

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 037**

51 Int. Cl.:

A61L 24/02 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

H01B 1/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/US2012/070045**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12860284 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2793907**

54 Título: **Materiales hemostáticos y dispositivos con particulados galvánicos**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201113333136

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

24.03.2020

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;
SUN, YING;
ZHANG, GUANGHUI y
YANG, CHUNLIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 750 037 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

Materiales hemostáticos y dispositivos con particulados galvánicos

5 Campo de la invención

10 La presente invención se refiere de manera general a agentes y dispositivos para promover la hemostasis y, más particularmente, a materiales de andamiaje, como andamiajes hemostáticos a base de celulosa regenerados oxidados, que tienen particulados galvánicos que mejoran las propiedades hemostáticas de los materiales de andamiaje.

Antecedentes

15 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 disueltos y proteínas. Una proteína particular suspendida en la fase líquida es el fibrinógeno. Cuando se produce un sangrado, el fibrinógeno reacciona con agua y trombina (una enzima) para formar fibrina, que es insoluble en la sangre y se polimeriza para formar coágulos.

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

25 En un esfuerzo por abordar los problemas descritos anteriormente, 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 basados en los materiales anteriores pueden combinarse con factores de coagulación derivados biológicamente, como trombina y fibrinógeno.

30 Se han usado materiales de TAH anteriormente conocidos como gelatina, colágeno, celulosa oxidada y productos biológicos, como trombina, fibrinógeno y otros materiales, pero cada uno de estos materiales tiene limitaciones. Los dispositivos hemostáticos que contienen productos biológicos tienen requisitos de manejo especiales para mantener la actividad biológica. La seguridad también es una preocupación cuando se usan productos biológicos derivados de animales o humanos debido a contaminantes o respuestas inmunológicas adversas. Por ejemplo, un tipo de materiales de coagulación de la sangre del estado de la técnica son proteínas o enzimas derivadas de la sangre, que incluyen el fibrinógeno y/o la trombina, que son caras, necesitan condiciones de almacenamiento especializadas, y requieren una purificación extensa para eliminar la posibilidad de transmisión de infecciones transmitidas por la sangre.

35 Las Solicitudes de Patente de Estados Unidos Publicadas 2011/0060419, 2010/0268335 y 2010/0249927, todas tituladas "MEDICAL DEVICES WITH GALVANIC PARTICULATES", describen dispositivos médicos implantables que tienen particulados galvánicos. Sin embargo, estas referencias no divulgan el uso de particulados galvánicos con andamiajes hemostáticos específicos. La Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada 2004/120993 divulga un vendaje para heridas hemostático que comprende una tela con fibras que comprenden un polisacárido modificado con aldehído como celulosa regenerada o quitosano.

40 Los dispositivos hemostáticos que contienen trombina líquida tienen requisitos de manejo especiales para mantener la actividad biológica de la trombina. Por ejemplo, la trombina líquida requiere refrigeración para mantener la estabilidad de la vida útil. La seguridad también es una preocupación cuando se usa trombina derivada de animales o humanos, ya que existen algunos riesgos de contaminantes o inmunogenicidad. Además, la trombina y el fibrinógeno purificados a partir de plasma humano o animal son muy caros. Por lo tanto, es ventajoso desarrollar nuevos hemostatos que puedan proporcionar un rendimiento hemostático mejorado, preferiblemente materiales que no se derivan de orígenes de sangre animal, pero que tengan un rendimiento comparable, larga vida útil y condiciones ambientales de almacenamiento, y bajo coste. Hay una necesidad de materiales hemostáticos con mayor estabilidad de vida útil, menor riesgo de contaminantes virales y menor inmunogenicidad, bajo coste, y que puedan trabajar en sangre heparinizada o inactivada con plaquetas.

Sumario de la invención

65 En pocas palabras, la presente invención está dirigida a materiales hemostáticos que comprenden particulados galvánicos. Los materiales hemostáticos de la presente invención demuestran un rendimiento

hemostático mejorado con respecto a la ORC y muestran una eficacia hemostática comparable o superior con respecto a la trombina humana mezclada con andamiajes hemostáticos a base de gelatina como SURGIFLO® o productos a base de ORC, celulosa oxidada (OC), o quitosano disponibles comercialmente.

