

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 714**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/US2013/042149**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13177242**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13725889 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2854882**

54 Título: **Polvos hemostáticos de celulosa regenerada oxidada y métodos de elaboración**

30 Prioridad:

25.05.2012 US 201213480842

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

05.03.2019

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
P.O. Box 151, U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**WANG, YI-LAN y
ZHANG, GUANGHUI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 702 714 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).

DESCRIPCION

Polvos hemostáticos de celulosa regenerada oxidada y métodos de elaboración

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a polvos hemostáticos reabsorbibles con eficacia mejorada, particularmente polvos compactados hechos de celulosa regenerada oxidada, y a métodos para fabricar tales polvos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En una amplia variedad de circunstancias, los animales, incluyendo los humanos, pueden sufrir sangrado debido a heridas o durante procedimientos quirúrgicos. En algunas circunstancias, el sangrado es relativamente menor, y todo lo que se requiere son funciones normales de coagulación sanguínea normales además de la aplicación de primeros auxilios simples. En otras circunstancias puede haber sangrado sustancial. Estas situaciones habitualmente requieren equipo y materiales especializados, así como personal capacitado para administrar la ayuda adecuada.

15

En un esfuerzo por abordar los problemas anteriormente descritos, se han desarrollado materiales para controlar el sangrado excesivo. Los hemostáticos absorbibles tópicos (TAH) se usan ampliamente en aplicaciones quirúrgicas. Los TAH abarcan productos a base de celulosa oxidada (OC), celulosa regenerada oxidada (ORC), gelatina, colágeno, quitina, quitosano, etc. Para mejorar el rendimiento hemostático, los andamiajes a base de los materiales anteriores pueden combinarse con factores de coagulación derivados biológicamente, como la trombina y el fibrinógeno.

20

25

El control del sangrado es esencial y crítico en los procedimientos quirúrgicos para minimizar la pérdida de sangre, reducir las complicaciones postquirúrgicas, y acortar la duración de la cirugía en el quirófano. Debido a su biodegradabilidad y sus propiedades bactericidas y hemostáticas, la celulosa oxidada, así como la celulosa oxidada regenerada, se han usado durante mucho tiempo como un apósito para heridas hemostático tópico en una variedad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo neurocirugía, cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, cirugía torácica, cirugía de cabeza y cuello, cirugía pélvica y procedimientos de la piel y tejido subcutáneo. Se conocen una serie de métodos para formar diversos tipos de hemostáticos basados en materiales de celulosa oxidada, ya sea hechos en polvo, tejido, no tejido, tricotado y otras formas. Los apósitos para heridas hemostáticos utilizados actualmente incluyen telas tricotadas o no tejidas que comprenden celulosa regenerada oxidada (ORC), que es celulosa oxidada con una mayor homogeneidad de la fibra de celulosa. Los ejemplos de tales apósitos para heridas hemostáticos disponibles comercialmente incluyen el hemostático reabsorbible SURGICEL®; hemostático reabsorbible SURGICEL® NU-KNIT®; hemostático reabsorbible SURGICEL® FIBRILLAR, y hemostático reabsorbible SURGICEL® SNoW™; todos disponible de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, NJ, una compañía de Johnson & Johnson. Otros ejemplos de hemostáticos reabsorbibles comerciales que contienen celulosa oxidada incluyen el apósito quirúrgico de celulosa reabsorbible GelitaCel® de Gelita Medical BV, Ámsterdam, Países Bajos. Los hemostáticos de celulosa oxidada comercialmente disponibles indicados anteriormente son telas tricotadas o no tejidas que tienen una estructura porosa para proporcionar hemostasis.

30

35

40

45

La Patente de Estados Unidos N° 3.364.200 de Ashton y Moser describen un hemostático quirúrgico reabsorbible en forma de compresa de fibras básicas de celulosa oxidadas integradas.

50

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada 2008/0027365 de Huey describe un aparato para promover la hemostasis utilizando celulosa oxidada en forma de una masa compresible moldeable que se forma en una lámina para su colocación en un sitio de sangrado y que además tiene un manguito en forma de carcasa tubular dimensionado para recibir una extremidad.

55

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada 2004/0005350 de Looney et al. divulga apósitos para heridas hemostáticos que utilizan un sustrato de tela fibroso hecho de celulosa oxidada carboxílica y que contiene una matriz porosa polimérica distribuida homogéneamente a través de la tela y hecha de un polímero de celulosa biocompatible, soluble en agua o hinchable en agua, en el que la tela contiene aproximadamente el 3 por ciento en peso o más de oligosacáridos solubles en agua.

60

La Publicación de Patente WO 2007/076415 por Herzberg et al. y titulada "COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREVENTING OR REDUCING POSTOPERATIVE ILEUS AND GASTRIC STASIS", divulga la molienda de ORC, particularmente la molienda criogénica, utilizando una cuchilla de corte de un molino accionado por motor.

65

Un artículo titulado " El The Ball-Milling of Cellulose Fibers and Recrystallization Effects", Journal of Applied

Polymer Science, Volumen 1, Número 3, Páginas 313-322, (1959) por Howsmon y Marchessault, informa de los resultados de un estudio sobre el efecto de la estructura fina en el proceso de descristalización que resulta de la molienda en molino de bolas de celulosa. La velocidad de descristalización es sensible al tipo de estructura fina y se acelera por la presencia de humedad. El grado de degradación de la cadena fue mayor en atmósfera de aire que en dióxido de carbono, sugiriendo que tiene lugar la degradación por radicales libres inducida mecánicamente junto con otros procesos de ruptura de la cadena. Un estudio de la densidad y la recuperación de humedad de las muestras después de varios momentos de molienda mostró que se mantuvo una relación lineal entre la recuperación y la densidad en todo el intervalo estudiado. La relación fue la misma para celulosa nativa y regenerada. El proceso de recristalización de las muestras molidas en molino de bolas se estudió bajo varias condiciones y se comparó con la recristalización inducida hidrolíticamente de los rayones. La referencia divulga el efecto de la estructura fina en el proceso de descristalización que es el resultado de la molienda en molino de bolas de las fibras de celulosa.

La Patente de Estados Unidos N° 6.627.749 divulga un proceso para la molienda de celulosa oxidada usando una mano de mortero y mortero o en un molino de bolas o cualquier otro molino de laboratorio convencional. Divulga además que cuando se usa una lámina de linter de algodón como fuente de celulosa de partida, la longitud de la fibra del producto disminuye al aumentar el tiempo de reacción. Cuando se muele con bolas, las estructuras fibrosas largas del producto se convierten en fibras más pequeñas, a agregados esféricos poco compactados. No se produce ningún cambio significativo en la cristalinidad de estas muestras como resultado de la molienda de bolas. La referencia divulga una molienda en molino de bolas de celulosa oxidada fibrosa larga para formar fibras pequeñas o agregados esféricos poco compactados.

Otras referencias relacionadas incluyen: la Patente de Estado Unidos N° 6.309.454, Freeze-dried composite materials and processes for the production thereof; la Patente de Estados Unidos N° 5.696.191; la Patente de Estado Unidos N° 6.627.749; la Patente de Estados Unidos N° 6.225.461 de Kyoko et al.; la Publicación de patente de PCT WO2001/024841 A1, Compositions for the Treatment of Wound Contracture; y la Publicación de Patente Europea EP1323.436 de Dae Sik et al.

Otras referencias relacionadas incluyen: Un artículo titulado "The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action", The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 34 (2002) 1544-1556, Breda Cullen et al.; un artículo por Rangam et al. teaching methods of making silk powders through milling processes [Powder Technology 185(2008), p87-95]; un artículo por Yasnitskii et al., Oxycelodex, a new hemostatic preparation, Pharmaceutical Chemistry Journal, 18, 506-5; divulga una pasta Oxycelodex que consiste de dos componentes, polvo de celulosa oxidada y una solución acuosa al 20% de dextrano.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0233869 de Looney et al. divulga el uso de un proceso de troceado/trituración para hacer microfibras de ORC a partir de telas de ORC. Las fibras con forma de varilla tenían tamaños que variaban de aproximadamente 35 a 4350 micrómetros.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un material hemostático que comprende un polvo de ORC compactado que tiene partículas con una relación de aspecto media de 1 a 18. El polvo de ORC compactado se elabora por molienda en molino de bolas. El material hemostático tiene preferiblemente una densidad compactada de por lo menos 0,45 g/cm³, y/o una fluidez de por lo menos 7,5 cm/s; y/o un tamaño de partícula medio de 1,75 µm (micras) a 116 µm (micras) con un tamaño mediano de 36 µm (micras). En una realización, el material hemostático es un polvo con partículas que tienen una relación de aspecto media de 1 a 5; una densidad compactada de por lo menos 0,67 g/cm³ y fluidez de por lo menos 70.

