren a cualquier tipo particular de sustrato (por ejemplo, una esponja, una matriz de esponja, una gasa, etc.) pueden aplicarse a cualquier otro sustrato descrito en esta invención o de otra manera.

40 **[0071]** Se pueden usar muchos tipos diferentes de materiales para formar una matriz de esponja. Por ejemplo, los polímeros adecuados incluyen uno o más de poliuretanos, espumas de polietileno, espumas de PHEMA (por ejemplo, hidrogel de poli (2-hidroxietil metacrilato)), espumas de ácido poliacrílico, poliéteres de baja densidad, alcoholes de polivinilo ("PVA"), polihidroxibutirato ("PHB"), metacrilato de metilo, polimetacrilato de metilo (PMMA) y/o poliésteres, etc. Algunas esponjas pueden comprender poliéster de doble soplado. Algunas esponjas pueden ser en
45 general rígidas después de su formación inicial y pueden ser reticuladas (partidas artificialmente por manipulación antes de su uso) para permitir que las esponjas se ajusten estrechamente a los contornos de una herida. Algunas esponjas tienen una alta capacidad de retención de agua, incluidas algunas esponjas con grandes poros visibles.

[0072] Tal como se emplea en esta descripción, el término "espuma" se usa según su significado habitual en
50 este campo. En algunas realizaciones, la espuma puede incluir una sustancia que se forma produciendo una pluralidad numerosa de grandes regiones abiertas consecutivas o adyacentes en un medio en tres dimensiones, por ejemplo, mediante la captura temporal o permanente de bolsas de gas en un líquido o sólido durante la formación de la espuma. El gas atrapado puede formar una estructura gruesa o irregular similar a la estructura de matriz dentro de la esponja, capaz de absorber y retener uno o más materiales terapéuticos, tales como agentes hemostáticos, aglutinantes,
55 agentes antiadherentes, antisépticos, antibióticos, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes antifúngicos, antihistamínicos, compuestos que contienen iones de plata o de cobre, combinaciones de los mismos, etc., al mismo tiempo que son capaces de absorber líquidos como la sangre o el exudado, en algunas realizaciones.

[0073] En algunas espumas, el volumen de gas es relativamente grande con películas delgadas de líquido o sólido que separan las regiones de gas. Algunas espumas se conocen como de células cerradas, y algunas se conocen como de células abiertas. En algunas realizaciones de una espuma que comprende espuma de célula cerrada, el gas puede formar una pluralidad de bolsas discretas, cada una completamente rodeada por el material sólido o líquido. En algunas realizaciones de una espuma que comprende espuma de célula abierta, una pluralidad de bolsas de gas pueden conectarse entre sí. En algunas espumas de células abiertas, líquidos como el agua o la sangre pueden fluir fácilmente a través de prácticamente toda la estructura, desplazando el aire u otro gas dentro de la espuma. El tamaño de las burbujas o bolsas de aire en una espuma puede variar ampliamente. En algunas realizaciones, el volumen de aire u otro gas dentro de una matriz de esponja puede ser en general igual o mayor que el volumen de material estructural de espuma que comprende la matriz de esponja.

[0074] En relación con las Fig. 2A, algunas realizaciones comprenden una gasa hemostática 200A. Un material hemostático como el caolín está recubierto sobre un sustrato de gasa utilizando cualquier procedimiento adecuado para producir la gasa 200A. Un procedimiento ejemplar para recubrir un material hemostático sobre el sustrato de gasa es sumergir el sustrato en una suspensión de hemostato/agua o en una suspensión de hemostato/agua/aglutinante. Otros procedimientos de aplicación pueden incluir técnicas de boquilla de ranura, pulverización o una combinación de diversos procedimientos. El material hemostático usado para la suspensión en algunas realizaciones es preferentemente polvo triturado finamente, como por ejemplo, polvo de caolín, aunque algunas realizaciones también pueden emplear partículas, láminas, astillas, gotas, barras, gránulos o similares.

[0075] Según algunas realizaciones, la inmersión del sustrato en una suspensión que contiene el agente hemostático asegura que las múltiples superficies exteriores del sustrato (por ejemplo, una superficie superior y una superficie inferior) estén recubiertas con el agente hemostático. En algunas realizaciones, la inmersión también puede asegurar que al menos algún agente hemostático esté integrado dentro del material que comprende el sustrato. De manera similar, se pueden usar otras técnicas de aplicación, como la pulverización y la boquilla de ranura, para asegurar que se aplica un agente hemostático a una o más superficies del sustrato. Según algunas realizaciones, incluso puede ser favorable colocar el agente hemostático principalmente sobre, o cerca de, la superficie, o superficies, de un sustrato en comparación con estar ubicado en todo el sustrato. En algunas realizaciones, puede ser deseable colocar el agente hemostático principalmente dentro del sustrato en comparación con la superficie del sustrato. Esto se puede conseguir mediante un número cualquiera de medios, incluido raspar la superficie del sustrato para eliminar el agente hemostático expuesto.

[0076] Según algunas realizaciones de la presente divulgación, un dispositivo hemostático está diseñado para ser altamente absorbente de uno o más líquidos como la sangre, el agua o el exudado. En algunas realizaciones, como las que utilizan un sustrato de gasa, el sustrato en bruto, sin tratar, es capaz de absorber al menos aproximadamente 3, o al menos aproximadamente 10, o al menos aproximadamente 20, su peso en agua, en comparación con el peso en seco sustancialmente inicial del sustrato inmediatamente después de la fase inicial de fabricación y/o secado. En algunos casos, un sustrato puede absorber al menos aproximadamente 12 veces su peso. En algunas realizaciones, tales como aquellas que utilizan una matriz de esponja, el sustrato en bruto sin tratar es altamente absorbente. Por ejemplo, la matriz de esponja puede ser capaz de absorber al menos aproximadamente 20, o al menos aproximadamente 40 veces su peso en agua, en comparación con el peso en seco sustancialmente inicial del sustrato de esponja.

[0077] En algunas realizaciones, la cantidad o peso del agua que puede absorber una gasa tratada o una esponja tratada será diferente de la que podría absorber la misma gasa o esponja antes de ser tratada con un agente hemostático. En algunas realizaciones, la presencia de uno o más agentes hemostáticos y, en algunos casos, la presencia de uno o más aglutinantes puede disminuir la cantidad de líquido, como el agua o la sangre, que puede absorber la gasa o la esponja. Sin embargo, en algunas realizaciones, los materiales que comprenden el(los) agente(s) hemostático(s), el(los) aglutinante(s) o ambos son capaces de absorber líquidos. Por lo tanto, aunque la presencia del(los) agente(s) hemostático(s) y el(los) aglutinante(s) pueden limitar la capacidad de absorción del propio sustrato o de la propia esponja, la cantidad o peso real de líquido capaz de ser absorbido puede ser mayor que la que podría ser absorbida por la gasa o la esponja en bruto, sin tratar.

[0078] La gasa 200A se muestra en la Fig. 2A como un rollo de material de gasa. Es posible envasar, enviar y vender gasa 200A en forma de rollo tal como se muestra. Sin embargo, en relación con la Fig. 2B, también es posible, y en algunos contextos más deseable, envasar una gasa en una configuración doblada en "plegado en Z" del material. En consecuencia, un plegado en Z de la gasa 200B se puede colocar en un envase y enviar a un usuario. Una vez abierto, un usuario o, más probablemente, un cuidador puede compactar fácil y rápidamente la gasa 200B en una herida o una herida con hemorragia. A menudo, en dichos contextos, ya sea en un hospital o sobre el terreno, es

deseable compactar una herida con capas de material. En dichos contextos, una gasa en plegado en Z se puede aplicar más fácilmente en forma de capas que una gasa enrollada.

[0079] El sustrato de gasa puede ser cualquier material fibroso tejido o no tejido adecuado que incluya, entre otros, algodón, seda, lana, plástico, celulosa, rayón, poliéster, combinaciones de los anteriores y similares. La presente invención no se limita a materiales fibrosos tejidos o no tejidos como los sustratos de gasa, sin embargo, como muchos otros tipos de sustratos se pueden usar.

[0080] Tal como se emplea en esta memoria, el término "gasa" se usa según su significado habitual en este campo. En algunas realizaciones, la gasa incluye un tejido ligero, delgado y de malla abierta de muselina o material similar utilizado en vendas, apósitos y esponjas quirúrgicas. En algunas realizaciones, el espesor de la gasa desde una superficie superior hasta una superficie inferior de la misma es menor o igual a aproximadamente 2 mm. Algunas realizaciones emplean gasas u otro sustrato para uso interno que puede ser absorbido por el cuerpo a lo largo del tiempo, sin necesidad de retirarlo tras su aplicación y uso, lo que puede ser especialmente útil cuando se aplica en órganos o estructuras internas a fin de controlar la hemorragia y/o absorber el fluido. Algunas realizaciones emplean sustratos internos o externos que no son absorbibles por el cuerpo. En algunas realizaciones, el sustrato es altamente absorbente, arrastrando líquidos al dispositivo hemostático y/o permitiendo que el fluido pase desde un primer lado (por ejemplo, una superficie inferior) del sustrato hasta un segundo lado (por ejemplo, una superficie superior). Según algunas realizaciones, la gasa es un material suelto caracterizado como poroso. En algunas realizaciones, la gasa comprende filamentos de material. En algunas realizaciones, los filamentos se forman en una gasa antes de la aplicación de un material hemostático a la gasa. En algunas realizaciones, los filamentos están sustancialmente libres de un material hemostático antes de formarse en una gasa. En algunas realizaciones, los filamentos de gasa existen inicialmente por separado de un material hemostático antes de que se combinen los filamentos de gasa y el material hemostático. En algunas realizaciones, un material hemostático se dispone en los filamentos antes de que los filamentos se formen en una gasa. En algunas realizaciones, un material hemostático se incorpora en los filamentos cuando se forman antes de ser incorporados en una gasa.

[0081] Según algunas realizaciones, el material de gasa permite fácilmente que la sangre y otros líquidos pasen hacia dentro y/o a través de la gasa. En algunas realizaciones, la gasa está configurada para absorber fácilmente la sangre, lo que puede resultar del hecho que la gasa sea sustancialmente porosa, debido a la naturaleza del propio material de gasa o de la capacidad de las fibras de la gasa que absorben fácilmente el líquido, y/o de que la gasa ha sido sometida a un procedimiento de secado, proporcionando así a la gasa un contenido de agua o humedad inferior a su punto de saturación y/o inferior al de una herida con hemorragia, de manera que la sangre y otros exudados de una herida migran fácilmente hacia y a través de la gasa.

[0082] En algunas realizaciones, está configurado más que la gasa o el sustrato para absorber la sangre. Por ejemplo, también puede configurarse un agente hemostático para absorber la sangre y, en algunos casos, puede configurarse un aglutinante como el alginato de calcio para absorber la sangre. Por lo tanto, en algunas realizaciones, cada componente o al menos un componente de un dispositivo hemostático está configurado para absorber la sangre u otros fluidos.

[0083] En algunas realizaciones, una vez que un material hemostático como el caolín y el aglutinante se secan o se aplican al sustrato de gasa para formar la gasa 300A o 300B, la gasa es lo suficientemente flexible para permitir que la gasa sea doblada, enrollada o, de alguna manera, manipulada para su envasado tal como se ilustra en ambas Figs. 2A y 2B. La flexibilidad del sustrato de la gasa 200A o 200B permite que la gasa se conforme en la forma de la herida con hemorragia y conserve la forma de la herida con hemorragia tras su aplicación. En algunas heridas o incisiones quirúrgicas, es muy favorable rellenar toda la herida con una gasa sin dejar bolsas de aire importantes y clínicamente significativas u otros espacios abiertos. Por lo tanto, según algunas realizaciones, la gasa tratada es sustancialmente tan flexible y/o tan suave y compatible como la gasa no tratada. Incluso después de aplicar la arcilla o el caolín o el agente hemostático a la gasa, la gasa tratada puede ser doblada firmemente, en general en forma de bola, arrugada y/o compactada en una herida con hemorragia o incisión quirúrgica. Un sustrato altamente flexible puede permitir que el dispositivo hemostático sea envuelto, o compactado firmemente, muy cerca de heridas con hemorragia que tengan superficies no planas, irregulares y/o conformes sin producir vacíos, huecos, arrugas sustanciales, clínicamente significativas, y/o otras regiones en la zona tratada con el fin de ayudar a resistir el flujo de sangre fuera de la zona de la herida, resistir la entrada de sustancias extrañas en la herida y/o proporcionar un alto grado de interfaz directa entre el tejido de la hemorragia y el(los) agente(s) hemostático(s). Algunas realizaciones están configuradas para ser aplicadas en una herida o incisión utilizando plegados en Z, lo que se consigue compactando una capa de la gasa en la herida, posteriormente doblando una segunda capa sobre la primera y continuando con la tercera, cuarta y quinta capas, etc. hasta que se desee.