5 Más particularmente, la presente invención está dirigida a un material hemostático, que comprende a) por lo menos un particulado galvánico, más preferiblemente una pluralidad de particulados, cada particulado comprendiendo por lo menos dos metales distintos, y b) un andamiaje hemostático biocompatible a base de polisacáridos en donde dicho andamiaje es una tela en forma tejida o no tejida. Los particulados galvánicos pueden contener cobre y zinc como los materiales distintos. En una realización preferida, la pluralidad de particulados se dispersa dentro y/o sobre una superficie del andamiaje hemostático. El andamiaje puede comprender o consistir esencialmente de celulosa regenerada oxidada o quitosano.

10 En una realización, el dispositivo hemostático contiene 0,01-10 mg de particulado galvánico por gramo del andamiaje.

15 La presente invención también se refiere a un método para elaborar un material hemostático proporcionando por lo menos un particulado galvánico, más preferiblemente una pluralidad de particulados galvánicos, que comprenden partículas hechas de por lo menos dos metales distintos y un andamiaje hemostático en donde dicho andamiaje es una tela en forma tejida o no tejida y distribuyendo dicho particulado galvánico en dicho andamiaje o sobre la superficie de dicho andamiaje.

20 El material hemostático descrito anteriormente puede usarse en un paciente que tiene sangre con función de plaquetas comprometida y/o sangre heparinizada o que contiene de otra manera anticoagulantes o agentes anticoagulantes.

25 Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados,
La Figura 2 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados,
30 La Figura 3 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados.
La Figura 4 muestra imágenes ampliadas de la presente invención.
La Figura 5 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados,
La Figura 6 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados,
La Figura 7 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados,
35 La Figura 8 muestra datos sobre el tiempo hasta la hemostasis para varios sistemas probados.

Descripción detallada de la invención

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, los materiales hemostáticos de la invención comprenden particulados galvánicos que se han combinado con o incorporado en un andamiaje hemostático a base de polisacáridos, como un andamiaje celulósico, preferiblemente andamiaje a base de celulosa oxidada regenerada (ORC). Los materiales hemostáticos de la presente invención demuestran un rendimiento hemostático mejorado en relación con ORC sola y muestran una eficacia hemostática comparable o superior con respecto a la trombina humana mezclada con andamiajes hemostáticos a base de gelatina, como SURGIFLO® o productos de ORC disponibles comercialmente. Ventajosamente, los productos de materiales hemostáticos son seguros y pueden almacenarse a temperatura ambiente sin afectar el rendimiento hemostático. Ventajosamente, los materiales hemostáticos son completamente sintéticos, pueden producirse en grandes cantidades y sin preocuparse de la contaminación sanguínea. El material hemostático también debe ser biocompatible, lo que significa que el material hemostático debe biodegradarse con el tiempo en productos de degradación que pueden ser eliminados de manera natural por un cuerpo de mamífero ya sea por secreción o incorporación al ciclo bioquímico natural.

45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, los materiales hemostáticos de la invención comprenden particulados galvánicos, que se han combinado con o incorporado en un andamiaje hemostático a base de polisacáridos como quitosano, quitina, alginato, alginato oxidado y andamiaje de almidón oxidado, más preferiblemente a base de quitosano. El material hemostático es biocompatible, lo que significa que el material hemostático se biodegrada con el tiempo en productos de degradación que un cuerpo de mamífero puede eliminar de manera natural, ya sea por secreción o incorporación al ciclo bioquímico natural.

50 Además, los materiales hemostáticos tienen una excelente eficacia hemostática, están listos para su uso, sin necesidad de pasos de preparación, pueden almacenarse a temperatura ambiente, y su costo de producción es comparativamente menor.