En una realización, el material hemostático incluye además un aditivo, como carboximetilcelulosa (CMC) u otros polisacáridos, sal de calcio, agente antiinfeccioso, agente promotor de la hemostasis, gelatina, colágeno o combinaciones de los mismos.

En otra realización, el material hemostático está en la forma de una pasta que comprende los materiales hemostáticos descritos anteriormente y una solución salina. La pasta tiene preferiblemente una viscosidad mayor de 10000 Pa-s a temperatura ambiente.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un método para elaborar los materiales hemostáticos descritos anteriormente compactando un material a base de ORC en un polvo, hasta que dicho polvo alcanza una relación de aspecto de 1 a 18. El material a base de ORC puede ser ORC en forma de tela, ORC en forma no tejida o un material de ORC triturado. La compactación se realiza por molienda en molino de bolas. En otra realización más, el material a base de ORC puede combinarse con un aditivo, como CMC, sal de calcio, agente antiinfeccioso, agente promotor de la hemostasis, gelatina, colágeno, solución salina o combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un material hemostático para su uso en un método para tratar una herida aplicando polvos hemostáticos descritos anteriormente sobre y/o en la herida de un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 La Figura 1 es un gráfico de la distribución del tamaño de partícula del material molido en molino de bolas medida por SEM.
 La Figura 2 es un gráfico de la distribución del tamaño de partícula del material molido en molino de bolas medido por SEM.
 10 La Figura 3 es un gráfico de los resultados de pruebas de coagulación sanguínea in vitro mostrados como tiempo de coagulación frente a relación de aspecto para polvos de ORC triturados y molidos en molino de bolas.
 La Figura 4 es un gráfico de pruebas de coagulación sanguínea in vitro mostradas como tiempo de coagulación frente a relación de aspecto para polvos de ORC triturados y molidos en molino de bolas.
 15 La Figura 5 es un gráfico del tiempo hasta la hemostasis de varios polvos diferentes.
 La Figura 6 Es un gráfico que muestra la viscosidad media de materiales fluidos.
 La Figura 7 es un gráfico del estudio de eficacia hemostática: tiempo hasta la hemostasia (TTH) de pasta fluida y polvo Surgicel con aditivos en el modelo de punción de biopsia de bazo (n=10).
 20 La Figura 8 es un gráfico del tiempo de estudio de la eficacia hemostática hasta la hemostasis (TTH) de varios materiales en un modelo de punción de biopsia de bazo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 Los inventores descubrieron un proceso para fabricar polvo de ORC compactado que tiene propiedades específicas de materiales basados en ORC o de materiales basados en ORC pre-triturados, por lo que el polvo resultante puede usarse para varias aplicaciones tópicas quirúrgicas y de cicatrización de heridas, como barreras anti-adhesión, hemostáticos, selladores de tejidos, etc. Los materiales de celulosa regenerada oxidada que se usan como material de partida para hacer polvo de ORC compactado de la presente invención son conocidos y están comercialmente disponibles. Los materiales incluyen tela tejida o tricotada absorbible o materiales no tejidos que comprenden polisacáridos oxidados, en particular celulosa oxidada y los derivados neutralizados de los mismos. Por ejemplo, la celulosa puede ser celulosa oxidada con carboxílico o celulosa oxidada con aldehído. Más preferiblemente pueden usarse, polisacáridos regenerados oxidados que incluyen, pero sin limitación, celulosa regenerada oxidada. Se prefiere la celulosa regenerada oxidada debido a su mayor grado de uniformidad frente a la celulosa que no se ha regenerado. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo hacer celulosa regenerada oxidada se exponen en las Patentes de Estados Unidos Nº 3.364.200, 5.180.398 y 4.626.253. Los ejemplos de materiales que pueden utilizarse incluyen, pero no están limitados a, la barrera de adhesión absorbible INTERCEED®, el hemostático absorbible SURGICEL®, el hemostático absorbible SURGICEL® NU-KNIT®, el hemostático absorbible SURGICEL® FIBRILLAR o el hemostático absorbible SURGICEL® SNoW™ (cada uno disponible de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, NJ).

40 Debido a la alta densidad compactada y la baja relación de aspecto de los polvos de la presente invención, los polvos de ORC resultantes pueden funcionar como un hemostático en forma de pasta o polvo con propiedades hemostáticas superiores y buena conformabilidad al tejido y fluidez. Además, los materiales de ORC pueden incorporarse físicamente con otros agentes y biopolímeros para mejorar la adherencia a tejidos, las propiedades de sellado y/o las propiedades anti-adhesión.

45 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para elaborar partículas de baja relación de aspecto (1-20, como 1,5-19) que se compactan en polvos de alta densidad compactada, con una densidad compactada que varía de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 1 g/cm³, más preferiblemente 0,4-0,9 g/cm³, como 0,42-0,7, g/cm³. El método de la invención se usa para hacer partículas de ORC que tienen estas relaciones de aspecto específicas directamente a partir de materiales de ORC, como tela de ORC o no tejidos como se caracteriza anteriormente utilizando el proceso de molienda en molino de bolas. Las partículas de la presente invención tienen un tamaño total (dimensión mayor) menor de 500 µm (micras), como menos de 300, 200 y menos de 100 µm (micras). Las partículas de relación de aspecto baja (1-20) deben comprender la mayoría de las partículas que constituyen el material en polvo, es decir, más del 50%, como más del 80% o más del 90% de las partículas. Las partículas que tienen un tamaño total (dimensión mayor) menor de 500 µm (micras), como menos de 300, 200 y menos de 100 µm (micras) deben comprender la mayoría de las partículas que constituyen el material en polvo, es decir, más del 50%, como más del 80% o más del 90% de las partículas.

60 En otro aspecto de la presente invención, se muestra que el producto resultante del proceso de molienda en molino de bolas que comprende una relación de aspecto baja y partículas de ORC de alta densidad compactada muestra tener propiedades hemostáticas o de coagulación sanguínea superiores.

65 La ORC es un material hemostático absorbible conocido por los expertos en la técnica. Se conocen una serie de métodos para formar diversos tipos de hemostáticos basados en materiales de celulosa oxidada en polvo,

tejidos, no tejidos, tricotados y otras formas y combinaciones de los mismos. Los apósitos hemostáticos para heridas actualmente utilizados incluyen telas tricotadas o no tejidas que comprenden celulosa regenerada oxidada (ORC), que es celulosa oxidada con una homogeneidad aumentada de la fibra de celulosa. Ejemplos de dichos apósitos para heridas hemostáticos disponibles comercialmente incluyen el hemostático absorbible SURGICEL®, el hemostático absorbible SURGICEL® NU-KNIT®, el hemostático absorbible SURGICEL® FIBRILLAR, o el hemostático absorbible SURGICEL® SNoW™; todos disponible de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, NJ, una compañía de Johnson & Johnson.

En realizaciones adicionales de la presente invención, las partículas de ORC molidas en molino de bolas pueden combinarse con varios aditivos para mejorar aún más las propiedades hemostáticas, las propiedades de curación de heridas y las propiedades de manejo, utilizando aditivos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo: aditivos hemostáticos, como gelatina, colágeno, celulosa, quitosán, polisacáridos, almidón, CMC, sales de calcio; agentes hemostáticos basados en agentes biológicos, como los ejemplificados por la trombina, el fibrinógeno y la fibrina, los agentes hemostáticos biológicos adicionales incluyen, sin limitación, enzimas procoagulantes, proteínas y péptidos, cada uno de tales agentes puede ser de origen natural, recombinante o sintético, y puede seleccionarse adicionalmente de grupo formado por fibronectina, heparinasa, factor X/Xa, factor VII/VIIa, factor IX/IXa, factor XI/XIa, factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, Factor de von Willebrand, albúmina, glicoproteínas de la superficie de plaquetas, vasopresina y análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del activador del plasminógeno, agentes activadores de plaquetas, péptidos sintéticos que tienen actividad hemostática, derivados de los anteriores y cualquier combinación de los mismos. Los agentes hemostáticos biológicos preferidos que pueden usarse en combinación con las partículas de ORC molidas en molino de bolas son trombina, fibrinógeno y fibrina; Agentes antiinfecciosos, como gluconato de clorhexidina (CHG), triclosan, plata y agentes antibacterianos/microbianos similares que se conocen en la técnica; y aditivos que aumentan la adherencia del hemostático; diluyentes, soluciones salinas y aditivos similares que se conocen en la técnica.