- [0084]** En algunas realizaciones, se puede usar un procedimiento de secado para conseguir niveles variables de contenido de agua dentro de la gasa, el material hemostático, o ambos. Por ejemplo, puede ser deseable someter la gasa a un extenso procedimiento de secado para conseguir un producto significativamente seco con un contenido de agua menor o igual a aproximadamente el 5 %. También puede ser deseable conseguir un contenido de agua de aproximadamente más del 5 %. En algunas realizaciones, es deseable conseguir un contenido de agua inferior al contenido de aglutinante. Por consiguiente, la cantidad de secado o el procedimiento particular de secado pueden modificarse para conseguir el contenido de agua deseado.
- 10 **[0085]** Otra forma de depositar un recubrimiento hemostático sobre el sustrato incluye aplicar el hemostato en forma de suspensión, con o sin un aglutinante, en un lado de un sustrato de gasa utilizando una técnica de pulverización, una técnica de boquilla de ranura o una combinación de las mismas. Al utilizar cualquier técnica, la cantidad de suspensión aplicada al sustrato puede limitarse a fin de evitar o, al menos, minimizar o reducir la saturación del sustrato. En algunas realizaciones, una suspensión se aplica sustancialmente a solo un lado del sustrato y la cantidad de suspensión aplicada se controla para limitar la migración o perfusión de la suspensión al otro lado del sustrato. En algunas realizaciones, se aplica una suspensión a múltiples lados del sustrato y la cantidad de suspensión aplicada se controla para limitar la migración de la suspensión sustancialmente más allá de la superficie o superficies del sustrato. Se puede usar una forma coloidal del material hemostático para proporcionar una suspensión estable del material con una viscosidad adecuada para su aplicación mediante la técnica de boquilla de ranura.
- 15 20
- [0086]** En algunas realizaciones, una vez pulverizado o aplicado mediante la técnica de boquilla de ranura, el sustrato de gasa recubierto se enrolla o raspa para integrar además un material hemostático, tal como el caolín, en el material del sustrato. En algunas realizaciones, el sustrato no se raspa para mantener al menos algo de material hemostático en la superficie del sustrato. Según algunas realizaciones, el material hemostático puede aplicarse de tal manera que dé como resultado que el material hemostático se ubica sustancialmente en la región exterior o superficial del sustrato. En algunas realizaciones, el material hemostático se encuentra en todo el sustrato tanto en la superficie como en el interior. El material hemostático ubicado en la superficie o en el exterior del sustrato o dispositivo hemostático es capaz de entrar en contacto con la sangre en una herida con mayor rapidez y puede entrar en contacto con la propia superficie de la herida. El contacto directo con la superficie de la herida puede ayudar en el proceso de coagulación de la sangre y/o en el proceso de cicatrización a corto y largo plazo de la herida.
- 25 30
- [0087]** Una vez que el material hemostático se aplica adecuadamente al sustrato de gasa u otro sustrato o dispositivo aplicable, el dispositivo o gasa se somete a un procedimiento de secado. En algunas realizaciones, puede ser necesario secar el dispositivo y el material hemostático para reducir su contenido de agua a una cierta cantidad. En algunas realizaciones, puede ser necesario conseguir un contenido de agua inferior a aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 10 % en peso. Se puede usar cualquier número de bases para la determinación del contenido de agua, que incluye, entre otros, el contenido de agua del material hemostático, el contenido de agua del material hemostático y el aglutinante combinado, o incluso el contenido de agua de todo el dispositivo hemostático.
- 35 40
- [0088]** Según algunas realizaciones, una composición hemostática se aplica a una esponja. En algunas realizaciones, una esponja que comprende una espuma de polímero plástico puede tener una configuración de célula abierta o cerrada o una mezcla de ambas. Algunas realizaciones que utilizan una configuración de célula abierta son especialmente adecuadas para absorber grandes cantidades de líquidos como la sangre, así como para absorber la disolución hemostática aplicada a la misma. De manera similar a los procedimientos utilizados para aplicar un agente hemostático a una gasa descrita anteriormente, una esponja también puede ser impregnada, pulverizada, recubierta, etc. Algunas realizaciones que utilizan una configuración de célula abierta son capaces de absorber mayores cantidades de agente hemostático que las configuraciones de célula cerrada, particularmente si el material de esponja se aprieta o comprime y, posteriormente, se libera mientras se lo somete a una suspensión de un agente hemostático.
- 45 50
- [0089]** Según algunas realizaciones, se utiliza un aglutinante junto con un agente hemostático. Los aglutinantes adecuados pueden incluir cualquiera de los enumerados en esta invención, incluidos los materiales reticulados, algunos de los cuales también pueden exhibir propiedades hemostáticas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una esponja puede recubrirse con un material reticulado, por ejemplo un alginato de calcio, ya sea antes, simultáneamente o después de la aplicación de un agente hemostático como puede ser una arcilla (por ejemplo, caolín). Además, en algunas realizaciones, la esponja se impregna a fondo o se satura con el agente aglutinante, mientras que el agente hemostático se aplica solo superficialmente a la esponja o se aplica solo a las regiones exteriores de la esponja. En algunas realizaciones, particularmente las configuraciones de células abiertas, los agentes hemostáticos (por ejemplo, caolín, zeolita, etc.) pueden penetrar más fácilmente en la esponja. Se puede aplicar un aglutinante antes,
- 55

simultáneamente o después de la aplicación del agente hemostático con el fin de atrapar el agente hemostático dentro de la esponja, o dentro de las células abiertas del material de espuma sea como fuere.

[0090] Se puede aplicar una combinación de aglutinante reticulado/agente hemostático a una esponja de la misma manera, o de manera similar, a la que se puede aplicar a una gasa. También igual que una gasa, una esponja puede secarse o someterse a un procedimiento de secado. En algunas realizaciones, eliminar al menos un poco del contenido de agua de la esponja secando la esponja o someténdola a un procedimiento de secado, produce una esponja capaz de absorber mejor la sangre de una herida con hemorragia que una esponja que no ha sido sometida a un procedimiento de secado. En algunas realizaciones, la esponja, gasa u otro sustrato no está saturado con agua.
 10 En algunas realizaciones, el dispositivo que comprende la esponja, gasa u otro sustrato puede permitir que un líquido pase o impregne un primer lado exterior a través del dispositivo a un segundo lado exterior, sin una capa impermeable u otro bloqueo significativo que resista la transferencia de líquido a través del sustrato.

[0091] En algunas realizaciones, un procedimiento de secado o secado parcial puede comprender la aplicación de presión a toda o una parte de la esponja de modo que expulsa al menos un poco del líquido absorbido de la esponja. De forma selectiva se pueden presionar diversas regiones de una esponja para conseguir una o más zonas que tienen menos agente hemostático y/o líquido presente. En algunos casos, puede ser deseable reducir la cantidad de un agente hemostático en los bordes de una esponja mientras se mantiene más del agente hacia una zona central, en cuyo caso los bordes se presionan para eliminar al menos un poco de la suspensión hemostática.
 15
 20

[0092] Según algunas realizaciones, la eliminación o reducción selectiva de la cantidad de agente hemostático puede ser favorable para controlar las zonas de la esponja donde se inicia la hemostasia y para reducir los costes de los materiales, como cuando se sabe que ciertas partes de la esponja nunca estarán, o es poco probable que estén, en contacto con la sangre. Los costes de los materiales podrían reducirse reutilizando aquellas partes de la suspensión hemostática que se extraen de la esponja.
 25

[0093] La Fig. 3A es una vista en perspectiva de un dispositivo hemostático 300A que comprende un material hemostático 320 aplicado a un sustrato 340. En algunas realizaciones, el sustrato 340 comprende múltiples fibras en las que el material hemostático se enreda o se enlaza utilizando un aglutinante 360. Como se ilustra, al menos un poco del material hemostático 320 está colocado para ser expuesto en la superficie del sustrato 340. Esto podría conseguir logrando una mezcla relativamente homogénea de agente hemostático y aglutinante de manera que cuando se aplica al sustrato 340, al menos un poco del agente hemostático 320 está expuesto en el exterior del dispositivo 300 mientras que al menos un poco del agente hemostático 320 está integrado dentro del aglutinante 360 y/o dentro de la matriz o membrana de fibras del sustrato 340. En algunas realizaciones, al menos un poco del agente hemostático 320 puede estar enredado en las fibras del sustrato 340 sin estar unido por ningún, o sustancialmente ningún, aglutinante 360. Cuando dichas realizaciones se aplican a la sangre o una herida con hemorragia, el agente hemostático 320 puede entrar en contacto fácilmente con la sangre para iniciar el proceso de coagulación en comparación con la necesidad de que la sangre sea absorbida en el dispositivo hemostático 300 o en las fibras 340 para entrar en contacto con el agente hemostático 320.
 30
 35
 40

[0094] En relación con las Figs. 3B, se ilustra una realización de un dispositivo hemostático 300B en el que se ha aplicado un material hemostático 320 a un sustrato 340 mediante un aglutinante 360. En esta realización, sustancialmente todo el material hemostático 320 está unido o adherido al sustrato 340 y sus fibras mediante el aglutinante 360. Este resultado se puede conseguir sometiendo el dispositivo hemostático 300B a un lavado adicional para eliminar cualquier material hemostático en exceso o sin unir. En algunas realizaciones, se podría usar un procedimiento mecánico para aflojar y separar el material hemostático sin unir del dispositivo hemostático. Un dispositivo hemostático con poco, o sustancialmente ningún agente hemostático sin unir, puede ser ventajoso porque poco o ningún agente hemostático saldrá del dispositivo cuando sea expuesto a la sangre o se coloque en una herida con hemorragia.
 45
 50

[0095] Por supuesto, según se analiza en este documento, la ubicación del aglutinante y/o el agente hemostático puede controlarse mediante los procedimientos de aplicación, así como la medida en que esos procedimientos se utilizan para perfundir o saturar el dispositivo hemostático 300A. En algunos casos, el material hemostático 320 se distribuye sustancialmente por igual en todo el dispositivo 300A, mientras que en algunas realizaciones puede ser deseable limitar la distribución. La distribución selectiva se puede conseguir sometiendo de forma selectiva partes del dispositivo hemostático 300A a presión u otros tratamientos con el fin de eliminar al menos algún agente hemostático incluso cuando un agente hemostático fue aplicado por primera vez por igual.
 55

[0096] En algunas realizaciones en las que se usan uno o más aglutinantes en combinación con un agente

hemostático, la posición del agente hemostático con respecto al sustrato utilizado, el aglutinante o aglutinantes, o tanto el sustrato como el aglutinante pueden modificarse en función de las características deseadas del dispositivo hemostático. Por ejemplo, la Fig. 3C es una vista en perspectiva de un sustrato tal como un material de gasa fibrosa que comprende un dispositivo hemostático 300C. En algunas realizaciones, al menos alguna parte de un material hemostático 320 puede colocarse sustancialmente dentro de las fibras del sustrato 340 o gasa, de modo que se requiere que la sangre migre a través, o más allá, de las fibras de la superficie 340 y/o un aglutinante 360 para entrar en contacto con el material hemostático 320. En algunas realizaciones, puede ser deseable mantener una cierta separación entre el proceso de coagulación y una herida con hemorragia, lo que puede ayudar en la eventual eliminación del dispositivo hemostático 300C. En algunas realizaciones, el aglutinante 360 también puede funcionar como un agente antiadherente. En algunas realizaciones, como se ilustra en la Fig. 3C, el material hemostático 320 puede colocarse sustancialmente dentro de las fibras del sustrato 340 del dispositivo hemostático 300A. El aglutinante 360 también puede colocarse dentro de las fibras del sustrato 340, aunque en algunos casos al menos parte o prácticamente todo el aglutinante 360 se coloca en el exterior del dispositivo hemostático 300A. Dicho posicionamiento exterior puede ser favorable porque puede permitir que el aglutinante 360 también actúe como agente antiadherente.

15 **[0097]** Algunos procedimientos para la producción de un dispositivo hemostático pueden comprender una o más de las etapas de: proporcionar una gasa preformada que comprende filamentos; desenrollar la gasa de un rollo; sumergir la gasa en una suspensión de material hemostático o pulverizar la gasa con una suspensión de material hemostático, un aglutinante reticulable y agua; aplicar un agente reticulante; permitir que se produzca la reticulación durante un periodo de reticulación adecuado; integrar el aglutinante en el material de la gasa (que en algunas realizaciones puede comprender múltiples etapas, como se describe a continuación), por ejemplo, aplicando presión en la gasa enrollando la gasa húmeda a alta presión para incorporar el material hemostático; enjuagar la gasa con solución salina, agua u otro líquido para eliminar los componentes que no están unidos y/o son solubles en una solución salina, agua o sangre (o permitir de forma alternativa que los componentes solubles permanezcan en la gasa para ayudar a producir un agente antiadherente); someter la gasa húmeda a un procedimiento de secado (por ejemplo, eliminando parte o casi todo el contenido de agua en algunas realizaciones); eliminar el polvo de la gasa (p. ej., mediante granallado con cuchillos de aire o boquillas de aire, mediante el uso de energía electrostática, aspiración o cepillado con cepillos de contacto directo). Después de retirar el polvo de la gasa, la gasa puede enrollarse en un rollo, cortarse en láminas para un envasado individual, o plegarse en Z, esterilizarse o colocarse en un envase esterilizado. La esterilización se puede producir después del envasado de la gasa. Según algunos procedimientos, el aglutinante y el agente hemostático se podrían aplicar en diferentes etapas. En algunos procedimientos, el aglutinante podría aplicarse en múltiples etapas, y el agente hemostático podría aplicarse en una de las múltiples etapas o en una etapa independiente.

35 **[0098]** De manera similar, un dispositivo hemostático que comprende una esponja puede comprender una o más de las etapas de: proporcionar una esponja preformada que comprende una matriz tal como un polímero de espuma; sumergir la esponja en una suspensión de material hemostático o pulverizar la esponja con una suspensión de material hemostático, un aglutinante reticulable y agua; comprimir la esponja mientras se sumerge o recubrirla de modo que pueda absorber más agente hemostático y/o aglutinante cuando se libera; aplicar un agente reticulante; permitir que se produzca la reticulación durante un periodo de reticulación adecuado; integrar el aglutinante en el material de la esponja (que en algunas realizaciones puede comprender múltiples etapas, como se describe a continuación), por ejemplo, aplicando presión en la esponja enrollando la esponja húmeda a alta presión para incorporar el material hemostático; enjuagar la esponja con solución salina, agua u otro líquido para eliminar los componentes que no están unidos y/o son solubles en una solución salina, agua o sangre (o permitir de forma alternativa que los componentes solubles permanezcan en la esponja para ayudar a producir un agente antiadherente); someter la esponja húmeda a un procedimiento de secado (por ejemplo, eliminando parte o casi todo el contenido de agua en algunas realizaciones); eliminar el polvo de la esponja (p. ej., mediante granallado con cuchillos de aire o boquillas de aire, mediante el uso de energía electrostática, aspiración o cepillado con cepillos de contacto directo). Después de eliminar el polvo de la esponja, la esponja se puede doblar, cortar en láminas o segmentos para su envasado individual, doblar o doblar en Z, esterilizar y/o colocar en un envasado esterilizado. La esterilización se puede producir después del envasado de la esponja. Según algunos procedimientos, el aglutinante y el agente hemostático se podrían aplicar en diferentes etapas. En algunos procedimientos, el aglutinante podría aplicarse en múltiples etapas, y el agente hemostático podría aplicarse en una de las múltiples etapas o en una etapa independiente.