55 De acuerdo con una realización de la presente invención, los nuevos materiales hemostáticos se forman combinando particulados galvánicos con un andamiaje celulósico, preferiblemente un andamiaje a base de ORC. en donde el andamiaje es una tela en forma tejida o no tejida. Adicionalmente, pueden usarse aglutinantes y aditivos

para formar nuevos materiales hemostáticos de la presente invención.

Particulado Galvánico

5 Los particulados galvánicos útiles en la presente invención incluyen un primer material conductor y un segundo material conductor, en el que tanto el primer material conductor como el segundo material conductor están por lo menos parcialmente expuestos en la superficie del particulado. En una realización, el particulado incluye el primer material conductor y la superficie del particulado está parcialmente recubierta con el segundo material conductor. Se hace referencia a las Solicitudes de Patente de Estados Unidos publicadas 2011/0060419,
10 2010/0268335 y 2010/0249927, todas tituladas "MEDICAL DEVICES WITH GALVANIC PARTICULATES".

15 En una realización, los particulados galvánicos se producen mediante un método de recubrimiento en el que el porcentaje en peso del segundo material conductor es de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20%, en peso, del peso total del particulado, como de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, en peso, del peso total del particulado. En una realización, el espesor del recubrimiento del segundo material conductor puede variar desde un solo átomo hasta cientos de micras. En otra realización más, la superficie de los particulados galvánicos comprende de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 99,99% en peso como de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 99,9% en peso por ciento del segundo material conductor.

20 En una realización, los particulados galvánicos se producen mediante un método sin recubrimiento (por ejemplo, sinterizando, imprimiendo o procesando mecánicamente el primer y el segundo material conductor entre sí para formar el particulado galvánico) en donde el segundo material conductor comprende de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9%, en peso, del peso total del particulado, y otros intervalos, por ejemplo, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, del peso total del particulado.

25 En una realización, los particulados galvánicos son lo suficientemente finas como para que puedan suspenderse en las composiciones durante el almacenamiento. En una realización adicional, están en formas aplanadas y/o alargadas. Las ventajas de las formas aplanadas y alargadas de los particulados galvánicos incluyen una densidad aparente más baja y, por lo tanto, una mejor capacidad de flotación/suspensión, así como una mejor cobertura sobre el tejido biológico, lo que lleva a un intervalo más amplio y/o más profundo del paso de la corriente galvánica a través del tejido biológico (por ejemplo, la piel o la membrana mucosa). En una realización, la dimensión más larga de los particulados galvánicos es por lo menos dos veces (por ejemplo, por lo menos cinco veces) la dimensión más corta de tales particulados. En otra realización, la forma del particulado galvánico es una escama delgada, siendo su espesor (eje Z) significativamente más pequeño que el de las otras dos dimensiones (dimensiones X e Y), por ejemplo, siendo su espesor de aproximadamente 0,5 a 1,5 micrómetros y sus otras dos dimensiones variando de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros.

35 Los particulados galvánicos pueden tener cualquier forma, incluyendo pero no limitado a, partículas esféricas o no esféricas o formas alargadas o aplanadas (por ejemplo, cilíndricas, fibras o escamas). En una realización, el tamaño de partícula medio de los particulados galvánicos es de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 500 micrómetros, como de aproximadamente 100 nanómetros a aproximadamente 100 micrómetros. Lo que se entiende por tamaño de partícula es la dimensión máxima en por lo menos una dirección.