Para los propósitos de la presente divulgación, la relación de aspecto del polvo se define como la relación de aspecto media de las partículas que comprenden el polvo, con la relación de aspecto de las partículas determinada por una medida de la dimensión más larga de la partícula (longitud) dividida por la dimensión más corta de la partícula (anchura), como se ve bajo el aumento apropiado bajo SEM o microscopio óptico. La relación de aspecto más baja (AR) de 1 corresponde a una partícula redonda, que tiene una dimensión más larga igual a la dimensión más corta. Una relación de aspecto de aproximadamente 20 se corresponde a una partícula fibrosa que tiene una longitud de 20 veces el diámetro. Las relaciones de aspecto de las muestras experimentales se determinaron mediante formación de imágenes SEM. Las relaciones de aspecto preferidas de acuerdo con la presente invención son de 1 a 20, más específicamente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 17,5.

La fluidez de las partículas hemostáticas es un parámetro que influye en el despliegue de polvos durante los procedimientos quirúrgicos. Se prefiere una alta fluidez en un entorno quirúrgico para facilitar el despliegue. La densidad aparente es la relación de la masa de una muestra de polvo son compactar y su volumen incluyendo la contribución del volumen vacío interparticulado. La densidad compactada es una medida de la densidad aparente aumentada del polvo que se obtiene compactando mecánicamente un contenedor del polvo. La densidad compactada parece estar correlacionada con la fluidez. Se prefiere una densidad compactada alta para facilitar el despliegue y el mezclado. La densidad compactada preferida es de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 1 g/cm³, más preferentemente 0,4-0,9 g/cm³, como 0,42-0,78 g/cm³. La densidad compactada, para los propósitos de esta solicitud, excepto que se indique lo contrario, se mide usando un método USP 616 modificado en el que se introduce un (1) gramo de polvo en un cilindro graduado seco de 10 ml, y se compacta manualmente con 100 golpes durante aproximadamente 2 minutos.

La fuerza de expresión para los polvos hemostáticos también es un parámetro importante relacionado con el despliegue de polvos o pasta durante los procedimientos quirúrgicos. El esfuerzo requerido para expulsar un líquido de una jeringuilla, y para extraer líquido en la jeringuilla, se conocen como la fuerza de expresión y la fuerza de aspiración respectivamente. Sin embargo, la medida de la fuerza de expresión es más crítica para los dispositivos de mezclado de doble jeringuilla.

Los dispositivos de mezclado de doble jeringuilla producen una mezcla de pasta sustancialmente homogénea combinando portadores líquidos y sólidos inicialmente separados y luego pasando los contenidos mezclados de un lado a otro entre dos jeringuillas conectadas a través de salidas interconectadas. Por lo tanto, se prefiere una fuerza de expresión baja para dispensar la pasta de una jeringuilla para facilitar el mezclado y, en última instancia para el despliegue de la pasta resultante. La fuerza de expresión deseada es menor de 1,51 lbf en la relación de aspecto similar a la observada en la Tabla 3 cuando la 1ª o la 2ª 0,1 ml de pasta se expresa usando Beckton Dickinson estéril [jeringuillas de 1 ml luer lock macho.

Se descubrió sorprendentemente que la combinación óptima de propiedades era alcanzable por ORC de molienda en molino de bolas, pero no se pudo lograr sólo mediante trituración. Uno de los métodos de molienda en molino de bolas preferidos se describe a continuación. 50 g de tela SURGICEL pre-recortada (4" x 4") se molió en

molino de bolas 12 zirconitas de alta densidad (dióxido de circonio ZrO_2 , 20 mm de diámetro; Glen Mills Inc., Clifton, NJ, USA) colocando las bolas y las muestras en una jarra de molienda de 500 ml. La jarra puede sujetarse en los soportes de retención y luego contrabalancearse en el molino de bolas planetario PM100; Retsch, Inc., Newtown, PA, USA). La molienda se realizó bidireccionalmente a 300 rpm durante 30 minutos, y luego se detuvo durante 1 hora para enfriar a temperatura ambiente. El proceso se repitió según fue necesario.

Las muestras de ORC pueden molerse en molino de bolas con 5-30 o más bolas de ZrO_2 de alta densidad, como 12 bolas de ZrO_2 (20 mm de diámetro; Glen Mills Inc., Clifton, NJ, USA) colocando las bolas y las muestras en una jarra de molienda (250 ml; 500 ml o más grande). La jarra puede sujetarse en los soportes de retención y luego contrabalancearse en el molino (como el molino de bolas planetario PM100; Retsch, Inc., Newtown, PA, USA). La molienda puede realizarse entonces a 150-500 rpm, por ejemplo, a 300 rpm durante 5-60 minutos, por ejemplo, durante 10-30 minutos.

Se pueden utilizar otros métodos para generar polvos de ORC compactados de alta densidad y relación de aspecto baja además de molienda en molino de bolas. La compactación rodante se refiere a la compactación continua de polvos por molinos de rodillos. El polvo se suministra habitualmente mediante un tornillo de alimentación a los rodillos y se densifica por la presión y la fuerza de cizallamiento. La compactación por rodillos es un proceso de aglomeración de polvo usado en varias industrias, incluyendo las industrias farmacéutica, mineral y química. La compactación por rodillos de mezclas de polvo de fluidez pobre requiere alimentación por tornillo del polvo entre dos rodillos contrarrotatorios. Luego, estos llevan el polvo hacia la zona de compactación y aplican una presión alta formando una tira de polvo compactado. Los polvos compactados en tales tiras o cintas por presión entre dos rodillos contrarrotatorios son luego molidos adicionalmente en gránulos de baja relación de aspecto. En la presente invención el material de ORC tejido o no tejido, o material triturado o molido en molino de bolas puede compactarse por rodillos adicionalmente para alcanzar las relaciones de aspecto bajas y las partículas de ORC de alta densidad.

Un molino de martillos es otro método que puede usarse para elaborar una partícula de ORC que tenga suficiente relación de aspecto baja y densidad compactada alta. Un molino de martillos funciona por acción de impacto y pulverizará la mayoría de los materiales secos de flujo libre. El material se alimenta al molino de martillos desde la parte superior y luego cae a la cámara de molienda. El material es contactado por una serie de martillos de acero endurecido que rotan a alta velocidad. El material se muele por el contacto repetido con estos martillos, el contacto con las paredes de la cámara de molienda y el contacto de partícula a partícula. El material permanece en la cámara de molienda del molino de martillos hasta que las partículas se vuelven lo suficientemente pequeñas para escapar pasando a través de la pantalla perforada que cubre la mitad inferior de la cámara de molienda.

Un molino de martillos es esencialmente un tambor de acero que contiene un eje o tambor rotatorio vertical u horizontal en el que se montan los martillos. Los martillos son libres de girar en los extremos de la cruz o fijarse al rotor central. El rotor gira a velocidad alta dentro del tambor mientras el material se alimenta a una tolva de alimentación. El material es impactado por las barras de los martillos y por lo tanto se tritura y expulsa a través de pantallas en el tambor de un tamaño seleccionado. El molino de martillos puede usarse como trituradora primaria, secundaria o terciaria, es decir, la ORC puede molerse en molinos de martillos a partir de la fuente de material de ORC tejido o no tejido, o de material de ORC triturado o molido en molino de bolas. La principal diferencia entre el corte (trituración) y el molino de bolas y otros procesos de compactación/molienda es el impacto mecánico de trituración sin cuchillas afiladas que se utiliza en los procesos de molienda en molino de bolas y otros procesos de compactación. Debido a la ausencia de cuchillas afiladas, las partículas adquieren propiedades diferentes en términos de forma de partícula, superficie, densidad compactada, etc. que son distintas de las partículas trituradas (es decir, molidas utilizando cuchillas).

La presente invención se ha descrito en general con anterioridad. Los siguientes ejemplos no limitativos proporcionan detalles adicionales.