55 **[0099]** Según la presente divulgación, algunas realizaciones una vez fabricadas no están sustancialmente saturadas con un líquido. El término "no sustancialmente saturado" se Utilización en este contexto para significar que el producto final que es uno cualquiera de los dispositivos 300A, 300B o 300C, o cualquier otra realización adecuada descrita en esta invención, es capaz de absorber líquido como la sangre. En algunas realizaciones, la aplicación de

- un agente hemostático y un aglutinante a un sustrato no satura el sustrato hasta el punto de que el sustrato no puede absorber la sangre de una herida con hemorragia. Debido a que algunas realizaciones se impregnan sustancialmente con suspensiones o disoluciones durante la fabricación, puede ser necesario someterlas a un procedimiento de secado. En algunas realizaciones, la gasa o esponja se somete a un procedimiento de secado donde la cantidad de secado depende de las características deseadas del dispositivo hemostático. Por ejemplo, algunas realizaciones se secan en mayor medida para conseguir un contenido de agua relativamente bajo, por ejemplo, menos o aproximadamente el 10 % de agua en peso con respecto al material hemostático, el material hemostático y el aglutinante, o todo el dispositivo hemostático. Algunas realizaciones se secan total o parcialmente para conseguir un mayor contenido de agua, por ejemplo, mayor o igual aproximadamente al 10 % en peso. Las realizaciones que tienen un contenido de agua inferior, tal como menor o igual aproximadamente al 10 %, generalmente no requieren un material de soporte para envasar o aplicar el dispositivo a una herida con hemorragia. En otras palabras, en dichas realizaciones, el dispositivo y su agente hemostático asociado, con o sin aglutinante, no manchará sustancialmente o se desprenderá de las manos de un usuario.
- 15 **[0100]** Se pueden ajustar una o más variables para aumentar la cantidad y la integridad del agente hemostático retenido en la gasa o esponja. Estas variables pueden incluir, entre otras, el tiempo de mezcla de la suspensión, la temperatura de la suspensión, el tiempo de inmersión, el procedimiento de agitación de la suspensión, el aglutinante utilizado, cómo se aplica el aglutinante en relación con el material hemostático, la técnica de aplicación del recubrimiento, la concentración del agente reticulante, el tiempo de reticulación, el lavado con agua, y si y en qué medida se aplica compresión a un sustrato sumergido o esponja. La agitación se puede efectuar forzando aire u otro gas a través de boquillas, remoción, burbujeo, ebullición o vibración ultrasónica.
- 20 **[0101]** El líquido utilizado para la suspensión también puede ser algo distinto del agua. Por ejemplo, el líquido puede ser una disolución acuosa de amoníaco. Se ha encontrado que el amoníaco acuoso induce la inflamación en ciertos materiales fibrosos, tales como los materiales normalmente utilizados para fabricar gasas. En algunos procedimientos, se utilizan diversas etapas para aplicar el agente hemostático y/o el aglutinante al dispositivo hemostático. Por ejemplo, en algunas realizaciones en las que el alginato de calcio se usa como aglutinante y el caolín se usa como material hemostático, se puede usar un procedimiento de varias etapas según se describe en este documento. Un procedimiento de varias etapas implica el uso de una disolución de alginato de sodio y una disolución de cloruro de calcio. En algunas realizaciones, la concentración de un aglutinante reticulable, tal como el alginato de sodio en disolución, es al menos aproximadamente el 0,1 %, y/o menor o igual a aproximadamente el 2 %. En algunas realizaciones, la concentración es al menos aproximadamente el 0,25 %, y/o menor o igual a aproximadamente el 1 %.
- 25 **[0102]** En algunas realizaciones, la relación de agente hemostático (por ejemplo, arcilla) a un aglutinante reticulable es al menos aproximadamente 1:2 y/o menor o igual a aproximadamente 10: 1. En algunas realizaciones, esta relación es de al menos aproximadamente 1:1, y/o menor o igual a aproximadamente 8:1. En algunas realizaciones, la concentración de cloruro de calcio utilizada para reticular el alginato es al menos aproximadamente el 1 %, y/o menor o igual a aproximadamente el 20 %. En algunas realizaciones, la concentración de cloruro de calcio utilizada para reticular el alginato es al menos aproximadamente el 3 %, y/o menor o igual a aproximadamente el 10 %.
- 30 **[0103]** En algunas realizaciones, el tiempo de reticulación es de al menos aproximadamente 1 minuto, y/o menor o igual a aproximadamente 20 minutos. En algunas realizaciones, el tiempo de reticulación es de al menos aproximadamente 2 minutos, y/o menor o igual a aproximadamente 5 minutos.
- 35 **[0104]** En algunas realizaciones, el porcentaje de ganancia de peso del apósito hemostático terminado en comparación con la gasa seca inicial es de al menos aproximadamente el 3 %, y/o menos de aproximadamente el 34 %. En algunas realizaciones, el aumento de peso del apósito del dispositivo hemostático resultante es al menos aproximadamente el 6 %, y/o menos de aproximadamente el 26 %. En algunas realizaciones, el aumento del peso del apósito del dispositivo hemostático resultante es al menos aproximadamente el 10 %, y/o menos de aproximadamente el 20 %.
- 40 **[0105]** El procedimiento anterior de utilizar alginato de calcio para unir un material hemostático a una gasa o una esponja puede implementarse mediante diversos procedimientos conocidos que incluyen, entre otros, sumergir la gasa o la esponja en las distintas disoluciones, pulverizar secuencialmente las distintas disoluciones en una gasa o la esponja, una técnica de boquilla de ranura o cualquier combinación de estos y otros procedimientos. En algunas realizaciones, el agente hemostático se incorpora directamente en un sustrato. El agente hemostático se puede añadir durante la fabricación del sustrato. Si el sustrato es un material de gasa no tejido que contiene rayón y poliéster, el agente hemostático puede incorporarse dentro o sobre las fibras de rayón y poliéster. Por ejemplo, un material hemostático puede estar en forma de polvo y aplicarse a poliéster fundido, y las fibras de poliéster pueden proceder de la fusión de poliéster/material hemostático. De manera similar, se puede aplicar un material hemostático en forma
- 45
- 50
- 55

de polvo a un material constituyente de una esponja antes o durante la fabricación de la esponja, por ejemplo, a un material polimérico fundido que posteriormente se forma dentro una esponja o matriz de espuma, incorporando así directamente el material hemostático dentro de la matriz de la esponja. Si el sustrato es una gasa tejida (por ejemplo, algodón), el material hemostático en forma de polvo puede incorporarse en los hilos de algodón durante la formación de los hilos.

[0105] Según algunas realizaciones, al menos algunas de las fibras del sustrato comprenden una pluralidad de macrocomponentes o macrocapas discretas. A modo de comparación entre los componentes o capas de una fibra, uno o más de estos componentes o capas pueden comprender un material que tenga una mayor resistencia a la tracción, un módulo de flexión mayor, mayor durabilidad, espesor más consistente, mayor resistencia al desgarro y/o puede fabricarse de manera fiable por medio de la extrusión de fibra, hilado de fibra o estirado de fibra, etc. Otro del uno o más componentes o capas de una fibra puede comprender un material que consiste en, o comprende, un agente hemostático o de cicatrización de heridas. En algunas realizaciones, el agente o capa hemostática o de cicatrización de heridas se aplica o se produce mediante un procedimiento que es diferente de la extrusión de fibra, hilado de fibra y/o estirado de fibra.

[0106] En algunas realizaciones, una fibra multicomponente puede comprender dos o más segmentos poliméricos en los que al menos uno de los segmentos poliméricos comprende un material huésped macromolecular y un agente hemostático aditivo y/o un agente de cicatrización de heridas. En algunas realizaciones, el material aditivo puede comprender un mineral hemostático tal como un tamiz molecular (por ejemplo, zeolita) o una arcilla. En algunas realizaciones, el material de arcilla es un material aditivo de arcilla refinado. En algunas realizaciones, el material de arcilla refinado puede comprender caolín refinado. El material aditivo puede recubrirse con otro material para facilitar el procesamiento, la aplicación a una herida, la esterilización y/o la mejora de la unión de uno o más componentes de la fibra. Los ejemplos de materiales macromoleculares del huésped incluyen rayón, poliéster e incluso fibras de, o una matriz de, alginato de calcio. Con respecto a la estructura del material fibroso, el material fibroso puede comprender una pluralidad de fibras individuales, al menos algunas de las cuales son fibras multicomponentes. Al menos un componente puede contener un agente hemostático o aditivo. El aditivo hemostático en las fibras puede dispersarse por todo el interior de las fibras y fijarse a la superficie de las fibras. En algunas realizaciones, la superficie puede tener un mayor nivel de carga de aditivos hemostáticos que el interior. El sustrato también puede estar contenido dentro del envase esterilizado.

[0107] En relación con la Fig. 4, se muestra una realización de una venda en 400. La venda 400 comprende un agente hemostático y un aglutinante aplicado a un sustrato absorbente 420 que está montado en un sustrato flexible 440 que se puede aplicar a una herida (por ejemplo, usando un adhesivo sensible a la presión dispuesto sustancialmente sobre toda la superficie de contacto con la piel del sustrato flexible 440 para adherir la venda 400 a la piel de un usuario). El sustrato absorbente 420 puede comprender un material de gasa, un material de malla, un material fibroso o cualquier otro material poroso adecuado capaz de retener un material hemostático y un aglutinante. El sustrato absorbente 420 se cose, se pega o, en cualquier caso, se monta en el sustrato flexible 440, que puede ser un componente de plástico o tela que puede incluir agujeros 460 para su transpirabilidad. Un agente antiadherente puede estar dispuesto sobre o dentro del sustrato absorbible 420.

[0108] La Fig. 5A ilustra una esponja, mostrada en 500A, que comprende un sustrato 520. Un agente hemostático, particulado o de otro modo, puede estar dispuesto en una o más superficies del sustrato 520. En algunas realizaciones, el agente hemostático está dispuesto dentro de la esponja 500A. En algunas realizaciones, un agente antiadherente está dispuesto en una o más superficies, por ejemplo, una superficie en contacto con la herida o dentro de la esponja 500A.

[0109] El sustrato 520 es un material absorbente que define una matriz. En algunas realizaciones, la matriz se forma a partir de una cualquiera, o una combinación, de las siguientes espumas: espuma de poliuretano, espuma de polietileno, espuma de celulosa, espuma de PHEMA, espuma de ácido poliacrílico, etc. La matriz puede comprender una configuración de célula abierta o célula cerrada.

[0110] Otros materiales a partir de los cuales se puede fabricar el sustrato 520 incluyen tela tejida, tela no tejida, papel (por ejemplo, papel Kraft y similares) y material de celulosa (por ejemplo, algodón en forma de bolas, hisopos y similares). Cualquier material a partir del cual se pueda fabricar el sustrato 520 puede tener una calidad elástica. Cuando se utilizan materiales elásticos como el sustrato 520, la esponja 500A se convierte en un dispositivo hemostático y en una venda de presión, particularmente en las realizaciones en las que se añade un agente cohesivo de superficie o un fijador mecánico para asegurar la esponja en su lugar sobre una herida.

- 5 **[0111]** En algunas realizaciones, un agente antiadherente 540 está dispuesto sobre el sustrato 510 para facilitar la fácil extracción de la esponja 500A del tejido de la herida después de la formación de coágulos de sangre. El agente antiadherente 520 se puede disponer en el lado de contacto con la herida del sustrato 510 y, en algunas realizaciones, el agente antiadherente 540 puede comprender el mismo material usado para unir un material hemostático con la esponja 500A. El agente antiadherente 520 puede ser una película continua, o puede ser discontinuo en la superficie del sustrato 510. Cuando un agente antiadherente y un aglutinante comprenden el mismo material, no es necesario aplicar por separado ningún material adicional para que funcione como un agente antiadherente. En algunas realizaciones, sin embargo, el mismo material puede aplicarse en una etapa separada del aglutinante para formar una película o capa separada sobre la esponja 500A.
- 10 **[0112]** En algunas realizaciones, el agente antiadherente 520 se puede aplicar a la superficie del sustrato sin contacto con la herida 510 como una suspensión de arcilla y agente antiadherente. En algunas realizaciones donde un poliol sirve como agente antiadherente, la concentración del poliol es tal que al menos parte de su componente alcohólico se filtra a la superficie del sustrato en contacto con la herida 510 mientras el material hemostático permanece en, o cerca de, la superficie sin contacto con la herida.
- 15 **[0113]** En algunas realizaciones en las que el alginato de calcio sirve como agente antiadherente 520, el agente antiadherente 520 se aplica tanto en el lado en contacto con la herida como en el lado sin contacto con la herida del dispositivo hemostático. Cuando está expuesto a la sangre u otro líquido, el alginato de calcio se retiene sustancialmente en el dispositivo, en lugar de filtrarse más en el dispositivo o a través del dispositivo y, posiblemente, en la herida. En algunas realizaciones, el agente hemostático se puede aplicar o ubicar en cualquier lado del dispositivo hemostático, independientemente de donde se encuentre el alginato de calcio. La esponja 500A puede incluir además agua o alcohol, permitiendo así que la esponja se use como una toallita.
- 20 **[0114]** En relación con la Fig. 5B, se ilustra una realización de una esponja 500B en la que el sustrato de la esponja 500B se parece a las fibras tejidas o no tejidas 530. En algunas realizaciones, una esponja comprende una matriz gruesa 530 tal como un polímero de espuma u otro material de espuma adecuado. Enredado dentro y/o unido a las fibras/matriz 530 hay un material hemostático 540 que puede estar en forma de partículas, o polvo, dentro y sobre de las fibras/matriz 530. Para ayudar a retener el material hemostático 540 dentro y sobre las fibras/matriz 530, se utiliza un aglutinante 550. Los aglutinantes adecuados incluyen el alginato de calcio reticulado con alto contenido de G. La Fig. 5B ilustra que, al menos, un poco del material hemostático está expuesto en la superficie. Esta posición permite que al menos una parte del material hemostático 540 entre en contacto directo con, al menos, una parte de la sangre de una herida para facilitar la coagulación de la sangre y la cicatrización de la herida. La esponja 500B está configurada para absorber líquidos como la sangre. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las fibras/matriz 530 no están compactadas juntas, y el aglutinante 550 no satura la matriz que definen las fibras 530. Esto asegura que la esponja 500B permanezca porosa.
- 25 **[0115]** En relación con la Fig. 5C, se ilustra una realización de una esponja 500C en la que los espacios vacíos 560 característicos de un material de esponja o un polímero de espuma son más evidentes visualmente. En algunas realizaciones, los espacios vacíos 560 adoptan una configuración de célula abierta o cerrada en función de la naturaleza de los materiales usados, así como las características deseadas de la esponja 500C. En algunas realizaciones, la configuración de célula abierta o cerrada puede denominarse una matriz. La Fig. 5C también ilustra un material hemostático 570 distribuido en general de manera uniforme y/o en general por todos los espacios vacíos 560. En algunas realizaciones, al menos un poco del material hemostático 570 está situado en, al menos, una de las superficies superior e inferior de la esponja 500C. En algunas realizaciones, un agente antiadherente 580 también se aplica a, al menos, una superficie de la esponja 500C, preferentemente una superficie en contacto con la herida.
- 30 **[0116]** Mientras que la realización que se ilustra en la Fig. 5C incluye un material hemostático 570 distribuido por toda la matriz de la esponja 500C, así como en la superficie superior e inferior de la esponja 500C, algunas realizaciones pueden conseguir diferentes distribuciones del material hemostático. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una esponja con un agente hemostático o material ya aplicado puede someterse a un tratamiento o procedimiento para eliminar al menos un poco del material hemostático. En algunas realizaciones, se puede conseguir una distribución desigual del material durante el procedimiento de aplicación, como cuando se usa un procedimiento de pulverización y solo una parte del sustrato de esponja se somete al chorro pulverizado.
- 35 **[0117]** En el presente documento se describen múltiples procedimientos de fabricación de un dispositivo hemostático. En general, estos procedimientos dan como resultado un material hemostático unido a, o contenido en, un sustrato o material poroso. En el presente documento también se describen múltiples procedimientos para tratar una herida con hemorragia. En general, estos procedimientos implican la aplicación de un dispositivo hemostático
- 40
- 45
- 50
- 55

directamente en la superficie de la herida para conseguir un contacto directo con la superficie de la herida y/o la sangre que emana de la herida. También se describe la capacidad de mantener un material hemostático sobre o dentro del dispositivo hemostático durante la aplicación a la herida y/o cuando el dispositivo se retira de la herida.

5 **[0118]** Según algunas realizaciones, un procedimiento de fabricación de un dispositivo hemostático comprende la aplicación de una suspensión de un material hemostático y un material aglutinante a un sustrato adecuado. En algunas realizaciones, un sustrato adecuado es un material de gasa o un sustrato poroso tal como un material de esponja que permite fácilmente que la sangre u otros líquidos fluyan por, o se absorban en, el sustrato. Según algunas realizaciones, la aplicación de una suspensión o una disolución a un sustrato implica la aplicación de múltiples composiciones posiblemente en múltiples y distintas etapas de aplicación. En algunas realizaciones, la aplicación de una suspensión implica la aplicación de un primer material mezclado con el agente hemostático y la aplicación de un segundo material en disolución que interactúa con el primer material para unir el material hemostático con el sustrato. En algunas realizaciones, un sustrato se lava con agua, agua desionizada y/o solución salina, después de la aplicación del segundo o primer material o después de ambos. En algunas realizaciones, un sustrato que se ha sometido a una suspensión o una disolución de agente hemostático y material aglutinante también se somete a un procedimiento de secado donde la cantidad de agua en el dispositivo se reduce a un contenido de agua deseado. En algunas realizaciones, el sustrato se somete a un procedimiento de secado después de aplicar una suspensión, después de aplicar y lavar un segundo material en disolución, o ambos. En algunas realizaciones, el contenido de agua deseado es al menos aproximadamente el 3 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de agua deseado es menos o igual a aproximadamente el 20 % en peso.