40 Ejemplos de combinaciones de primeros materiales conductores/segundos materiales conductores son metales elementales que incluyen (con un signo "/" que representa una forma oxidada pero esencialmente no soluble del metal), pero no están limitados a, zinc-cobre, zinc-cobre/haluro de cobre, zinc-cobre/óxido de cobre, magnesio-cobre, magnesio-cobre/haluro de cobre, zinc-plata, zinc-plata/óxido de plata, zinc-plata/haluro de plata, zinc-plata/cloruro de plata, zinc-plata/bromuro de plata, zinc-plata/yoduro de plata, zinc-plata/fluoruro de plata, zinc-oro, zinc-carbono, magnesio-oro, magnesio-plata, magnesio-plata/óxido de plata, magnesio-plata/haluro de plata,
50 magnesio-plata/cloruro de plata, magnesio-plata/bromuro de plata, magnesio-plata/yoduro de plata, magnesio-plata/fluoruro de plata, magnesio-carbono, aluminio-cobre, aluminio-oro, aluminio-plata, aluminio-plata/óxido de plata, aluminio-plata/haluro de plata, aluminio-plata/cloruro de plata, aluminio-plata/bromuro de plata, aluminio-plata/yoduro de plata, aluminio-plata/fluoruro de plata, aluminio-carbono, cobre-plata/haluro de plata, cobre-plata/cloruro de plata, cobre-plata/bromuro de plata, cobre-plata/yoduro de plata, cobre-plata/fluoruro de plata, hierro-cobre, hierro-cobre/óxido de cobre, cobre-carbono hierro-cobre/haluro de cobre, hierro-plata, hierro-plata/óxido de plata, hierro-plata/haluro de plata, hierro-plata/cloruro de plata, hierro-plata/bromuro de plata, hierro-plata/yoduro de plata, hierro-plata/fluoruro de plata, hierro-oro, hierro-carbono conductor, zinc-carbono conductor, cobre-carbono conductor, magnesio-carbono conductor y aluminio-carbono.

60 El primer material conductor o el segundo material conductor también pueden ser aleaciones, particularmente el primer material conductor. Ejemplos no limitativos de las aleaciones incluyen aleaciones de zinc, hierro, aluminio, magnesio, cobre y manganeso como primer material conductor y aleaciones de plata, cobre, acero inoxidable y oro como segundo material conductor.

65 En una realización, el particulado, hecho del primer material conductor, está parcialmente recubierto con

varios materiales conductores, como con un segundo y tercer materiales conductores. En una realización adicional, el particulado comprende por lo menos el 95 por ciento en peso del primer material conductor, el segundo material conductor y el tercer material conductor. En una realización, el primer material conductor es zinc, el segundo material conductor es cobre y el tercer material conductor es plata. El potencial de electrodo estándar es el potencial de un electrodo compuesto de una sustancia en su estado estándar, en equilibrio con iones en sus estados estándar en comparación con un electrodo de hidrógeno. En una realización, la diferencia de los potenciales de electrodo estándar (o simplemente, potencial estándar) del primer material conductor y el segundo material conductor es de por lo menos aproximadamente 0,1 voltios, como por lo menos 0,2 voltios. En una realización, los materiales que componen la pareja galvánica tienen una diferencia de potencial estándar igual o inferior a aproximadamente 3 voltios. Por ejemplo, para una pareja galvánica compuesta de zinc y cobre metálicos, el potencial estándar del zinc es de $-0,763\text{V}$ (Zn/Zn^{2+}), y el potencial estándar del cobre es de $+0,337$ (Cu/Cu^{2+}), la diferencia del potencial estándar es, por lo tanto, $1,100\text{V}$ para la pareja galvánica de zinc-cobre. De manera similar, para la pareja galvánica de magnesio-cobre, el potencial estándar de magnesio (Mg/Mg^{2+}) es de $-2,363\text{V}$, y la diferencia del potencial estándar es, por lo tanto, de $2,700\text{V}$. Ejemplos adicionales de valores potenciales estándar de algunos materiales adecuados para parejas galvánicas son: Ag/Ag^+ : $+0,799\text{V}$, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{Cl}^-$: $0,222\text{V}$ y $\text{Pt}/\text{H}_2/\text{H}^+$: $0,000\text{V}$. El Pt también puede reemplazarse con carbono u otro material conductor. En general, el voltaje entre los materiales conductores será suficiente para proporcionar efectivamente un efecto terapéutico deseado.