EJEMPLO 1. Preparación de polvos compactados que comprenden ORC - Polvos molidos en molino de bolas (BMP).

Se secaron al vacío varias piezas de tela SURGICEL® no estéril pre-recortada de 4" x 4" (ETHICON, Inc., Lote N° 7A86S4), durante 24 horas antes de la molienda. El peso total de las muestras fue de 6 gramos. Las muestras se mezclaron luego con 12 bolas de ZrO_2 de alta densidad (20 mm de diámetro; Glen Mills Inc., Clifton, NJ, USA) y se sellaron en una jarra de molienda de 250 ml. La jarra se sujetó a los soportes de retención y luego se contrabalanceó en el molino (molino de bolas planetario PM100; Retsch, Inc., Newtown, PA, USA). La molienda se realizó a 300 rpm durante 10 min. El polvo molido se secó luego en un horno de vacío (Fisher Scientific Model 280A Isotemp horno de vacío) con una bomba de vacío (LabCare America Pump PV-35) a 65° C durante 2,5 h. El polvo molido se almacenó finalmente en una caja de nitrógeno.

50 gramos de tela SURGICEL® no estéril (Ethicon, Inc., Lote N° 7A86S4), que se mantuvieron en una caja de nitrógeno, se pre-cortaron a un tamaño de 4" x4" y se secaron al vacío durante 24 horas antes del proceso de molienda. Las muestras se mezclaron con 12 bolas de ZrO_2 de alta densidad (20 mm de diámetro; Glen Mills Inc.,

Clifton, NJ, USA) y luego se sellaron en una jarra de molienda (capacidad: 500 ml). La jarra (masa total = ~7,4 kg) se sujetó a los soportes de retención y luego se contrabalanceó en el molino (molino de bolas planetario PM100; Retsch, Inc., Newtown, PA, USA, SN: 128081207H). La molienda se realizó a 300 rpm durante 30 minutos con la misma rotación. El polvo de ORC molido se retiró de la jarra de molienda y se secó en un horno de vacío (horno de vacío Fisher Scientific Model 280A Isotemp) y una bomba de vacío (LabCare America Pump PV-35) a 65° C durante 2,5 horas.

Además, se utilizó el hemostático absorbible SURGICEL®NU-KNTT® a base de ORC para preparar los polvos de esta invención, usando los mismos métodos descritos anteriormente.

El análisis del microscopio óptico y las imágenes de SEM muestran que con un mayor tiempo de molienda en molino de bolas, las partículas de BMP resultantes pasan de las estructuras de relación de aspecto alta alargadas (> 10) a los agregados cada vez más redondeados que tienen relaciones de aspecto más cercanas a 1.

En referencia ahora a la Tabla 1, los datos de temperatura recopilados durante el proceso de molienda en molino de bolas se muestran junto con las lecturas tomadas durante todo el proceso de molienda en molino de bolas. Los datos indican que solo hubo un aumento de temperatura limitado, con la temperatura máxima de 38° C registrada después de 30 minutos de la molienda en molino de bolas, que fue suficiente para obtener BMP de relaciones de aspecto bajas.

Tabla 1. Temperatura frente a. Tiempo

Tiempo de molienda en molino de bolas	0 min	3 min	6 min	10 min	20 min	30 min
Temperatura*	22.2°C	22.3°C	22.3°C	23.0°C	30.5°C	38.0°C

* La temperatura se obtuvo cuando el detector de temperatura IR se colocó en la parte superior de la jarra de molienda abierta con muestras y bolas de ZrO₂.

Polvo de ORC compactado con rodillos (no es parte de la invención)

Los polvos de ORC triturados se obtuvieron triturando la tela de ORC a través de un Molino Fitz equipado con una malla de pantalla 1726-150. La densidad aparente bruta y la densidad compactada fueron 0,2 g/ml y 0,26 g/ml, respectivamente, medidos con un estándar USP 616. Los polvos de ORC triturados se introdujeron en un compactador de rodillos (WP 120x 40V, # 900-0071, Alexanderwerk, Inc., PA). Tolva de flujo alto de 5 litros con tornillo de abrazadera helicoidal montado horizontalmente por encima de la entrada del tornillo de alimentación. Tornillo de alimentación de alto rendimiento con relieves para pasadores de fricción. La hélice individual en la entrada de la tolva y la hélice doble en el área de vacío estaban hacia la parte frontal del tornillo de alimentación. Se instaló un tubo de filtro de desaireación al vacío (<1µm) alrededor del tornillo de alimentación para eliminar el aire atrapado antes de los rodillos. La muestra fluyó lo suficientemente bien como para lograr una escama de 2,2-2,7 mm. Se requirió una presión más alta para forzar a las fibras a romperse alrededor de 180 bares, 16,2 Kn cm de anchura de rodillo. La presión fue de alrededor de 6 kg/hora para el procedimiento de transporte del tornillo de alimentación para mover la muestra suavemente. El ángulo del rotor estándar comienza con una pantalla de 1,25 mm para roturas gruesas y una pantalla de 0,63 mm para granulación fina. Se usaron pantallas redondas (1,25 mm redondas) para comenzar y luego se usaron pantallas cuadradas de 0,80 mm para un corte más agresivo. Después de la compactación, las muestras se tamizaron a través de un conjunto de tamices de pantalla de mallas 80, 100, 120, 140, 170, 230 y 270, con un tamiz sónico ATM de amplitud modulada durante 5 minutos. Las distribuciones de partículas fueron 31,1% (malla >180), 0,7% (malla >150), 0% (malla >125), 0,1% (malla 106), 3,6% (malla 90), 20,2% (malla 63), 5% (Malla 53), y 37,6% en la bandeja inferior. Excepto por la muestra (malla >180), el resto de las muestras tamizadas estaban en formatos de fibra. La relación de aspecto y la densidad compactada de la muestra (malla >180) fueron de aproximadamente 1,5 y 0,44 g/ml, respectivamente.

Para fines comparativos, el polvo de ORC triturado/troceado se preparó a partir de la misma tela de ORC de partida de la siguiente manera. Se colocó una cantidad de tela de ORC en una trituradora (FitzMill, Fitz Patrick Company, IL, USA), procesada a una velocidad de 6000 rpm. El polvo de ORC triturado se obtuvo con una malla FitzMill 1726-080. El tamizado adicional y/o la variación del tiempo de trituración dieron como resultado la elaboración de polvos de ORC triturados/troceados de relaciones de aspecto variables para fines comparativos.

EJEMPLO 2. Caracterización física de polvos de ORC compactados o polvos molidos en molino de bolas (BMP).

Para una caracterización adicional, la BMP se agitó y se mezcló en un mezclador sónico durante 3 minutos en isopropanol al 99%. Después del secado, tanto la BMP como el polvo de ORC triturado (ejemplo comparativo) se caracterizaron por microscopio electrónico de barrido (SEM) y dispersión dinámica de la luz (DLS). El análisis de DLS indicó que el intervalo de tamaños de partículas para BMP fue de aproximadamente 1,75 micrómetros a 116 micrómetros con una longitud media de 36 micrómetros. Las fotos de SEM dinámico se importaron a un programa de dibujo (por Horiba Instruments, Inc) y se midieron 103 partículas para su longitud y anchura. La mayoría de las

partículas mostraron una relación de aspecto (L/A) entre 1,0 -2,5. La comparación de las Figuras 1 y 2 muestran que las mediciones de diferentes técnicas indican generalmente las mismas tendencias y las mediciones por SEM están de acuerdo con los datos de DLS.

5 Se muestra un análisis SEM de polvo de ORC triturado/troceado con fines comparativos. Este polvo es similar al polvo descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0233869 de Looney et al., que tenía la relación de aspecto media de longitud (L) a anchura (A) de aproximadamente 30 (A: 15 μm ; L: 35-860 μm). La relación de aspecto media del polvo de Surgicel molido en molino de bolas es aproximadamente 20 veces más pequeña que la fibra de Surgicel troceada (obtenida con pantalla de malla FitzMill 1726-080). La densidad compactada de BMP (0,78 g/ml) es aproximadamente 3 veces mayor que la densidad de Surgicel troceada (0,26 g/ml).