10 **[0119]** Según algunas realizaciones, la aplicación de una suspensión y/o un material en disolución a un sustrato se consigue sumergiendo el sustrato en la suspensión y/o disolución. En algunas realizaciones, la aplicación se consigue pulverizando los diversos materiales sobre una o más superficies de un sustrato. En algunas realizaciones, se utiliza una técnica de boquilla de ranura para aplicar diversos materiales a un sustrato. En algunas realizaciones, se utiliza una combinación de procedimientos de aplicación en una aplicación de varias etapas. Según algunas realizaciones, la gasa o el dispositivo hemostático se someten a un procesamiento adicional antes del envasado. En algunas realizaciones, el procesamiento adicional incluye el raspado de la superficie o superficies exteriores, la compresión de la gasa o dispositivo para compactarlo o presionarlo en el agente hemostático y los materiales aglutinantes, y/o la adición de otros componentes como agentes antibacterianos, agentes antimicrobianos, antisépticos, etc.

15 **[0120]** Un ejemplo de un procedimiento de aplicación se ilustra en la Fig. 6, en la que una parte de un sustrato, en este caso un sustrato de esponja 600, se sumerge en una suspensión 610 que contiene un agente hemostático. En algunas realizaciones, el sustrato está completamente sumergido y, en algunas realizaciones solo se sumerge una parte. La Fig. 6 ilustra que, además de estar sumergido, el sustrato 600 se puede comprimir, por ejemplo, mediante rodillos 620. El sustrato 600 se comprime entre los rodillos 620 mientras está sumergido en la suspensión 610, de modo que la expansión posterior del sustrato 600 acerca la suspensión 610 aún más dentro de la matriz que comprende el sustrato 600. Este procedimiento o uno similar tiene la capacidad de conseguir una gran cantidad de material hemostático (mucho más que sin compresión) dentro de la esponja 600 porque la suspensión 610 puede penetrar más profundamente en el sustrato 600 después de que los rodillos 620 hayan eliminado el aire del espacio vacío. de lo contrario habría limitado la penetración de la suspensión 610, produciendo así un efecto de vacío temporal dentro de la esponja.

20 **[0121]** Un ejemplo de este efecto de compresión se ilustra en la Fig. 6, en el que se ven partículas hemostáticas 630 dentro del sustrato de esponja 600 antes de ser comprimidas por los rodillos 610, pero no distribuidas completamente por todo el sustrato 600. Se puede ver que con la expansión del sustrato de esponja 600 posterior a la compresión entre los rodillos 620, la suspensión 610 y las partículas 630 pueden penetrar profundamente en la zona interior del sustrato 600 para conseguir una distribución completa y uniforme de la suspensión. 610 dentro y/o en todo el sustrato.

25 **[0122]** En algunas realizaciones, solo se necesita un solo rodillo para conseguir un nivel deseado de compresión. En algunas realizaciones, se usa una compresión menor que la máxima para conseguir solo una penetración parcial de la suspensión y, por lo tanto, el material hemostático. En algunas realizaciones, el tiempo de inmersión también se controla junto con una etapa de compresión para controlar el nivel o la profundidad de penetración dentro del sustrato. En algunas realizaciones, un sustrato, como una esponja o una gasa, se comprime mientras se lo somete a un procedimiento de aplicación diferente, o además de, la inmersión, como la pulverización o una técnica de boquilla de ranura.

[0123] Según algunas realizaciones de la presente divulgación, un procedimiento para tratar una herida con hemorragia comprende la aplicación de un dispositivo hemostático a la herida de manera que el dispositivo entra en contacto directamente con la sangre que emana de la herida y/o la superficie de la herida para acelerar la hemostasia. En algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento para tratar una herida con hemorragia comprende la aplicación de un sustrato recubierto con, o que contiene en su interior, un material hemostático unido al sustrato con un aglutinante. El material hemostático es un material de arcilla, y el aglutinante es un material reticulado, como un alginato de calcio reticulado con alto contenido de G. En algunas realizaciones de la divulgación, una herida con hemorragia se trata aplicando una gasa hemostática directamente en la herida, donde la gasa comprende un caolín unido a la gasa con alginato de calcio. En algunas realizaciones de la divulgación, el alginato de calcio retiene significativamente el caolín sobre o dentro de la gasa durante la aplicación de la gasa en la herida, mientras que la sangre de la herida interactúa con la gasa y/o cuando se retira la gasa de la herida.

[0124] En algunas realizaciones de la divulgación, una herida con hemorragia se trata aplicando una esponja hemostática directamente a la superficie con hemorragia de la herida, donde la esponja comprende un agente hemostático como la arcilla (por ejemplo, caolín) que está unido a, o dentro de, la esponja con un aglutinante, como un aglutinante reticulante (por ejemplo, alginato de calcio). En algunas realizaciones de la divulgación, el aglutinante retiene significativamente el agente hemostático sobre o en la esponja durante la aplicación de la esponja directamente a la sangre que emana de la herida, mientras que una cantidad significativa de sangre de la herida fluye hacia la esponja (por ejemplo, en un volumen correspondiente a los valores o intervalos de capacidad de absorción de agua de las esponjas tal como se describe en esta invención), de modo que la sangre pueda interactuar con el agente hemostático dentro o sobre la esponja. La esponja puede ser retirada de la herida después de hemostasis.

[0125] En algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento para tratar una herida con hemorragia comprende la aplicación de una gasa que contiene caolín y, posteriormente, retirar la gasa de la herida, al mismo tiempo que minimiza o disminuye considerablemente la liberación del agente hemostático de la gasa. En algunas realizaciones de la divulgación, la gasa se retira cuando la hemorragia se ha detenido o cuando la hemorragia se ha reducido o reducido sustancialmente. En algunas realizaciones de la divulgación, la gasa o el dispositivo hemostático se retiran primero del envase esterilizado antes de la aplicación a una herida.

[0126] En algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento para tratar una herida con hemorragia comprende la aplicación de una esponja que contiene arcilla (p. ej., caolín) y, posteriormente, retirar la esponja de la herida mientras que también retiene sustancialmente todo el agente hemostático en la esponja (p. ej., minimizando o disminuyendo considerablemente la liberación de agente hemostático de la esponja). En algunas realizaciones de la divulgación, la esponja se retira cuando la hemorragia se ha detenido o cuando la hemorragia se ha reducido o reducido sustancialmente. En algunas realizaciones de la divulgación, la esponja se retira primero del envase esterilizado antes de su aplicación a una herida.

[0127] Según algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento para tratar una herida comprende la aplicación o la aplicación repetida de un apósito hemostático. En algunas realizaciones, un dispositivo hemostático que comprende caolín y alginato de calcio unido a un apósito de gasa o una esponja se aplica a una herida una vez o tantas veces como sea necesario y durante el tiempo que sea necesario para reducir el tiempo de cicatrización de la herida. En algunas realizaciones de la divulgación, una herida aún puede estar sangrando o aún puede contener exudado cuando se aplica un dispositivo hemostático. En dichos casos, se cree que la aplicación de un dispositivo hemostático según la presente divulgación ayuda en la cicatrización de heridas al eliminar el exudado o la sangre y/o ayudar a que la sangre se coagule. En algunas realizaciones de la divulgación, un procedimiento para reducir el tiempo de cicatrización de una herida comprende además la eliminación de costras o formaciones celulares de la herida entre una o más aplicaciones de un dispositivo hemostático a la superficie de la herida. En algunas realizaciones de la divulgación, un dispositivo hemostático según la presente divulgación se aplica a una herida por una duración de aproximadamente una hora y se retira. En algunos casos, un dispositivo hemostático se aplica de nuevo inmediatamente o después de un período de tiempo. En algunos casos, se aplica un dispositivo hemostático durante al menos aproximadamente 24 horas antes de retirarlo y se coloca un dispositivo hemostático limpio en su lugar.

EJEMPLO 1 - ACELERACIÓN DEL TIEMPO DE COAGULACIÓN Y RETENCIÓN DE MATERIALES HEMOSTÁTICOS

[0128] La siguiente tabla muestra las composiciones y los datos de las pruebas de coágulos para algunos ejemplos de apósitos hemostáticos realizados según la presente divulgación. Como en algunas realizaciones descritas en esta invención, los apósitos de este experimento contienen un alginato con alto contenido de G. Este alginato comprende aproximadamente el 68 % de G y aproximadamente el 32 % de monómeros. (Para obtener más

información sobre algunos procedimientos para determinar la composición de una muestra de alginato, consulte el Ejemplo 3 a continuación).

1	2	3	4	5	6	7
Muestra	NaAlg, (SA) %	Caolín: Relación de SA en suspensión (x:1)	CaCl ₂ %	Tiempo de reticulación (minutos)	Ganancia de peso final (%)	Tiempo de coagulación (segundos)
1	1	2	5	2	15,8	143
2	1	2	5	10	16,07	147
3	1	2	5	2	19,61	119
4	0,8	2	5	2	19,37	117
5	1,5	1	5	2	18,76	117
6	0,5	1	5	2	3,92	117
7	0,5	3	5	2	11,10	117
8	0,6	1	5	2	5,29	132
9	0,6	3	5	2	14,47	117
10	0,7	1	5	2	5,9	129
11	0,7	2	5	2	12,81	114

5 [0129]

Explicación de los encabezamientos de columna:

- Columna 2: concentración de alginato de sodio en agua antes de la introducción del caolín.
- 10 • Columna 3: relación de caolín a alginato de sodio en la suspensión antes de la introducción de un sustrato de gasa.
- Columna 4: concentración de cloruro de calcio en disolución con agua que se usa para reticular el alginato de sodio y el caolín sobre y en el sustrato de gasa.
- Columna 5: la cantidad de tiempo en minutos que el sustrato de gasa estuvo expuesto en la disolución de cloruro de calcio.
- 15 • Columna 6: el porcentaje de ganancia de peso de cada muestra. Estos valores se obtuvieron pesando cada muestra primero como un sustrato de gasa seco y sin tratar, y, posteriormente, una vez se aplicó la mezcla de caolín/alginato, se reticuló, se lavó y el producto resultante se sometió a un procedimiento de secado.
- Columna 7: el tiempo de coagulación in vitro según el procedimiento de Lee-White.

- 20 [0130] Este ejemplo ilustra el tiempo de coagulación reducido conseguido utilizando un aglutinante reticulado como el alginato. Otros procedimientos también se pueden usar, o de forma alternativa, para demostrar o determinar el tiempo de coagulación u otra característica de un dispositivo hemostático. Como se muestra, en algunas realizaciones, el tiempo medio de coagulación in vitro durante las pruebas estandarizadas mediante un dispositivo hemostático fabricado, según algunas realizaciones tal como se describen en esta invención, puede ser menor o igual a aproximadamente 150 segundos, o menor o igual a aproximadamente 130 segundos, o menor o igual a aproximadamente 120 segundos.

EJEMPLO 2 - UNA FORMA DE MEDICIÓN DE MATERIAL HEMOSTÁTICO LIBERADO DE UN DISPOSITIVO HEMOSTÁTICO

30

- [0131] En este ejemplo, se midió la cantidad de agente hemostático liberado de un dispositivo hemostático que preparó según la presente divulgación; sin embargo, otros ejemplos, pruebas o procedimientos pueden usarse también o, de forma alternativa, para hacer esta o una determinación similar. Como en algunas realizaciones, se preparó un apósito utilizando un agente hemostático (caolín). Concretamente, el apósito para este experimento se preparó según la presente descripción. Esta medición comprendió las etapas siguientes:

35

- Se sumergió una pieza de apósito en una solución salina (0,90 % p/v de NaCl) y se agitó periódicamente durante 24 horas. Posteriormente, la suspensión de solución salina/sólidos se filtró utilizando un filtro de nylon de 0,2 micras para capturar todos los sólidos.

- El filtro se analizó utilizando el procedimiento de emisión de rayos X inducida por protones (PIXE) para determinar la cantidad de Si y Al presente.

- La cantidad de caolín en el filtro se calculó a partir del Si y Al medidos determinados en la etapa anterior.

[0132] El análisis preliminar de los prototipos mostró que este procedimiento liberó y detectó 0,15 mg de agente hemostático por 1 pulgada cuadrada de apósito. La cantidad de agente hemostático liberado fue del 4,5 % del agente hemostático total en el apósito antes de la prueba. Esta es una reducción significativa del agente hemostático liberado cuando se compara con un apósito que usa un material soluble en una solución salina para unir el agente hemostático con el apósito (en el cual se liberará la mayoría del agente hemostático mediante este procedimiento) Dichos materiales solubles en una solución salina pueden incluir alginatos que tienen un bajo contenido de G, lo que significa una relación de G a M que puede ser inferior a 1:1.

EJEMPLO 3: UNA FORMA DE DETERMINACIÓN DE LAS CANTIDADES RELATIVAS DE LOS MONÓMEROS G Y M EN UNA MUESTRA DE ALGINATO - USANDO ESPECTROSCOPIA DE ¹H RMN

[0133] Se realizó un análisis para determinar las cantidades relativas de monómeros de guluronato y manuronato usando ¹H RMN a alta temperatura en dos muestras de alginato de calcio (Alginato A y Alginato B). Cabe señalar que se pueden usar procedimientos distintos a los descritos a continuación para determinar las cantidades relativas o absolutas de guluronato y manuronato en una muestra de alginato. Las cantidades relativas de guluronato y manuronato en las muestras de alginato de sodio se muestran en la tabla siguiente.

Fuente	Fracciones de la composición			Frecuencias doblete			M/G
	F _M	F _G	F _{MM}	F _{MG}	F _{GM}	F _{GG}	
Alginato A	0,32	0,68	0,21	0,11	0,16	0,52	0,47
Alginato B	0,34	0,66	0,20	0,13	0,12	0,55	0,52

Procedimientos experimentales:

[0134] Las condiciones experimentales se obtuvieron de Thomas A. Davis y col., ¹H-NMR Study of Na Alginates Extracted from Sargassum spp. in Relation to Metal Biosorption, 110 Applied Biochemistry and Biotechnology 75 (2003). Las muestras se disolvieron en D₂O y se secaron diversas veces antes de la adquisición de datos de RMN. Para la muestra de alginato A, los experimentos de RMN se realizaron utilizando la unidad de VT a 70 °C y 90 °C empleando el espectrómetro Bruker Avance 500 FT-NMR equipado con una sonda BBOF de 5 mm. Para la muestra de alginato B, los valores se obtuvieron solamente a 90 °C. Los datos cuantitativos de ¹H RMN sin el uso del desacoplador se obtuvieron utilizando un pulso de 80 °C y un retardo de relajación de 5 segundos. Se usó 3-trimetilsililpropionato-2, 2, 3, 3, d4 de sodio como referencia interna. Se hizo referencia de la escala de desplazamiento químico en el pico de disolvente.