En una realización, los electrodos conductores se combinan (por ejemplo, el segundo electrodo conductor se deposita en el primer electrodo conductor) mediante un proceso químico, electroquímico, físico o mecánico convencional (como depósito sin electrodos, galvanoplastia eléctrica, depósito de vapor al vacío, pulverización de arco, etc. sinterización, compactación, prensado, extrusión, impresión y granulación) de tinta metálica conductora (por ejemplo, con aglutinantes poliméricos) y otros métodos conocidos de recubrimiento de metal y procesamiento de polvo comúnmente usados en metalurgia de polvos, electrónica y procesos de fabricación de dispositivos médicos. En otra realización, todos los electrodos conductores se fabrican mediante procesos de reducción química convencionales (por ejemplo, depósito sin electrodos), secuencial o simultáneamente, en presencia de agentes reductores. Los ejemplos de agentes reductores incluyen agentes reductores que contienen fósforo (por ejemplo, un hidrofosfito como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.167.416 y 5.304.403), agentes reductores que contienen boro, y agentes reductores que contienen aldehído o cetona como el tetrahidroborato de sodio (NaBH_4) (por ejemplo, como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos publicada N° 2005/0175649).

En una realización, el segundo electrodo conductor se deposita o recubre sobre el primer electrodo conductor mediante depósito físico como recubrimiento por pulverización, recubrimiento por plasma, recubrimiento de tinta conductora, serigrafía, recubrimiento por inmersión, unión de metales, bombardeando particulados a presión alta-temperatura alta, procesamiento de lecho fluido o depósito al vacío.

En una realización, el método de recubrimiento se basa en una reacción química de desplazamiento, concretamente, poner en contacto un particulado del primer material conductor (por ejemplo, partícula de zinc metálica) con una solución que contiene una sal disuelta del segundo material conductor (por ejemplo, acetato de cobre, lactato de cobre, gluconato de cobre o nitrato de plata). En una realización adicional, el método incluye el paso de fluir la solución sobre el particulado del primer material conductor (por ejemplo, polvo de zinc) o a través del polvo comprimido del primer material conductor. En una realización, la solución de sal es una solución acuosa. En otra realización, la solución contiene un solvente orgánico, como un alcohol, un glicol, glicerina u otro solvente usado comúnmente en la producción farmacéutica para regular la velocidad de depósito del segundo material conductor sobre las superficies de los primeros particulados, contralando por lo tanto la actividad de los particulados galvánicos producidos.

En otra realización, los particulados galvánicos de la presente invención también pueden recubrirse con otros materiales para proteger los materiales galvánicos de la degradación durante el almacenamiento (por ejemplo, degradación por oxidación del oxígeno y la humedad), o para modular las reacciones electroquímicas y controlar la corriente eléctrica generada cuando está en uso. Los materiales de recubrimiento ejemplares sobre los materiales galvánicos son polímeros inorgánicos u orgánicos, polímeros naturales o sintéticos, polímeros biodegradables o bioabsorbibles, sílice, cerámica, diversos óxidos metálicos (por ejemplo, óxido de zinc, aluminio, magnesio o titanio) y otros sales inorgánicas de baja solubilidad (por ejemplo, fosfato de zinc). Los métodos de recubrimiento son conocidos en la técnica del procesamiento de polvos metálicos y la producción de pigmentos metálicos, como los descritos por las Patentes de Estados Unidos N° 5.964.936, 5.993.526, 7.172.812; Publicaciones de Patente de Estados Unidos publicadas N° 2006/0042509A1 y 2007/0172438.

En una realización, los particulados galvánicos se almacenan en un ambiente seco. Los particulados galvánicos se activan por la humedad para proporcionar una batería galvánica. Se prefiere que se mantengan en un ambiente libre de humedad para evitar la activación prematura de las partículas. En otra realización, los particulados galvánicos se almacenan en un vehículo no conductor, como un solvente anhidro o una mezcla de solventes, que incluye, pero no está limitado a, polietilenglicol (PEG), glicerina y propilenglicol.