Ejemplo Comparativo

15 El polvo de ORC triturado se elaboró teniendo sustancialmente las mismas relaciones de aspecto que los polvos molidos en molino de bolas de la invención. Los polvos de ORC triturados se obtuvieron triturando tela de ORC a través de un molino Fitz a 6000 rpm y se equiparon con una malla de pantalla seguido por tamizado a través de un conjunto de tamices de pantalla de 45, 80, 120, 400, con un agitador de tamices (WS Tyler, OH, USA, Modelo: RX-29, SN: 10-1046). Las caracterizaciones de la relación de aspecto se realizaron usando la técnica de medición óptica como se ha descrito con anterioridad.

EJEMPLO 3. Efectos de la relación de aspecto de las partículas en la densidad compactada y la fluidez: BMP frente a polvos triturados/troceados

25 La fluidez de las partícula se midió usando un método USP 1174 modificado - flujo de polvo. Se usaron cuatro dígitos de la escala (Mettler Toledo Excellent XS204, ETHICON BA-046) para medir el peso del polvo a medida que se desplazaba a través de un tubo de vidrio (OD: 0,8 cm, ID: 0,6 cm, longitud: 31 cm). El caudal de polvo se determinó por el tiempo de desplazamiento y la distancia total de desplazamiento (40 cm).

30 En referencia ahora a la Tabla 2, se presenta una comparación de la densidad compactada y la fluidez de polvos de ORC triturados y BMP. El análisis de los datos indica que en relaciones de aspecto sustancialmente iguales o similares, las BMP muestran una mayor densidad compactada y una fluidez mucho mejor en relación con los polvos triturados. La fluidez y la densidad compactada altas de BMP en las relaciones de aspecto más bajas no se pueden obtener con polvos triturados de ninguna relación de aspecto.

Tabla 2. Comparación de la densidad compactada y la fluidez de los polvos de ORC

Polvo de ORC molido en molino de bolas			Polvo triturado de ORC		
Relación de aspecto	Densidad compactada (g/cm ³)	Fluidez (cm/seg)	Relación de aspecto	Densidad Compactada (g/cm ³)	Fluidez
1.5	0.78	200	1.9	0.65	59.2
4.8	0.67	70.6	3.2	0.58	44.2
8.7	0.53	17.4	9.9	0.41	7.55
17.5	0.46	7.6	17.7	0.3	3.24
20.9	0.42	5.9	23.7	0.24	3.12
36	0.18	1.6	37.4	0.12	1.37

50 EJEMPLO 4. Efectos de la relación de aspecto de partículas en la coagulación sanguínea: BMP frente a polvos triturados/troceados

Los polvos de ORC triturados y BMP de la invención preparados como un ejemplo comparativo, cada uno con relaciones de aspecto variables, se prepararon como se ha descrito anteriormente, con un mayor tiempo de molienda o trituración que dio como resultado relaciones de aspecto más bajas. La relación de aspecto media para cada muestra se determinó por SEM.

Los efectos de la coagulación sanguínea de estos polvos se probaron luego experimentalmente in vitro de la siguiente manera. Se recogió sangre porcina fresca de un porcino hembra de 4 meses (45 kg) en varios BD Vacutainers de 4,5 ml de con una solución de citrato de sodio tamponada al 3,2%. Luego, la sangre se diluyó luego con solución salina (NaCl USP al 0,9%, Lote N° 082420, Baxter Healthcare) con una proporción de 1/1 (v/v). Se usó un analizador de coagulación ST4 para determinar el tiempo de coagulación de la sangre in vitro. Cada cubeta contenía 200 μl de sangre diluida seguido de la aplicación de 2 mg de cada artículo de prueba. Cada muestra se analizó por triplicado.

En referencia ahora a las Figuras 3 y 4, los resultados de las pruebas se muestran como tiempo de coagulación frente a la relación de aspecto para polvos de ORC triturados y BMP. La Figura 4 muestra los mismos datos que la Figura 3 pero para un intervalo reducido de relaciones de aspecto. El análisis de los datos presentados indica que a relaciones de aspecto bajas, particularmente a relaciones de aspecto de aproximadamente 1 a aproximadamente 18, las BMP muestran mucho mejor coagulación sanguínea en relación a los polvos de ORC triturados, con un tiempo hasta 3 veces más rápido hasta la coagulación en algunas relaciones de aspecto.

EJEMPLO 5. Efectos de la relación de aspecto de partículas en la fuerza de expresión de pasta de ORC: BMP frente a polvos triturados/troceados

Los materiales y métodos usados fueron los siguientes. Se pre-llenaron 0,095 gramos de polvo de ORC con diferentes relaciones de aspecto (AR) en una jeringuilla luer lock macho de Beckton Dickinson. La muestra se conectó con un adaptador y se pre-mezcló con otra jeringuilla luer lock macho de Beckton Dickinson pre-llenada con 0,2 ml de solución salina [0n9 NaCl (ac.)] con pases de ida y vuelta durante 20 veces, y luego se dejó en reposo durante 30 segundos para permitir la hidratación completa. La fuerza de expresión de la pasta se determinó por el Instron (modelo: 5544) y una celda de carga (LC-105). La fuerza de expresión se registró para los primeros 0,1 ml de la solución expresada y luego para los segundos 0,1 ml de la solución expresada y los resultados se muestran en la Tabla 3. En relaciones de aspecto más bajas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, los polvos de ORC triturados no se podían mezclar con solución salina y no se podían expresar de la jeringuilla dentro de los límites de carga del dispositivo. Por el contrario, los polvos de BMP se podían mezclar y dispensar desde la jeringuilla con una fuerza de menos de 1,51 lbf en la relación de aspecto similar.

Tabla 3. Fuerzas de expresión para varias relaciones de aspecto de polvos

Método para hacer el polvo	Relaciones de aspecto	Fuerza de expresión* (lbf) 1° 0.1 ml	Fuerza de expresión* (lbf) 2° 0.1 ml	Relaciones de aspecto	Fuerza de expresión * (lbf) 1° 0.1 ml	Fuerza de expresión * (lbf) 2° 0.1 ml
BMP	4.8	0.37	1.51	1.5	0.43	0.30
ORC triturado	3.2	1.47	9,73**	1.9	3.66	9.18**

* Carga máxima (lbf); ** La medición se detuvo debido a que la fuerza se acercó al límite máximo de la celda de carga. La fuerza de expresión media de los 1° 0.1 ml de solución salina: 0.23 lbf.

Ejemplo 6 Estudio de hemostasis *in vivo* : BMP frente a controles

El tiempo hasta la hemostasis (TTH) se evaluó en el siguiente modelo de bazo punzonado con biopsia porcina para los controles, incluyendo Surgicel Original, Fibrillar, Matriz Hemostática SURGIFLO® mezclado con solución salina (SURGIFLO/solución salina) y Matriz Hemostática SURGIFLO® mezclado con trombina (SURGIFLO/trombina) y para materiales de la invención que incluyeron BMP, así como BMP Plus (BMP es un polvo hecho de tela SURGICEL® mediante molienda en molino de bolas como se ha descrito anteriormente. El BMP Plus es un polvo hecho de tela SURGICEL® mezclado con carboximetilcelulosa (CMC) y citrato de calcio molienda mediante molienda en molino de bolas como se ha descrito anteriormente. La Matriz Hemostática SURGIFLO® está disponible comercialmente de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, NJ, una compañía de Johnson & Johnson.

Se realizaron incisiones mediante punción de biopsia (6 mm de largo y 3 mm de profundidad) en un bazo porcino. En referencia ahora a la Tabla 4, se aplicaron a las heridas siete artículos de prueba, incluyendo la gasa, como un control negativo, por separado, con el número de cada prueba repetida diez veces (N=10). Se aplicó taponamiento durante 30 segundos seguido de una observación de 30 segundos. Cuando no se logró la hemostasis, se aplicó taponamiento adicional para detener el sangrado. Se utilizaron trozos de gasa quirúrgica como controles negativos.

Tabla 4. Artículos de prueba para estudio de eficacia hemostática.