[0135] Las cantidades relativas de guluronato y manuronato se basaron en los datos de ¹H RMN adquiridos a 70 °C mediante el desacoplador para suprimir el pico de disolvente que estaba superpuesto con el pico de GGG+MGG. Se cree que el uso del desacoplador no afectó a la integración de los picos de interés; sin embargo, los resultados de este ejemplo mostraron una diferencia en los valores integrales de los datos de ¹H RMN adquiridos a 70 °C sin el desacoplador en comparación con los datos de ¹H RMN adquiridos a 70 °C con el desacoplador. El espectro en la Fig. 7 se adquirió a 70 °C sin desacoplamiento y muestra, como se señala en el artículo, los picos de interés y, concretamente, los picos de GGG+MGG y de disolvente/agua superpuestos. El espectro en la Fig. 8 se adquirió a 70 °C usando el desacoplador y muestra que el pico de disolvente/agua se ha desplazado algo, pero también muestra que los valores integrales no son los mismos que los valores integrales obtenidos en el experimento sin el uso del desacoplador. El artículo de referencia también señaló que se realizaron experimentos adicionales a 90 °C sin desacoplamiento, lo que resultó en un desplazamiento del pico de disolvente/agua más arriba y lejos de los picos de interés sin afectar a la integridad de la muestra. Por lo tanto, se realizaron experimentos adicionales a 90 °C sin desacoplamiento, y los resultados fueron congruentes con los resultados del artículo de referencia. Para confirmar aún más estos resultados, se preparó una nueva disolución de muestra en las mismas condiciones que la primera

disolución preparada y se obtuvieron resultados similares. Los espectros en las Figuras 8-9 se adquirieron en la primera disolución de muestra a 90 °C sin desacoplamiento, y la Fig. 12 se adquirió en una segunda disolución de muestra con los mismos parámetros. Como era necesario tener resultados cuantitativos a fin de calcular las cantidades relativas de guluronato y manuronato en la muestra de alginato de sodio, y los datos de los experimentos realizados a 70 °C no eran congruentes con los datos que se muestran en el artículo de referencia, los resultados que se muestran en la tabla anterior se basan en los datos adquiridos a 90 °C sin desacoplamiento. La Fig. 11 muestra los datos de ajuste de los picos para los espectros que se muestran en las Figs. 9-10. El espectro en la Fig. 13 se obtuvo de la muestra de alginato B a 90 °C sin desacoplamiento, y la Fig. 14 ilustra los datos de ajuste de los picos para la misma muestra. Los valores de composición que se muestran en la tabla anterior para el alginato A de alginato se derivan de los datos de ajuste de los picos ilustrados en la Fig. 11. De manera similar, los valores de composición que se muestran para el alginato B se derivan de los datos de ajuste de los picos ilustrados en la Fig. 14.

EJEMPLO 4: UNA FORMA DE DETERMINAR LAS CANTIDADES RELATIVAS DE LOS MONÓMEROS G Y M EN ALGINATO USANDO EL PESO EN SECO

15

[0136] La siguiente prueba se realizó en diversas muestras de apósitos hemostáticos preparados según algunas realizaciones de la presente divulgación. Como en algunas de las realizaciones descritas en esta invención, los apósitos de este ejemplo tienen un aglutinante de alginato. El propósito de este ejemplo fue determinar si el alginato usado en alguna realización particular es un alginato con alto contenido de G o bajo contenido de G; sin embargo, también pueden emplearse otros experimentos, pruebas o procedimientos para hacer esta o una determinación similar. La premisa de este experimento es que, en algunas realizaciones, un alginato con alto contenido de G generalmente se disolverá en una disolución salina en menor medida que en algunas realizaciones que tienen un alginato con bajo contenido de G, de manera que un apósito con alto contenido de G generalmente exhibe un mayor peso en seco que un apósito con bajo contenido de G después de haber sido impregnado de una disolución salina. En consecuencia, a cada muestra se aplicaron las siguientes etapas:

- (1) Una muestra de cada apósito se cortó del apósito.
- (2) Las muestras se secaron aproximadamente a 90 °C durante aproximadamente 10 minutos para eliminar sustancialmente la humedad.
- (3) Las muestras se pesaron inmediatamente después del secado (antes de que el apósito pudiera absorber la humedad ambiental).
- (4) Cada muestra se impregnó durante 24 horas en un tubo que contenía 12 mililitros de solución salina. Mientras se impregnaba, cada tubo se agitó vigorosamente tres veces en el período de 24 horas.
- (5) Posteriormente, las muestras se retiraron de los tubos y el exceso de solución salina se apretó suavemente en los tubos.
- (6) Las muestras se secaron aproximadamente a 90°C durante 30 minutos. (7)
- (7) Después del procedimiento de secado, cada muestra se pesó de nuevo.

35

Tipo de muestra	N.º de muestra	Peso seco inicial (mg)	Peso seco después de 24 horas de inmersión en una solución salina (mg)	Cambio de peso después de la inmersión en una solución salina (%)
Alto contenido de G Alginato Muestras	1	76,4	80,3	5,10 %
	2	86,6	93,4	7,85 %
	3	92,1	96,5	4,78 %
	4	87,2	89,7	2,87 %
	5	89,3	94,6	5,94 %
	6	95,4	99,5	4,30 %
			Media	5,14 %
Bajo contenido de G Alginato Muestras	7	85,4	80,4	-5,85 %
	8	80,1	75,1	-6,24 %
	9	79,6	74,4	-6,53 %
	10	80,2	76,3	-4,86 %
	11	81,5	76,9	-5,64 %
	12	71,5	68,2	-4,62 %
			Media	-5,63 %

[0137] Debe señalarse que la sal de la solución salina añadió un poco de peso a cada muestra, de manera que las muestras con alto contenido de G muestran una ganancia de peso neto. Por lo tanto, las muestras con bajo contenido de G, en las que el cambio de peso fue solamente aproximadamente el -5 %, pueden haber perdido tanto como el 10 % de su peso en seco original si se supone que la cantidad de sal absorbida es la misma entre las muestras con alto contenido de G y bajo contenido de G. Los resultados de este experimento ilustran que, según algunas realizaciones de la presente divulgación, el uso de un alginato con alto contenido de G en un dispositivo hemostático se puede determinar en una configuración posterior a la fabricación al comparar el cambio de peso en seco de antes y después de una impregnación con solución salina. En general, el cambio de peso de los dispositivos hemostáticos que utilizan un alginato con alto contenido de G puede dar como resultado una ganancia de peso neto en comparación con la pérdida de peso neto de los dispositivos hemostáticos que utilizan un alginato con un bajo contenido de G. En algunas realizaciones, el peso medio de un dispositivo hemostático después de la exposición a una solución salina y el secado posterior puede ser mayor que el peso medio del dispositivo hemostático antes de la exposición a fluidos como una solución salina o la sangre. En algunas realizaciones, la cantidad media de agente hemostático separado del dispositivo hemostático durante la exposición a la sangre o una solución salina es menor o igual a aproximadamente el 50 %, menor o igual a aproximadamente el 10 %, o menor o igual a aproximadamente el 5 %. Estos datos ilustran que, en algunas realizaciones, un dispositivo que utiliza un alginato con alto contenido de G experimenta una ganancia de peso neto cuando se somete a la prueba anterior y un alginato con bajo contenido de G experimenta una pérdida de peso neto utilizando la misma prueba. Por lo tanto, en algunas situaciones, una muestra de un alginato de concentración o relación de guluronato desconocida, que experimente una ganancia de peso neto o una pérdida de peso no apreciable según las etapas de esta prueba, puede ser un alginato con alto contenido de G. Por el contrario, es probable que un alginato desconocido utilizado en una muestra no analizada previamente que experimente una pérdida de peso neto sea un alginato con bajo contenido de G. Por lo tanto, no siempre es necesario conocer o determinar la composición de guluronato por medio de una prueba de composición para determinar si es un alginato con alto contenido de G o un alginato con bajo contenido de G.

EJEMPLO 5- ANÁLISIS ELEMENTAL DE UN DISPOSITIVO HEMOSTÁTICO QUE TIENE UN AGLUTINANTE RETICULADO

[0138] Tres muestras de un dispositivo hemostático fabricado según algunas realizaciones de la presente divulgación fueron sometidas a un análisis elemental. Se usó un aglutinante reticulado, tal como un alginato, para producir dos de las tres muestras de prueba con la tercera muestra sin alginato que actúa de control. A pesar de que se utilizó un alginato diferente en cada muestra, cada alginato era un alginato con alto contenido de G. En este experimento, se determinaron las cantidades respectivas de calcio y sodio para cada muestra.

Numero de muestra	Descripción
1	Apósito sin recubrimiento (control)
2	Apósito recubierto con alginato B

[0139] Aproximadamente siete pulgadas cuadradas de cada muestra fueron seccionadas de cada muestra para la prueba. El calcio y el sodio se determinaron según EPA 601 OB. La instrumentación utilizada fue un perfil ICP-OES de Teledyne-Leeman Labs (espectrómetro de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente). Una sección de cada muestra se seccionó aproximadamente a siete pulgadas cuadradas en una masa total de -0,5 gramos. Cada muestra concentrada se mezcló con ácido nítrico en una relación 1:1 (en masa). La mezcla se calentó en un baño de agua hirviendo durante 2 horas. Se añadieron dos mililitros de HCL y el volumen aumentó a 50 mililitros con agua destilada. Los resultados del análisis de elementos se muestran en la tabla siguiente.

10

Elemento	Unidades	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3	
		Resultados	Límite de detección inferior	Resultados	Límite de detección inferior	Resultados	Límite de detección inferior
Calcio	mg/kg	89,6	1,5	5000,0	23,3	4130,0	20,4
Sodio	mg/kg	245,0	0,6	112,0	0,7	99,4	0,8

[0140] La cantidad de calcio en relación con el sodio contenido en cada muestra indica el grado de reticulación dentro del alginato contenido en cada muestra. Los datos para la Muestra 1 - el control - indica que incluso una pieza de gasa sin recubrimiento o sin tratar puede contener al menos un poco de calcio y sodio en algunas realizaciones. Sin embargo, una vez recubierto o tratado con un aglutinante de alginato, algunas realizaciones como las Muestras 2 y 3 anteriores contienen mucho más calcio que sodio. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que la reacción de la reticulación entre el calcio y el alginato anteriormente descrita se desarrolla en mayor medida si se usa un alginato con alto contenido de G, lo que da como resultado una mayor cantidad de iones de calcio que desplazan a los iones de sodio. Los datos de las Muestras 2 y 3 parecen sostener esta teoría.

20

EJEMPLO 6 - UNA FORMA DE MEDIR EL GRADO DE RETENCIÓN DE UN AGENTE HEMOSTÁTICO A PARTIR DEL SUSTRATO MEDIANTE UN AGLUTINANTE RETICULADO

[0141] Se produjeron diversas muestras de gasas hemostáticas con un material hemostático (por ejemplo, caolín) y un aglutinante (por ejemplo, un aglutinante reticulado como el alginato de calcio), utilizando algunos de los procedimientos descritos en esta invención. Igual que en algunas realizaciones de la presente divulgación, el alginato usado en este experimento es un alginato con bajo contenido de G. Las concentraciones de los diversos componentes y los tiempos de secado se variaron de manera independiente para producir cada muestra que se muestra a continuación. Las muestras fueron posteriormente sometidas a una prueba de turbidez visual y una prueba de tiempo de coagulación. La tabla siguiente contiene los datos recopilados de estas pruebas. Igual que en algunas realizaciones de la presente divulgación, el alginato usado en este experimento es un alginato con bajo contenido de G. Por lo tanto, la tabla a continuación ilustra al menos algunos de los beneficios de usar un alginato que tiene un bajo contenido de G más bajo; sin embargo, otros beneficios también pueden conseguirse mediante el uso de un alginato con bajo contenido de G, beneficios no fácilmente evidentes a partir de los resultados de este experimento.

35

1. Muestra	2. Na (SA) %	3. Alg.	4. Caolín: Relación de SA en suspensión (x:1)	5. CaCl ₂ %	6. Tiempo de reticulación (minutos)	7. Turbidez (S o N)	8. Tiempo de coagulación (segundos)
Grupo 1							
312 F-2	,5		5	5	2	N	126
312 F-5	,5		5	5	5	N	129
712 V	,5		3	5	5	N	135
712 W	,5		5	5	5	N	117
712 X	,25		3	5	5	N	138
712 Y	,25		5	5	5	N	125
712 Z	,25		8	5	5	N	135
912 P	,5		5	3	5	N	116
912 N	,5		5	5	5	N	132
912 Q	,5		5	8	2	N	135
912 R	,5		5	8	5	N	129

ES 2 690 826 T3

912 T	,5	5	10	5	N	135
912 U	1	1	5	5	N	128
912 V	1	3	5	5	N	132
<hr/>						
Grupo 2						
012 F	,25	20	5	2	S	117
012 H	,25	20	5	2	S	106
312 B-2	,25	10	5	2	S	117
312 B-5	,25	10	5	5	S	129
312 C-2	,25	20	5	2	S	129
312 C-5	,25	20	5	5	S	132
312 D-5	,25	30	5	5	S	135
312 G-2	,5	10	5	2	S	129
312 G-5	,5	10	5	5	S	132
312 H-2	,5	15	5	2	S	135
312 H-5	,5	15	5	5	S	132
912 K	,5	5	1	2	S	132
912 L	,5	5	1	5	S	132
912 O	,5	5	3	2	S	132
912 M	,5	5	5	2	S	138
<hr/>						
Grupo 2						
912 S	,5	5	10	2	S	129
912 H	1	5	5	5	S	126
<hr/>						
Grupo 3						
312 A-2	,25	0	5	2	N	219
312 A-5	,25	0	5	5	N	249
312 E-2	,5	0	5	2	N	207
312 E-5	,5	0	5	5	N	210
712 U	,5	1	5	5	N	150

[0142] La explicación de las Columnas 1-6 y 8 proporcionada en el Ejemplo 1 también se aplica en este ejemplo. En esta tabla, los datos en la Columna 7 representan una detección visual de la turbidez mientras las muestras respectivas se sumergían y se agitaban en agua.

5

[0143] Un tiempo de coagulación más corto puede ser muy deseable para detener la hemorragia. Sin embargo, otro objetivo de algunas realizaciones es retener sustancialmente el agente hemostático en el dispositivo hemostático durante la fabricación, el envasado, el transporte y la eventual aplicación y eliminación de una herida con hemorragia. La prueba de turbidez es una prueba cualitativa en la que se considera que un producto de muestra ha superado la prueba o ha conseguido un "No" en la tabla anterior si, cuando se sumergió en agua, hubo una ausencia visible de partículas tal como se a simple vista bajo condiciones de luz natural, dicho de otro modo, si el agua permaneció clara. Por lo tanto, una prueba de turbidez indica qué tan bien el aglutinante de alginato de calcio retiene el agente hemostático en o sobre el sustrato de gasa cuando se somete a un entorno líquido; sin embargo, otras pruebas, experimentos o análisis pueden usarse, también o de forma alternativa, para determinar esta información u otra similar acerca de las realizaciones de dispositivos hemostáticos de la presente divulgación o productos similares.