Celulosa Regenerada Oxidada (ORC)

La ORC es un material hemostático absorbible conocido por los expertos en la materia. Se conocen una serie de métodos para formar varios tipos de hemostatos a base de materiales de celulosa oxidada en polvo, tejido, no tejido, de punto y otras formas y combinaciones de los mismos. Los apósitos para heridas hemostáticos utilizados actualmente incluyen telas de punto o no tejidas que comprenden celulosa regenerada oxidada (ORC), que es celulosa oxidada con una homogeneidad de la fibra de celulosa aumentada. Los ejemplos de tales apósitos para heridas hemostáticos disponibles comercialmente incluyen hemostato reabsorbible Surgicel®; hemostato reabsorbible Surgicel Nu-Knit®; y hemostato reabsorbible Surgicel® Fibrillar; todos disponible de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, NJ, una compañía de Johnson & Johnson.

Métodos para incorporar particulados galvánicos en o sobre andamijajes hemostáticos

De acuerdo con una realización de la presente invención, se forma un material hemostático para su uso de acuerdo con la invención combinando particulados galvánicos del Ejemplo 1 con celulosa regenerada oxidada en polvo (ORC) y medios acuosos como solución salina normal, seguido de una mezcla exhaustiva, para formar una pasta semilíquida inmediatamente antes de la aplicación en el sitio de la herida para detener el sangrado.

En una realización, los polvos secos de ORC y particulados galvánicos pueden pre-mezclarse y almacenarse en un ambiente libre de humedad, y luego mezclarse con medios acuosos inmediatamente antes de la aplicación en el sitio de la herida para detener el sangrado. En otra realización, los polvos secos de ORC y los particulados galvánicos se almacenan por separado y se mezclan luego con medios acuosos inmediatamente antes de la aplicación en el sitio de una herida para detener el sangrado, el mezclado realizándose o añadiendo simultáneamente polvos secos de ORC y particulados galvánicos al medio acuoso o añadiendo secuencialmente polvos secos de ORC y particulados galvánicos a medio acuoso en cualquier orden.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un material hemostático para su uso de acuerdo con la invención se forma combinando partículas galvánicas con celulosa regenerada oxidada en polvo (ORC) seguido de una mezcla exhaustiva, para formar un material hemostático en polvo seco para su posterior aplicación a un sitio de herida en forma de polvo seco para detener el sangrado.

De acuerdo con otra realización más de la presente invención, se forma un material hemostático depositando partículas galvánicas sobre tela tejida o no tejida a base de ORC, opcionalmente con la adición de un aglutinante como polietilenglicol (PEG). La solución aglutinante se preparó con PEG [mw: 3350 Daltons]/PEG [mw: 8000 Daltons]/diclorometano (DCM), a una proporción de 1 g: 1 g: 100 ml (p/p/v). Se mezclaron 100 mg de particulados galvánicos con 3 ml de la solución aglutinante. Preferiblemente, se usa un medio anhidro, como un solvente orgánico o un alcohol, para preparar la solución aglutinante. La solución de particulados galvánicos/aglutinante se pulverizó sobre una tela hemostática reabsorbible Surgicel Nu-Knit® de 3 "x3" previamente recortada (ETHICON, Inc., N° de Lote 3418584; Exp.: 2014-12). La Surgicel Nu-Knit® recubierta con particulados galvánicos se dejó secar al aire en una campana laminar durante 3 horas seguido por un secado al vacío durante 3 días.

En una realización de la invención, el material hemostático para uso de acuerdo con la invención es una pasta sustancialmente homogénea preparada mezclando los particulados galvánicos y los polvos de ORC con el líquido para formar una pasta uniforme, que también puede incluir cantidades eficaces de otros aditivos disueltos en la misma. La mezcla puede lograr mediante extrusión o mezclando en un espacio confinado bajo condiciones eficaces para proporcionar una dispersión uniforme de las partículas sólidas en la fase líquida. Alternativamente, se puede utilizar un mezclador, por ejemplo un mezclador planetario doble, para elaborar el material hemostático para uso de acuerdo con la presente invención.