Artículo de prueba	Tamaño/Dimensión/Descripción	N
BMP	0.15g Polvo de tela de Surgicel molido en molino de bolas	10
BMP Plus	0,15 g; SURGICEL/CMC/citrato de calcio molido en molino de bolas con una relación de 100/10/1 en peso	10
Fibrilar - Control Positivo	0.15g	10
SURGICEL Original- Control Positivo	0,15 g; A cuatro piezas de 2,5 x 2,5 cm, apiladas y aplicadas simultáneamente.	10
SURGIFLO/2 ml de solución salina-Control positivo	1 ml de mezcla	10
SURGIFLO/2 ml de Trombina - Control Positivo	1 ml de mezcla; SURGIFLO mezclado con 2ml de trombina humana	10
Gasa-control de negativo	Una no estéril de 4"x4", 8 capas, doblada sobre sí misma 3 veces antes de ser aplicada en el sitio de la herida	10

Los resultados del estudio hemostático se presentan en la Figura 5. Los TTH de BMP y BMP Plus fueron más rápidos que los de Surgicel Original y Fibrillar (controles positivos). Además, BMP Plus, mostró un TTH más rápido que BMP en un modelo de punción de biopsia. El TTH de BMP Plus fue tan bueno como el de Surgiflo/trombina (TTH medio: en 2 minutos). El análisis de los datos presentados indica buenas propiedades hemostáticas de BMP y BMP Plus de la presente invención.

Ejemplo 7. Caracterización de la viscosidad.

La BMP se preparó como se ha descrito anteriormente (Ejemplo 5) y se utilizó para hacer pasta. A cada jeringuilla de 6 ml, se añadió 1 gramo de BMP. El émbolo se pre-colocó en 2,2 ml. Luego, la jeringuilla se mezcló con 2 ml de solución salina estéril conectándola con otra jeringuilla y transfiriendo la mezcla de BMP/solución salina de una a otra entre las jeringuillas, con 10 transferencias para alcanzar la consistencia lista para el uso. Se aplicaron transferencias adicionales si era necesario. Se evaluaron concentraciones de 1 gramo/1,6 ml, 1 gramo/1,8 ml, 1 gramo/2 ml y 1 gramo/2,2 ml; sin embargo, las dos primeras concentraciones de muestras fueron muy difíciles de mezclar y se encontró un bloque de gel en las jeringuillas. La concentración de 1 gramo por 2,2 ml estaba demasiado diluida en comparación con 1 gramo/2 ml. Los datos presentados corresponden a 1 gramo/2 ml. La matriz hemostática SURGIFLO® (Control) disponible en el mercado se mezcló con 2 ml de solución salina estéril.

La viscosidad se midió en toda la jeringuilla: inicio (0-1 ml). La viscosidad se midió con un reómetro de rotacional de tensión controlada (ARES, TA Instrument Inc.) equipado con un controlador de temperatura Peltier. Cada muestra mezclada se intercaló entre una placa paralela de 25 mm y la superficie de la placa Peltier. El espacio entre las dos placas se estableció a 1,25 mm para todas las mediciones. Para todas las mediciones se usó la prueba de barrido de tiempo dinámico con tensión=1%, frecuencia=rad/s y temperatura=25° C. El primer punto de datos medido fue informado como la viscosidad de la muestra. Se realizaron mediciones por triplicado y los resultados se informan en la Figura 6. La viscosidad de la pasta fluida a base de BMP es seis veces mayor que la viscosidad del Surgiflo. Una viscosidad mayor puede ser útil para tratar ciertos tipos de sangrado.

EJEMPLO 8. Estudio de hemostasis *in vivo*: pasta de ORC frente a controles

El tiempo hasta la hemostasis (TTH) se evaluó en el siguiente modelo de bazo con punción de biopsia porcina. Se realizaron incisiones por punción de biopsia (6 mm de largo y 3 mm de profundidad) en un bazo porcino. Se aplicó taponamiento durante 30 segundos, seguido de una observación de 30 segundos. En referencia ahora a las concentraciones de los artículos de prueba preparados de la siguiente manera. Se aplicaron nueve artículos de prueba a las heridas, por separado, con el número de cada prueba repitiéndose diez veces (N=10). Cuando no se logró la hemostasis, se aplicó un taponamiento adicional para detener el sangrado. Se usaron trozos de gasa quirúrgica como controles negativos. Los resultados se informan en la Figura 7. La cantidad aplicada de cada artículo de prueba en formato de polvo y en formato de pasta es de 0,2g y 1ml, por separado. La Tabla 5 enumera todos los artículos de prueba.

Tabla 5. Artículos de prueba para estudio de eficacia hemostática.

Artículo de prueba	Descripción de la muestra	N
BMP/solución salina	1 g de BMP mezclado con 2 ml de solución salina	10
BMP/CMC/Ca ²⁺ /solución salina	1 g de BMP/CMC/citrato de calcio (87:8,7:4,3%, p/p) mezclado con 2 ml de solución salina	10
BMP/CMC/solución salina	1 g de BMP/CMC (87:8,7%, p/p) mezclado con 2 ml de solución salina	10
Ca ²⁺ /solución salina	citrato de calcio (4,3%, p/p) en 2ml de solución salina	10
BMP/Ca ²⁺ /solución salina	1 g de BMP/citrato de calcio (87:4,3%, p/p) mezclado con 2 ml de solución salina	10
BMP	BMP solo	10
BMP/CMC	BMP mezclado con CMC (87:8,7%, p/p)	10
BMP/Ca ²⁺	BMP mezclado con citrato de calcio (87:4,3%, p/p)	10
BMP/CMC/Ca ²⁺	BMP, mezclado con CMC y citrato de calcio (87:8,7:4,3%, p/p)	10
Gasa-control negativo	Una no estéril de 4"x4", 8 capas, doblada sobre sí mismo 3 veces antes de aplicarse en el sitio de la herida	10

La BMP se preparó como se describe en el Ejemplo 5.

Los datos de la eficiencia hemostática se muestran en la Figura 7, que indica que los polvos y la pasta a base de BMP (mezcla de BMP con solución salina normal) tienen buenas propiedades hemostáticas. La BMP/Ca²⁺/solución salina y BMP/CMC/Ca²⁺ tuvieron una excelente eficacia hemostática. El TTH de 10 minutos para Ca²⁺ corresponde a una prueba que no logró la hemostasis y se asignó TTH = 10.

Ejemplo 9 Estudio de hemostasia *in vivo*: polvo de BMP frente a otros polvos

La eficacia hemostática de BMP con diferentes relaciones de aspecto frente a polvo de celulosa oxidada (polvo GelitaCel molido en molino de bolas) y polvo a base de almidón (Arista) se comparan en la Figura 8. El método para hacer esos polvos se describe a continuación. 6 gramos de tela SURGICEL® (Ethicon, Inc.) se precortaron a un tamaño de 4"x4" y se secaron al vacío durante 24 horas antes del proceso de molienda. Las muestras se mezclaron con 12 bolas de ZrO₂ de alta densidad (20 mm de diámetro; Glen Mills Inc., Clifton, NJ, USA) y luego se sellaron en una jarra de molienda (capacidad: 250 ml). La jarra (masa total = -4,6 kg) se sujetó a los soportes de retención y luego se contrabalanceó en el molino (molino de bolas planetario PM100; Retsch, Inc., Newtown, PA, USA, SN: 128081207H). La molienda se realizó a 300 rpm durante 3,5~10 minutos con la misma rotación. El polvo de ORC molido se retiró de la jarra de molienda y se secó en un horno de vacío (horno de vacío Fisher Scientific Model 280A Isotemp, SN: 1507060671168) y una bomba de vacío (LabCare America Pump PV-35, SN: 301090011) a 65° C durante 2,5 horas. La BMP resultante se mantuvo en una caja de nitrógeno. Las relaciones de aspecto de las muestras se determinaron mediante SEM. Usando los mismos parámetros de molienda, el polvo GelitaCel molido con una relación de aspecto de 1.92 requirió un proceso de molienda de 2 horas. El análisis de los datos presentado en la Figura 8 indica que la BMP exhibió una mejor eficiencia hemostática en relación con los polvos comparativos a las mismas relaciones de aspecto de los polvos. El punto de datos AR 20 del polvo SURGICEL® en el gráfico de la Figura 8 corresponde al polvo de ORC triturado (ejemplo comparativo).