[0144] Las muestras de la tabla anterior se han dividido en tres grupos generales. El Grupo 1 incluye aquellas muestras que presentaron un tiempo de coagulación de menos de 150 segundos y también presentaron una turbidez mínima o nula cuando se sumergieron en líquido. Dicho de otro modo, estas muestras tuvieron un efecto favorable en la hemorragia, y el material aglutinante retuvo sustancialmente el material hemostático sobre o en el sustrato de gasa cuando las muestras se sumergieron en agua. El Grupo 2 incluye aquellas muestras que presentaron un tiempo de coagulación de menos de 150 segundos y pero también presentaron un poco de turbidez cuando se sumergieron en líquido. Dicho de otro modo, a pesar de tener un efecto favorable en una herida con hemorragia, el aglutinante no retuvo sustancialmente el agente hemostático, en este caso el caolín, cuando se sumergió en agua. El Grupo 3 incluye aquellas muestras cuyo tiempo de coagulación igualó o superó los 150 segundos, independientemente de si las muestras retuvieron el agente hemostático en el sustrato de gasa.

[0145] Aunque algunas realizaciones de la invención se han mostrado y descrito con respecto a las realizaciones detalladas de la misma, se comprenderá por parte de los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y que los elementos de las mismas pueden sustituirse por equivalentes sin apartarse del alcance de la invención. Se pretende que la presente invención no esté limitada a las realizaciones particulares divulgadas en la

30

anterior descripción detallada, sino que la invención incluirá todas las realizaciones que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo hemostático que comprende:
- 5 un sustrato;
un material de arcilla hemostática dispuesto en al menos un lado del sustrato; y
un aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G configurado para unir el material hemostático con el sustrato; en el que el dispositivo hemostático se somete a un procedimiento de secado;
en el que el aglutinante de alginato de calcio reticulado con alto contenido de G tiene el efecto de retener
- 10 sustancialmente el material hemostático en el sustrato cuando está expuesto a la sangre; y
en el que el dispositivo está configurado de manera que cuando se trata la hemorragia, la aplicación del dispositivo puede hacer que la sangre se absorba en el sustrato, haciendo que al menos una parte del material de arcilla entre en contacto con la sangre para ayudar a acelerar la coagulación.
- 15 2. El dispositivo según la reivindicación 1 en el que el sustrato comprende al menos uno de los siguientes:
un material de gasa, un material tejido, una esponja, una matriz de esponja o un polímero de espuma.
3. El dispositivo según la reivindicación 1 o 2 en el que el dispositivo hemostático comprende además un agente antiadherente que comprende alginato de calcio reticulado, glicerol, alcohol de polivinilo, quitosano,
- 20 carboximetilcelulosa, colágeno soluble en ácido, gelatina o hialuronano.
4. El dispositivo según la reivindicación 1 en el que el material de arcilla se selecciona del grupo que consiste en atapulgita, bentonita, caolín, caolinita y combinaciones de los materiales anteriores.
- 25 5. El dispositivo de la reivindicación 1 en el que el material de arcilla comprende caolinita.
6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende además una composición farmacéuticamente activa seleccionada de entre el grupo que consiste en antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, antihistamínicos, compuestos que contienen iones de plata o
- 30 cobre y combinaciones de las composiciones anteriores.
7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato comprende un material seleccionado de entre el grupo que consiste en algodón, seda, lana, plástico, celulosa, rayón, poliéster, poliuretano, espuma de polietileno, espuma de PHEMA, espuma de ácido poliacrílico, poliéter de baja densidad,
- 35 alcohol de polivinilo, metilmetacrilato de polihidroxibutirato, polimetacrilato de metilo, o combinaciones de los anteriores.
8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el sustrato es flexible para permitir que el sustrato forme la forma de la herida con hemorragia y retenga la forma de la herida con hemorragia.
- 40 9. El dispositivo según la reivindicación 1 que comprende además un agente antiadherente dispuesto sobre el dispositivo hemostático.
10. El dispositivo según la reivindicación 9 en el que el agente antiadherente se selecciona del grupo que consiste en alginato de calcio reticulado, alcohol de polivinilo, glicerol, silicona, carboximetilcelulosa, quitosano,
- 45 hialuronano, colágeno soluble en ácido y gelatina.
11. El dispositivo de la reivindicación 5 en el que la caolinita comprende partículas que tienen diámetros de menos de 0,2 mm.
- 50 12. El dispositivo hemostático de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que el aglutinante se aplica al sustrato mediante un procedimiento de pulverización.