Alternativamente, la mezcla puede lograrse en una jeringuilla de múltiples cámaras o utilizando dos jeringuillas interconectadas por un luer y moviendo la mezcla de atrás a delante de una jeringuilla a otra inmediatamente antes de la aplicación al sitio de la herida. El líquido como solución salina normal o agua purificada y los particulados galvánicos y el polvo de ORC se añaden a la cámara de mezcla. El líquido puede incluir cantidades eficaces de aditivos disueltos en el mismo antes de la adición de partículas a la solución. Por ejemplo, puede prepararse una solución salina que contiene opcionalmente glicerol y cloruro de benzalconio y luego añadirse a la cámara de mezcla. Las partículas sólidas o los polvos se pueden añadir al mezclador de una vez o a lo largo del tiempo con un mezclado continuo hasta que se hayan añadido todos los ingredientes. El mezclado continua hasta el momento en que se forma una composición sustancialmente homogénea que contiene las partículas sólidas dispersadas uniformemente por toda la fase líquida continua.

Dispositivos hemostáticos

Los dispositivos médicos en los que se pueden utilizar los materiales y composiciones hemostáticos de la presente invención incluyen cualquier dispositivo que se esté usando actualmente para aplicar una pasta o lechada o polvo o hemostato a base de tela hemostáticos fluidos o inyectables a un sitio o herida, que requiere hemostasis.

Los ejemplos de dispositivos o aplicadores incluyen jeringuillas como jeringuillas Becton Dickinson o Monoject luer. Otros dispositivos se divulgan con detalle en la Patente de Estados Unidos N° 6.045.570.

5 Esterilización

Los materiales hemostáticos preparados como se ha descrito anteriormente pueden esterilizarse. En algunas realizaciones, las composiciones se transfieren a un dispositivo médico como se ha descrito anteriormente y el dispositivo que contiene la composición hemostática se esteriliza, preferiblemente mediante radiación ionizante o mediante otras técnicas conocidas o combinaciones de las mismas, incluyendo esterilización por calor, esterilización con EtO, etc. Más preferiblemente, esterilización es por radiación gamma como se ejemplifica en la presente.

Los materiales hemostáticos de la presente invención incluyen materiales hemostáticos descritos en la presente que son estériles, ya que han sido irradiados con un nivel de, por ejemplo, radiación ionizante. Dicha radiación puede incluir haz de rayos e o radiación gamma. El nivel de radiación y las condiciones de esterilización, incluyendo el tiempo en que se irradian los materiales hemostáticos, son los que proporcionan materiales hemostáticos estériles, como se define en la presente. Una vez que tenga el beneficio de esta divulgación, un experto en la técnica podrá determinar fácilmente el nivel de radiación necesario para proporcionar materiales hemostáticos estériles.

20 Componentes adicionales

Los materiales hemostáticos pueden comprender además cantidades eficaces de uno o más aditivos o compuestos que incluyen, pero no están limitados a, agentes antimicrobianos, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humectantes, lubricantes, espesantes, diluyentes, estabilizadores de radiación, por ejemplo, eliminadores de radicales, plastificantes y estabilizadores. Por ejemplo, puede añadirse glicerol para mejorar la capacidad de extrusión o la capacidad de inyección de los materiales hemostáticos para su uso de acuerdo con la invención. Cuando se utiliza, el glicerol puede estar presente en los materiales hemostáticos para su uso de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% en peso, en base al peso de la fase líquida. Preferiblemente, los materiales hemostáticos para el uso pueden comprender de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso de glicerol, en base al peso de la fase líquida. Los materiales hemostáticos para el uso pueden comprender de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de glicerol, en base al peso de la fase líquida.

Además, pueden usarse aminas cuaternarias para proporcionar propiedades mejoradas a las composiciones. Por ejemplo, pueden usarse cloruro de benzalconio, POLYBRENE™ u ONAMER M™ a niveles de hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso, en base al peso de la fase líquida. Preferiblemente, el cloruro de benzalconio se usa a niveles de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,01% en peso, en base al peso de la fase líquida. Más preferiblemente, los materiales hemostáticos para el uso pueden comprender de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,006% en peso de cloruro de benzalconio, en base al peso de la fase líquida. Se cree que las aminas cuaternarias pueden cumplir múltiples funciones, actuando como un agente antimicrobiano, un agente espumante, un eliminador de radicales y como un neutralizador de heparina.