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un material hemostático que comprende un polvo de ORC compactado que comprende partículas que tienen una relación de aspecto media de 1 a 18, en donde dicho polvo de ORC compactado es polvo de ORC molido en molino de bolas.
- 10 **2.** El material hemostático de la reivindicación 1, en donde dicho material comprende además un aditivo, en donde dicho aditivo es CMC u otros polisacáridos, sal de calcio, agente antiinfeccioso, agente promotor de la hemostasis, gelatina, colágeno, o combinaciones de los mismos.
- 15 **3.** Una pasta hemostática que comprende el material hemostático de acuerdo con la reivindicación 1 y una solución salina.
- 20 **4.** La pasta hemostática de la reivindicación 3, en donde la pasta tiene una viscosidad de más de 10000 Pa-s.
- 25 **5.** El material hemostático de la reivindicación 1, teniendo dicho polvo una densidad compactada de por lo menos 0,45 g/cm³.
- 30 **6.** El material hemostático de la reivindicación 1, teniendo dicho polvo una capacidad de flujo de por lo menos 7,5 cm/s.
- 35 **7.** El material hemostático de la reivindicación 1, teniendo dicho polvo un tamaño de partícula medio de 1,75 µm a 116 µm con un tamaño mediano de 36 µm.
- 40 **8.** El material hemostático de la reivindicación 1, comprendiendo dicho polvo partículas que tienen una relación de aspecto media de 1 a 5, una densidad compactada de por lo menos 0,67 g/cm³ y una fluidez de por lo menos 70.
- 45 **9.** Un método para elaborar el material hemostático de la reivindicación 1 que comprende los pasos de:
 introducir un material a base de ORC en un dispositivo de compactación; y
 compactar el material a base de ORC en un polvo, hasta que dicho polvo alcanza una relación de aspecto de 1 a 18,
 en donde dicha compactación se realiza mediante molienda en molino de bolas.
- 50 **10.** El método de la reivindicación 9, en donde dicho material de ORC es material de tela de ORC, ORC no tejido, u ORC triturado.
- 55 **11.** El método de la reivindicación 9, que comprende además el paso de mezclar el material de ORC con un aditivo, en donde dicho aditivo es CMC, sal de calcio, agente antiinfeccioso, agente promotor de la hemostasis, gelatina, colágeno, solución salina, o combinaciones de los mismos.
- 60 **12.** Un material hemostático como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para tratar una herida que comprende los pasos de aplicar el material hemostático.
- 65