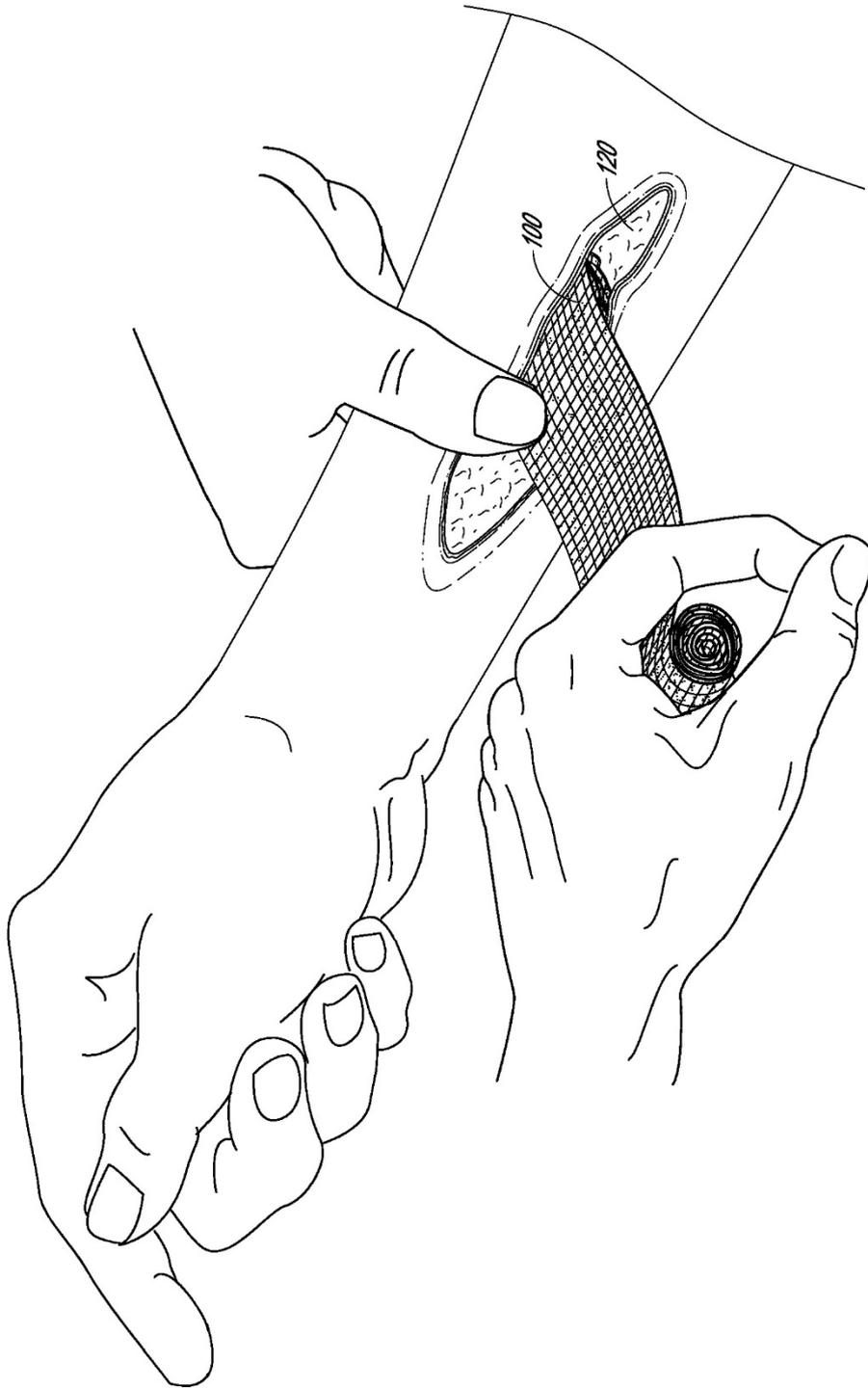


FIG. 1

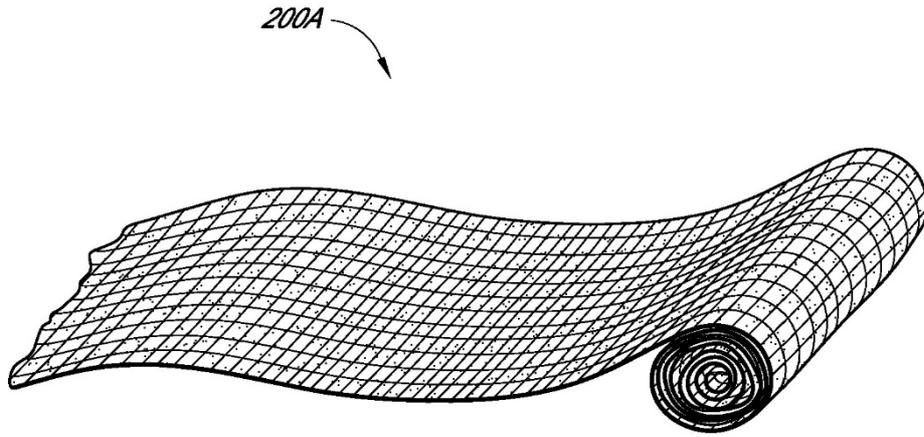


FIG. 2A

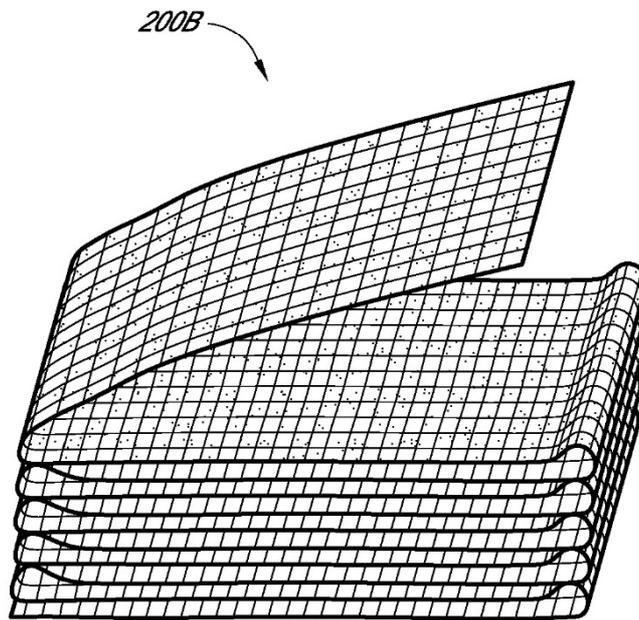


FIG. 2B

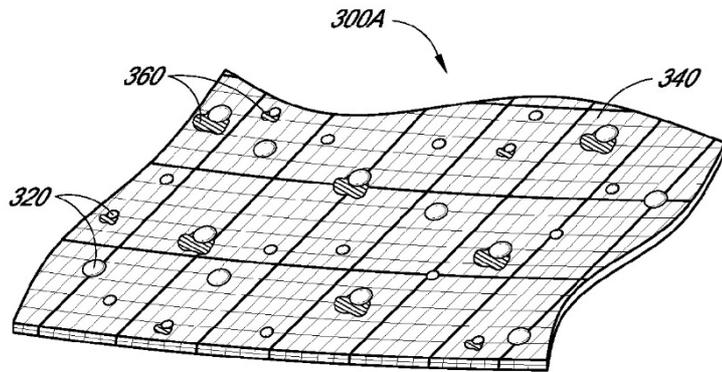


FIG. 3A

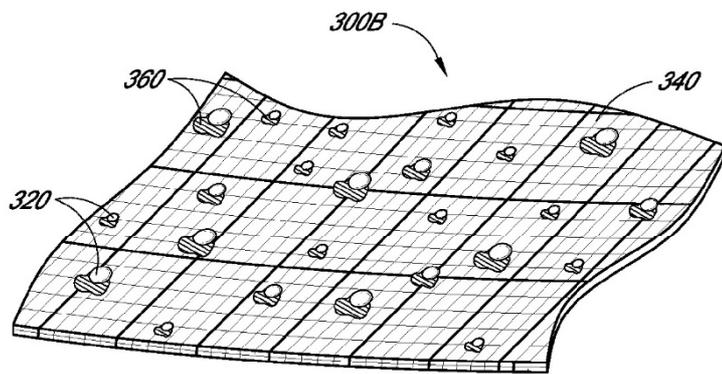


FIG. 3B

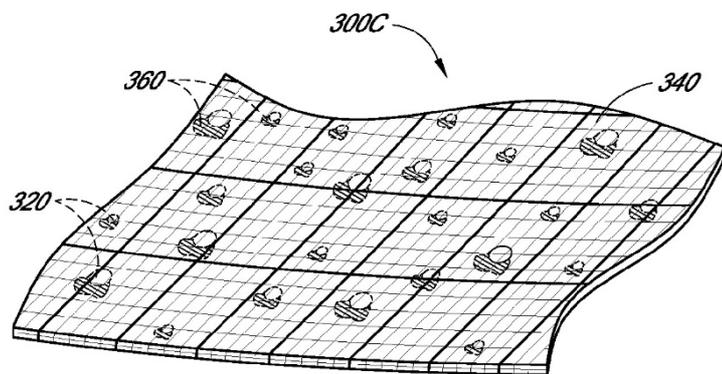


FIG. 3C

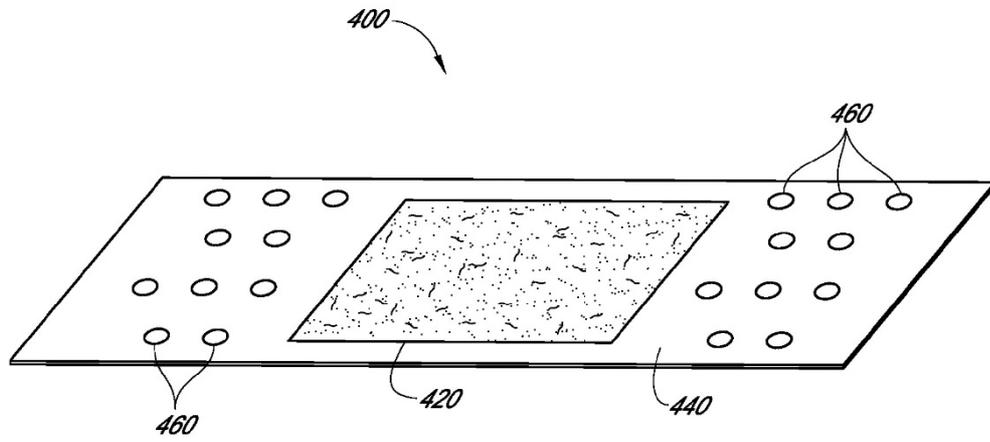


FIG. 4

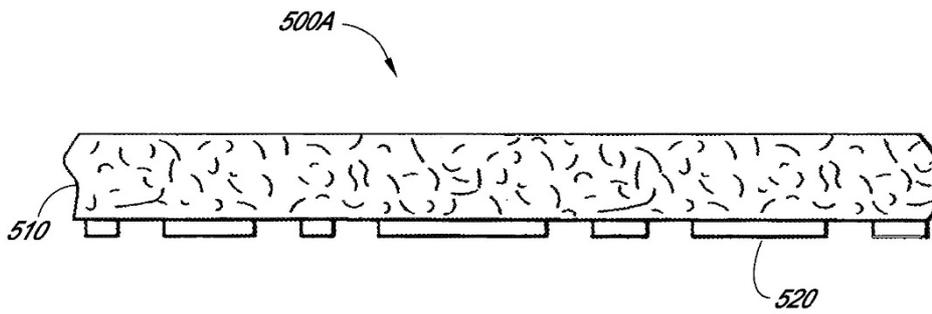


FIG. 5A

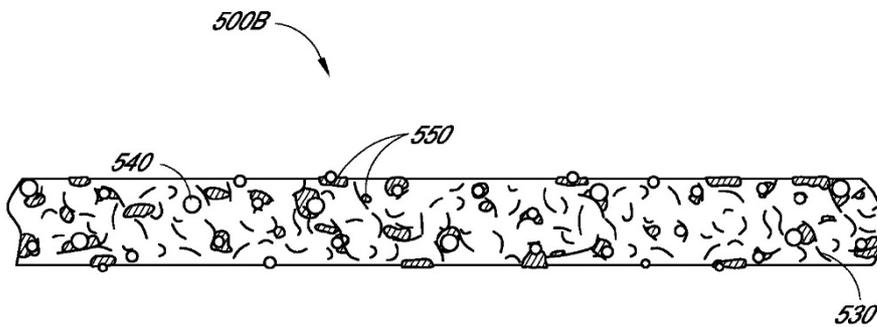


FIG. 5B

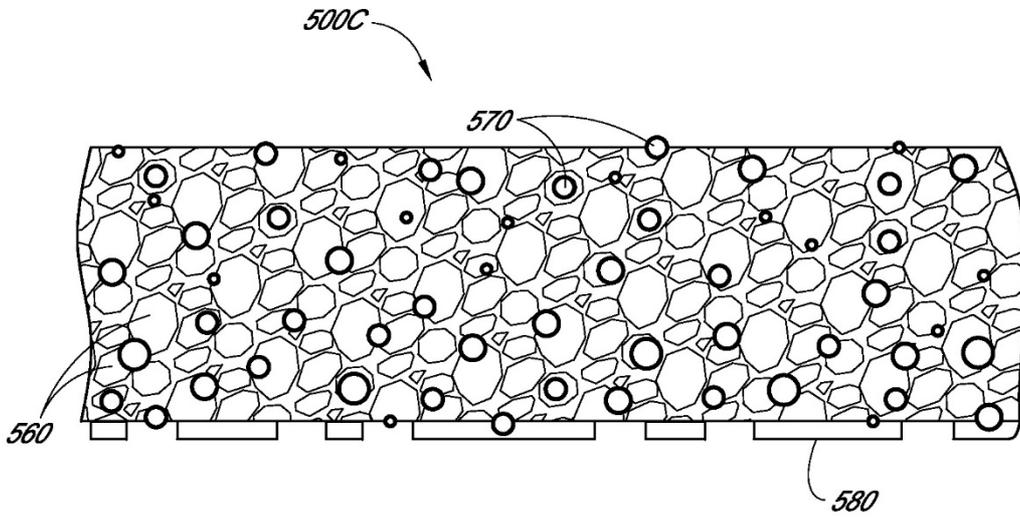


FIG. 5C

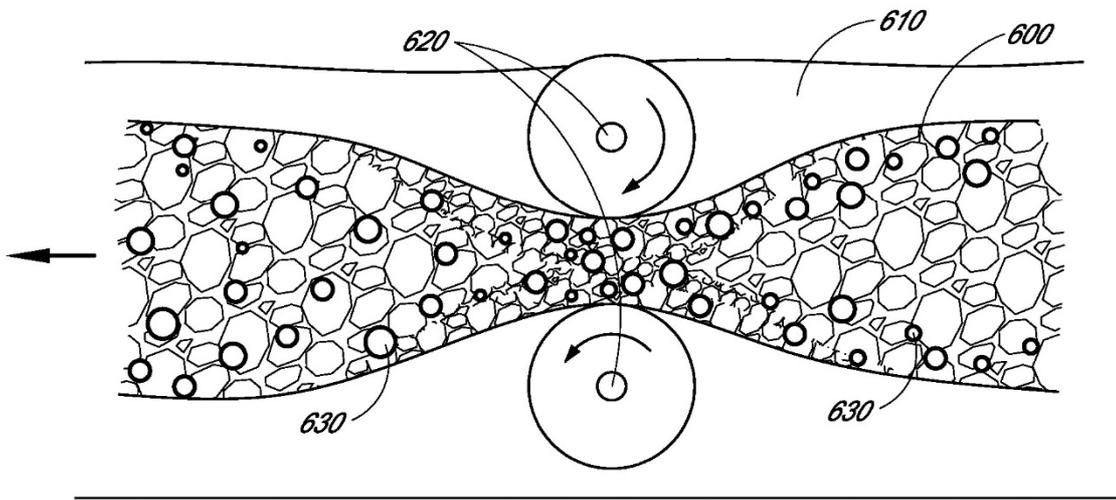


FIG. 6

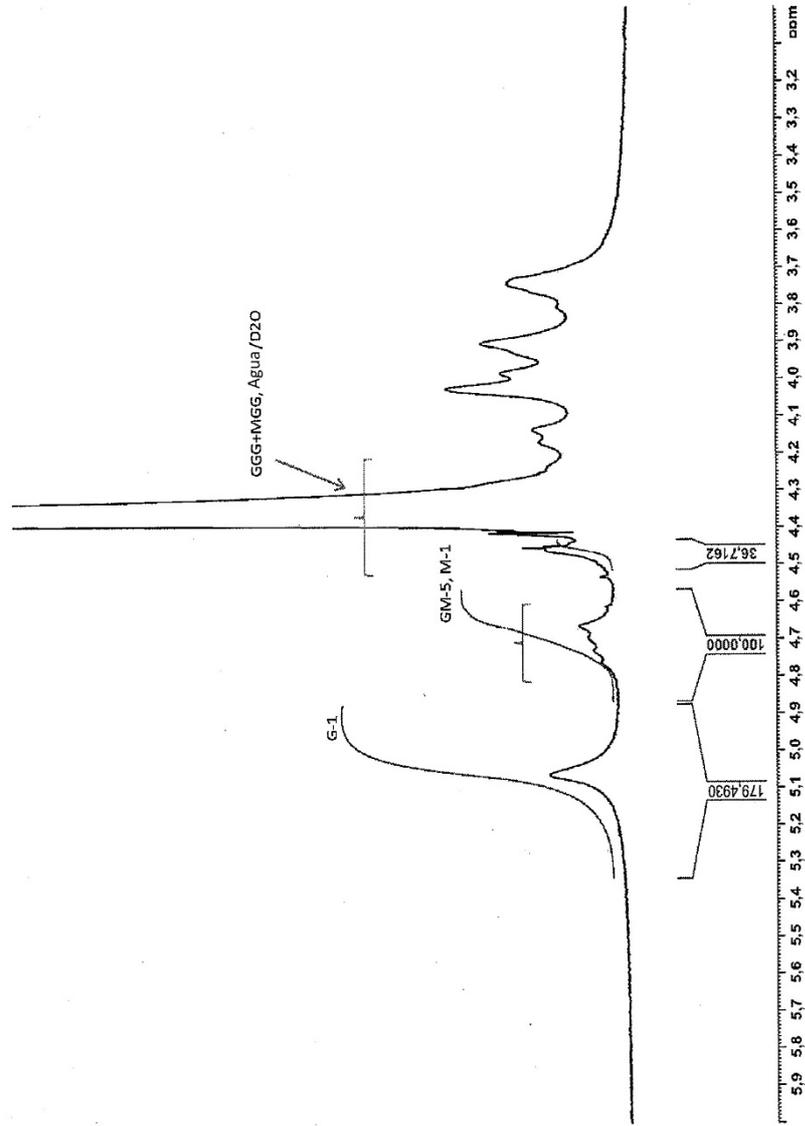


FIG. 7

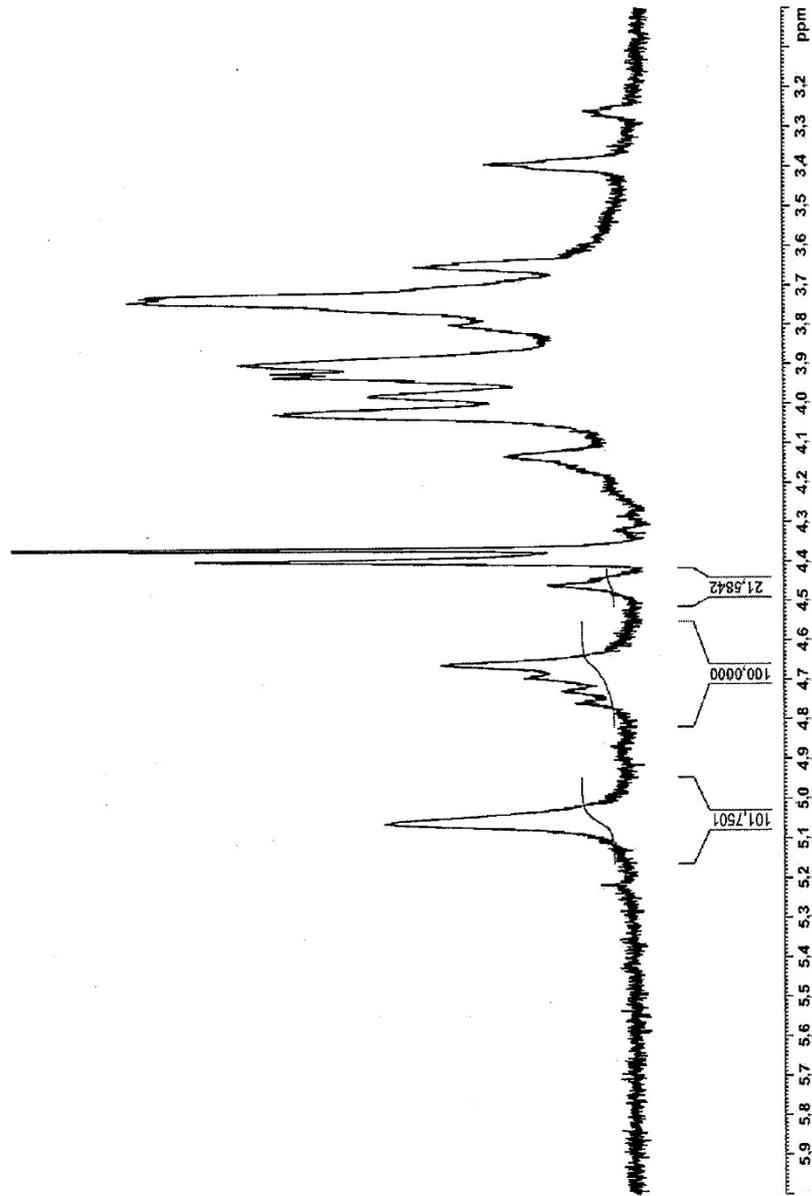