Figura 1

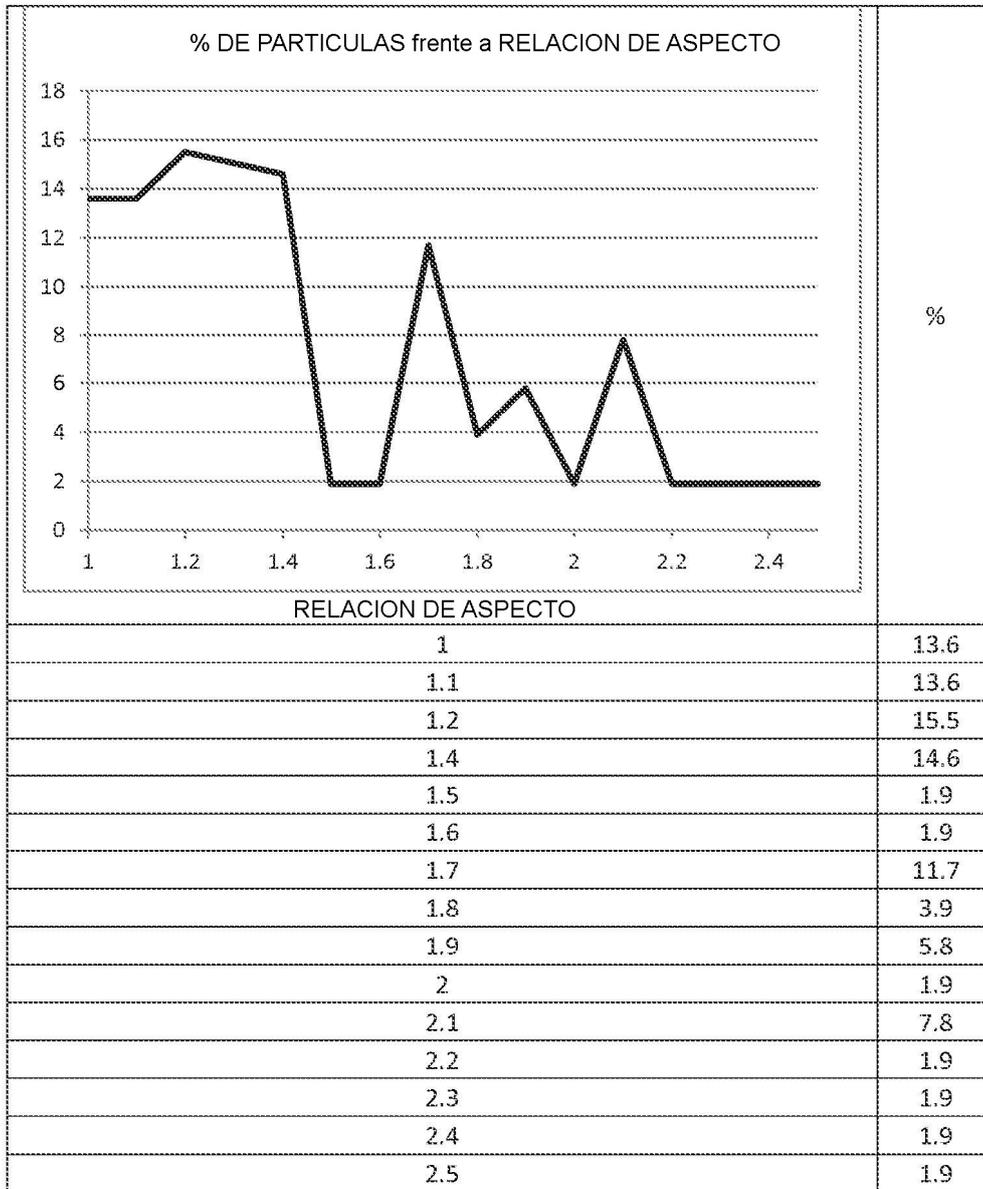


Figura 2

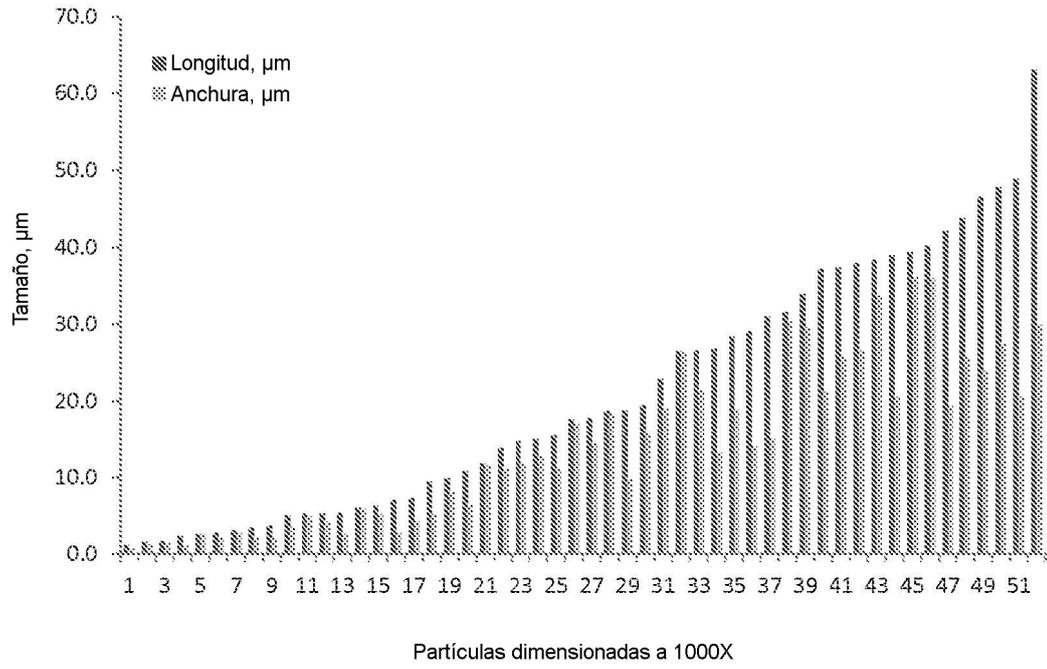


Figura 3

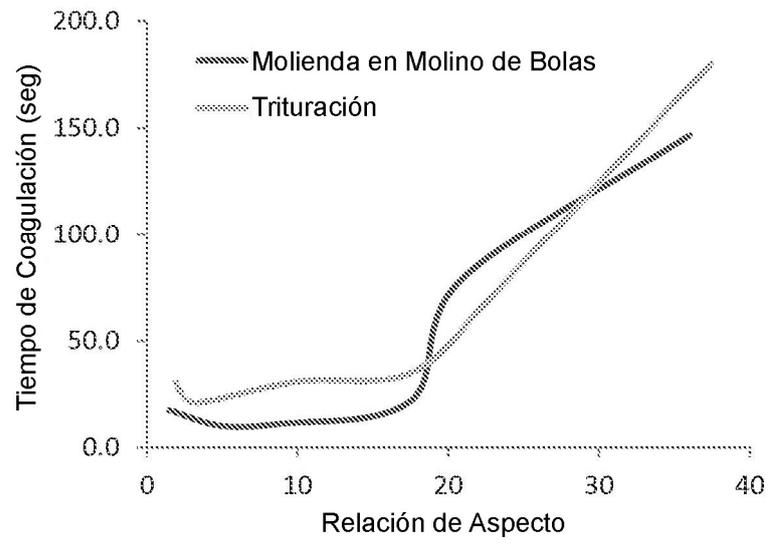


Figura 4

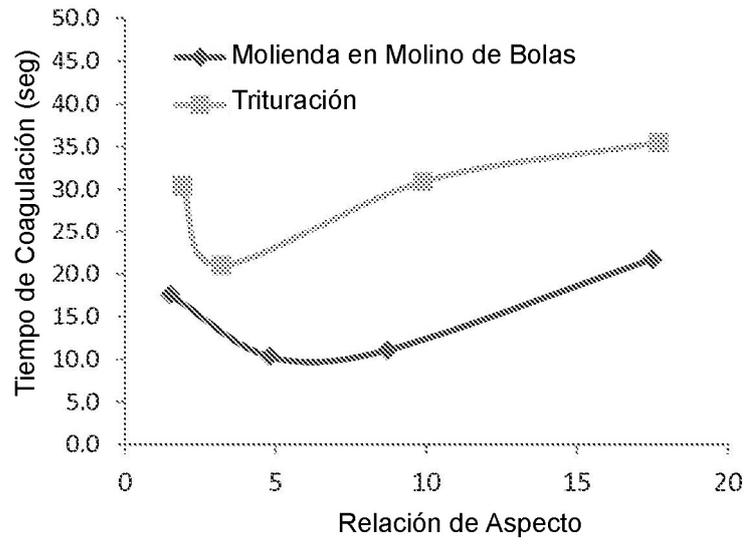


Figura 5

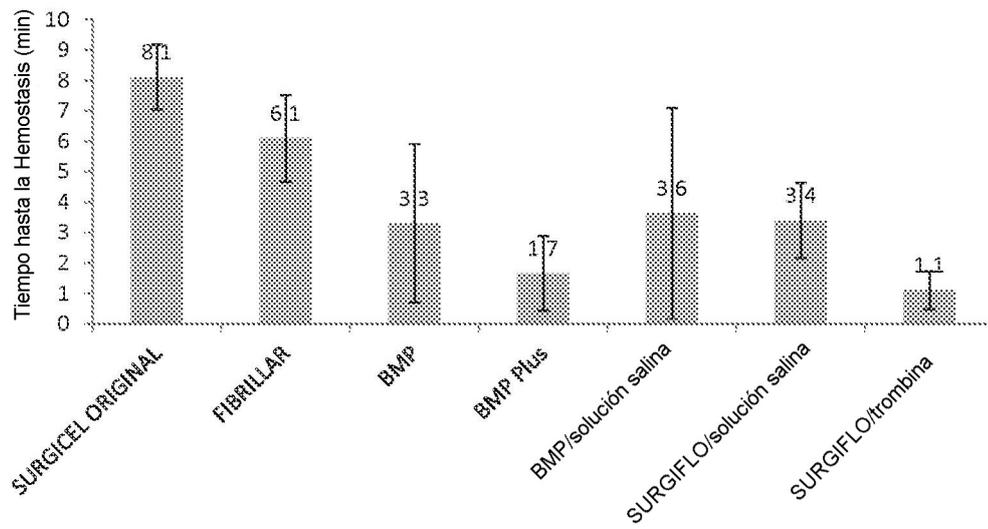


Figura 6

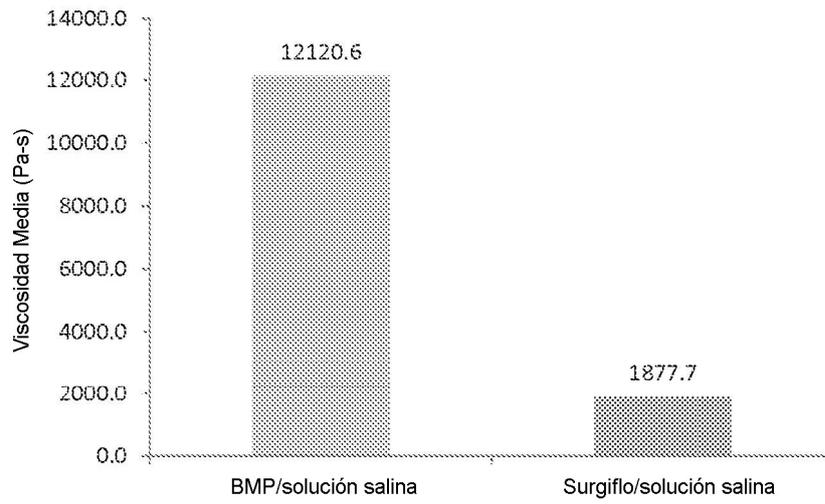


Figura 7

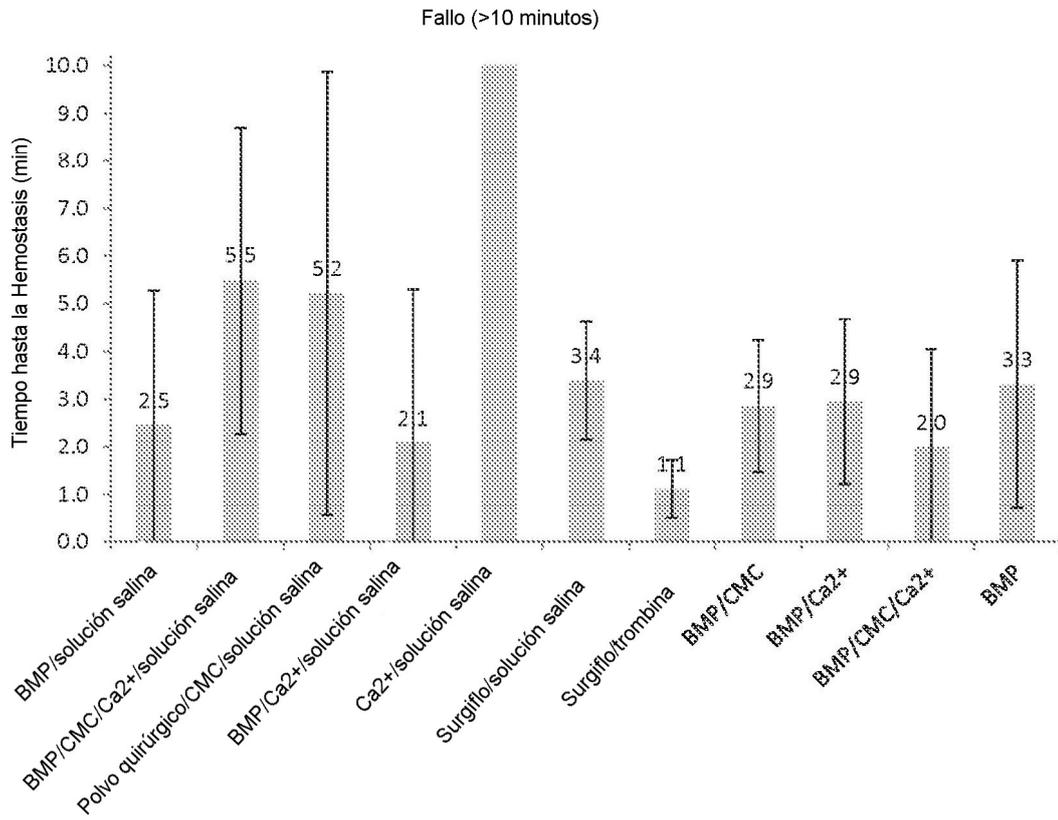


Figura 8