FIG. 8

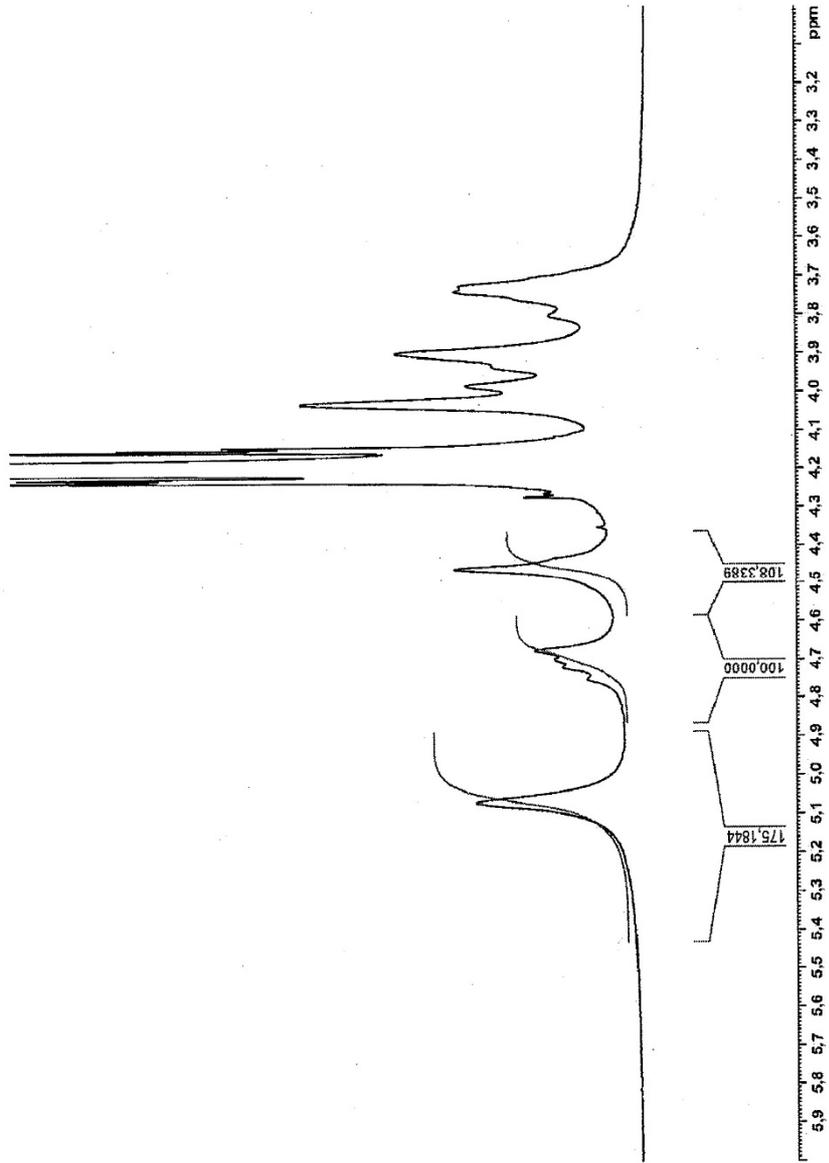


FIG. 9

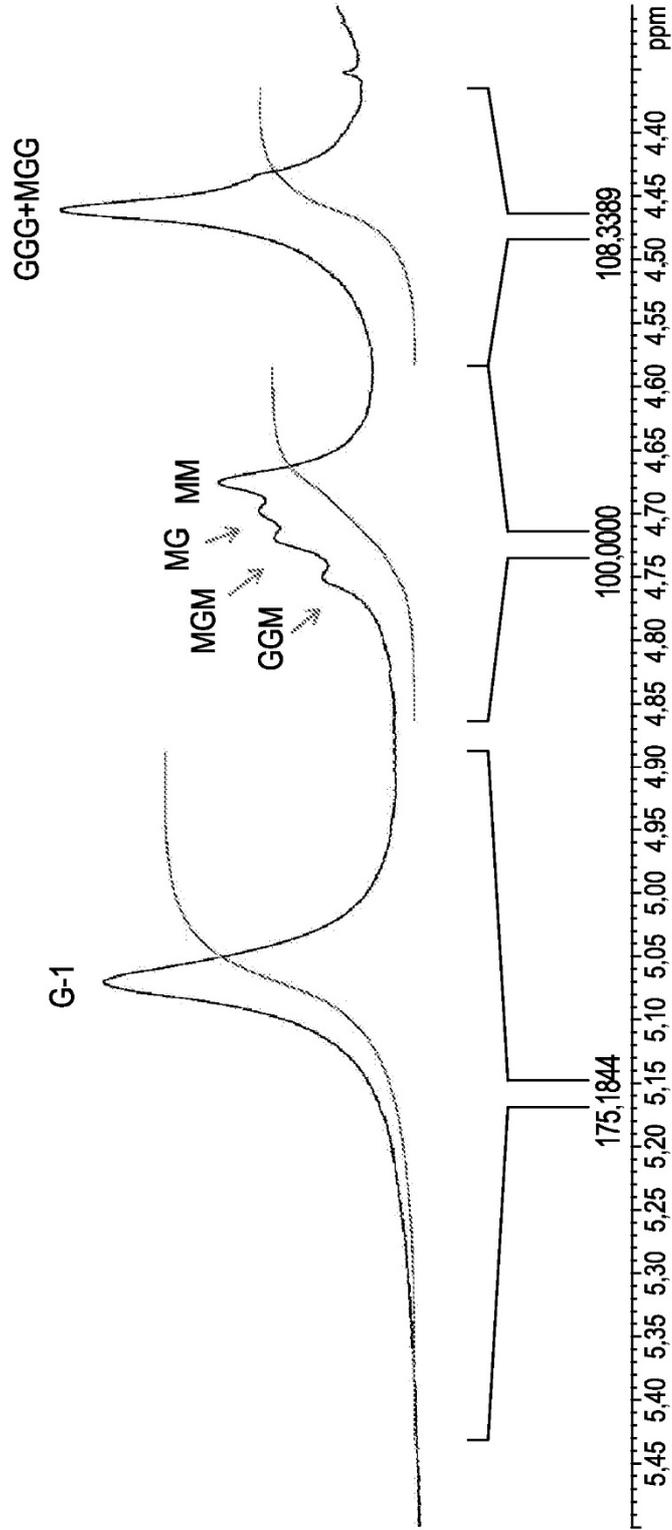
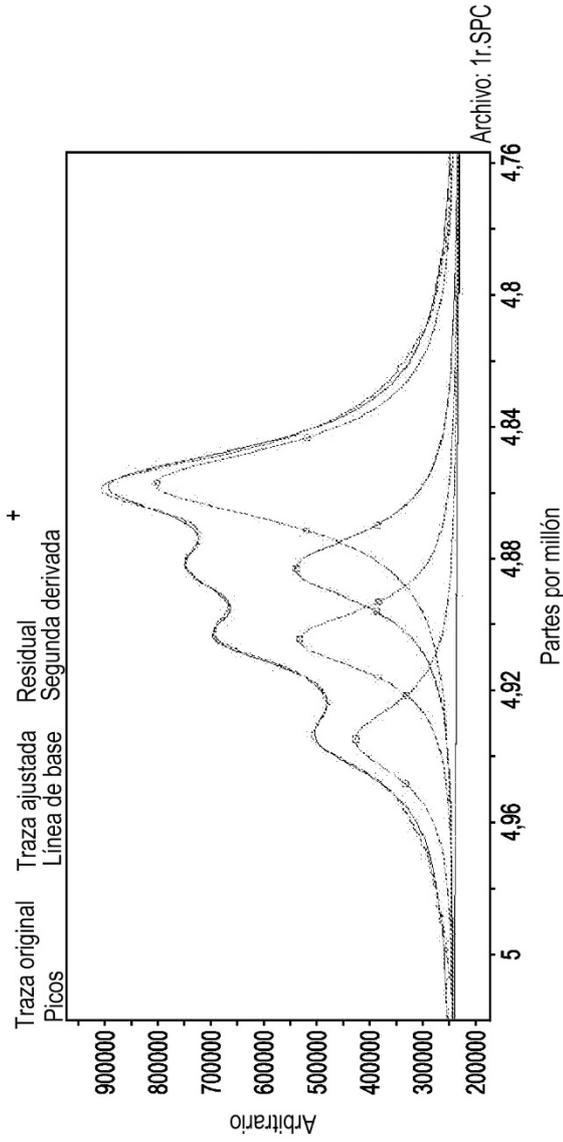


FIG. 10



Pico#	Tipo de pico	Centro X	Altura	Anchura	Otros	Área
1	Lorentzian	4,93509	191750,1	0,026743	0	7462,25
2	Lorentzian	4,90476	298288	0,02278	0	10078,49
3	Lorentzian	4,88302	306207	0,02641	0	11894,66
4	Lorentzian	4,857342	571548,9	0,028051	0	23390,68
					Total	5,28E+04

Ruido RMS 1688,83
 Corr. (R2) 1,004491
 Std. Error 6562,649

FIG. 11

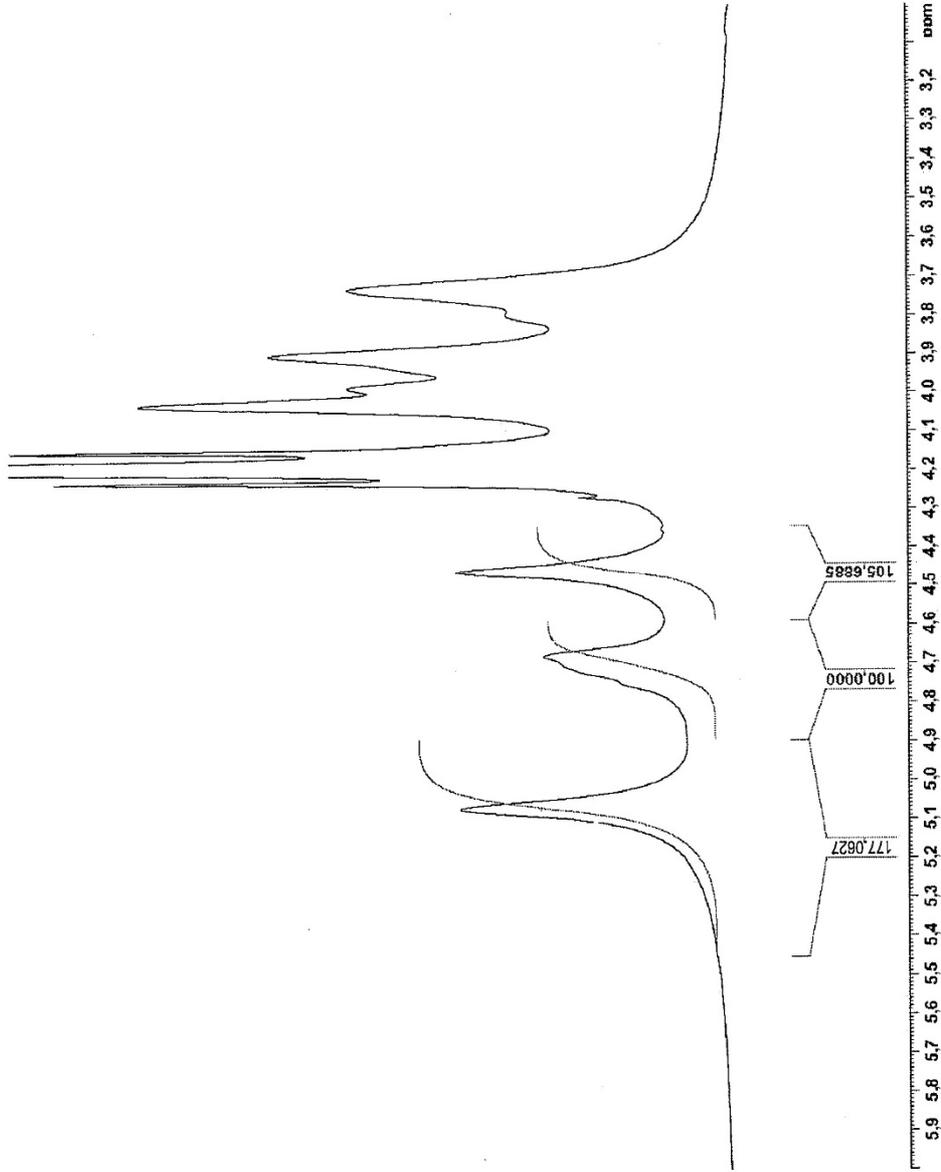


FIG. 12

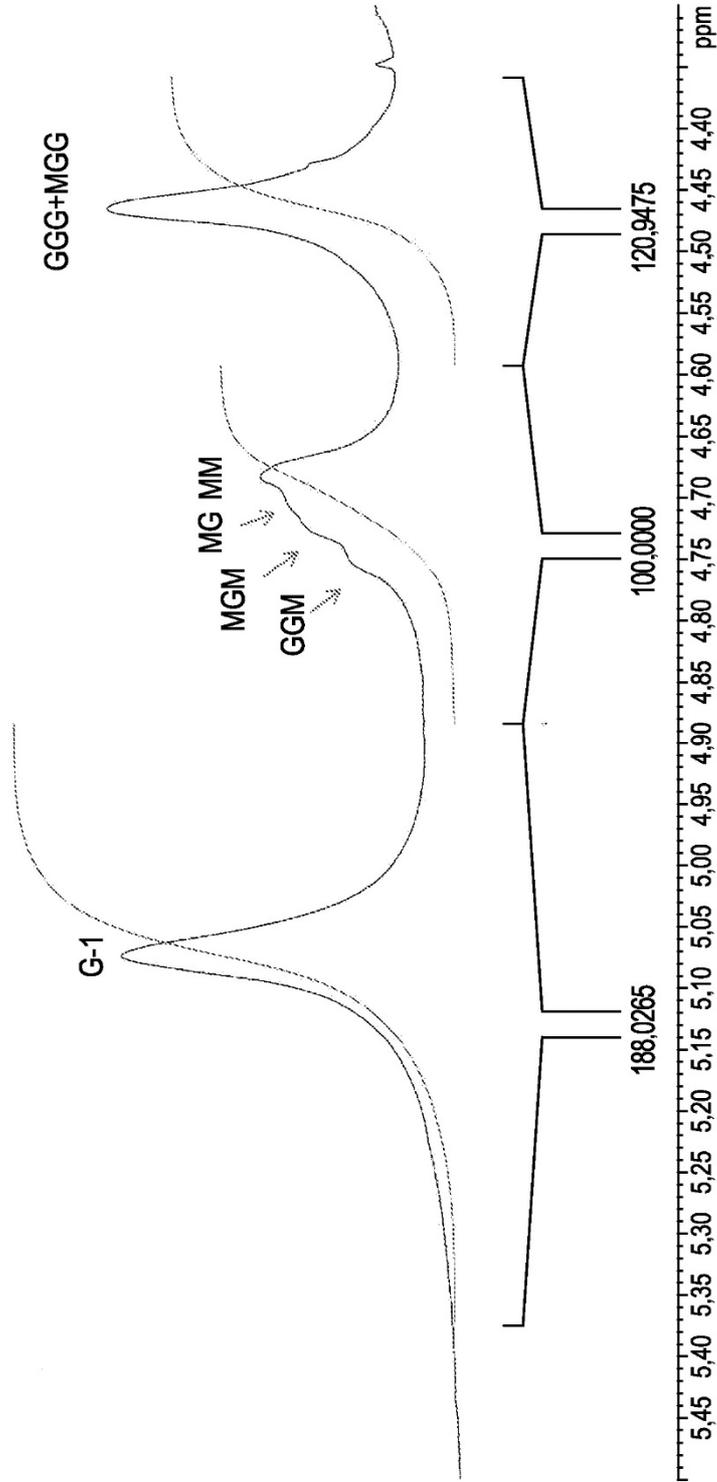


FIG. 13

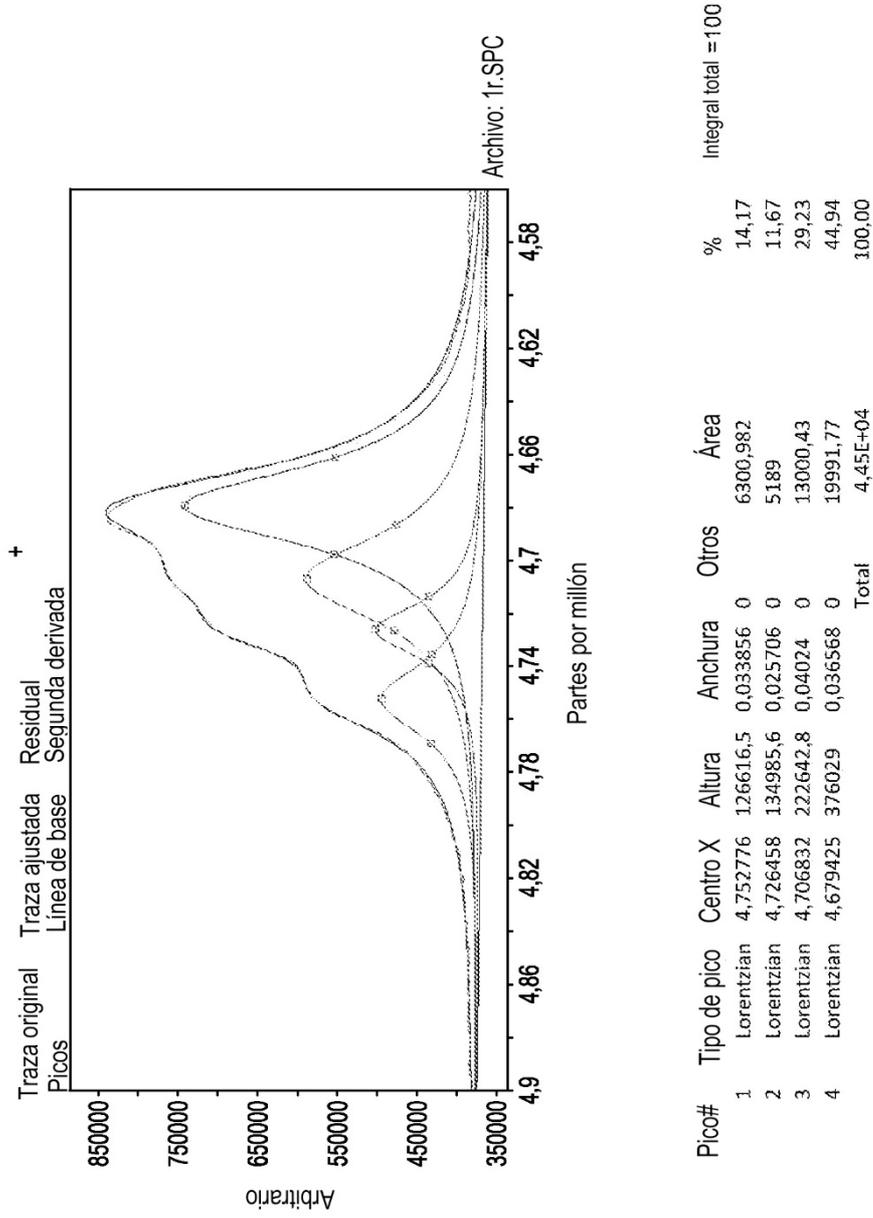


FIG. 14