Los materiales hemostáticos pueden contener además cantidades eficaces de uno o más aditivos o compuestos seleccionados del grupo que consiste de agentes antimicrobianos, surfactantes, antioxidantes, humectantes, agentes humectantes, lubricantes, espesantes, diluyentes, estabilizadores de radiación, por ejemplo, eliminadores de radicales, plastificantes y estabilizantes, más particularmente incluyendo una cantidad que mejora la extrusión de glicerol, y preferiblemente en donde el glicerol está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% en peso, en base al peso de la fase líquida de los materiales hemostáticos totales para el uso.

Los materiales hemostáticos pueden comprender además neutralizadores de heparina, procoagulantes o agentes hemostáticos adicionales como trombina, fibrinógeno, fibrina, Factor Xa o Factor VIIa. Por "cantidad eficaz" se entiende la cantidad necesaria para proporcionar a las composiciones aquellas propiedades por las cuales se está añadiendo el aditivo. La cantidad eficaz también está limitada por la cantidad máxima que puede añadirse sin provocar efectos biológicos perjudiciales.

Ejemplo 1- Preparación de particulados galvánicos basada en la química de desplazamiento

En medio acuoso: se prepararon 0,75% de particulados galvánicos de zinc elemental recubiertos con cobre elemental mediante recubrimiento electrolítico de cobre sobre polvo de zinc de acuerdo con el procedimiento siguiente:

- 1) Pesar 22 g de acetato de cobre (II) en 850 ml de agua desionizada en un recipiente de 1 litro y agitar hasta que se disuelva completamente.

2) Pesar 930 g de polvo de zinc elemental (tamaño mediano: 7-12 micras) en un vaso de precipitados de 8 litros que contiene 2790 ml de agua desionizada. Mezclar a 650 RPM o una velocidad mayor para lograr una suspensión o lechada de polvo de zinc.

5 3) Bajo mezclado continuo, añadir la solución de acetato de cobre del Paso 1 lentamente a la suspensión de zinc en polvo. Continuar mezclando durante 10 minutos.

10 4) Cargar la lechada de zinc-cobre en un secador de filtro Mini-Nutsche - Bench Top (Pope Scientific Inc., Saukville, Wisconsin, USA, equipado con filtro de 1 micra

5) Presurizar el secador de filtro con nitrógeno del aire (hasta aproximadamente 50 psi) para eliminar el agua

6) Añadir 1l de etanol al 100% para lavar los particulados galvánicos filtrados con agitación

15 7) Eliminar el etanol con nitrógeno en aire presurizado

8) Repetir el proceso de lavado con etanol de los pasos 6 y 7

20 9) Repetir los pasos 6 y 7 con 2l de etanol al 100% dos veces

10) Secar los particulados galvánicos filtradas con vacío (aprox. 21Hg) durante 4 horas con aumento progresivo de la temperatura hasta 65° C con agitación periódica.

25 11) Eliminar los agregados de partículas de un tamaño superior a 200 micras tamizando para obtener un 0,75% de particulado galvánico de zinc elemental recubierto de cobre elemental

EJEMPLO 2. Particulados galvánicos y pasta hemostática de ORC frente a controles

30 En referencia ahora a la Figura 1, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en minutos para varios sistemas probados, incluyendo el material hemostático que contiene ORC, particulados galvánicos y varios controles, con típicamente tres experimentos realizados con cada material hemostático. Las barras de error indican las desviaciones estándar.

35 En este y en los siguientes gráficos, la designación "Polvo e" se usa para referirse a los particulados galvánicos. En el gráfico, la designación de pasta de gelatina/solución de particulados galvánicos al 0,001% se corresponde a un material hemostático que contiene matriz hemostática SURGIFLO® mezclada con 2 ml de solución de particulados galvánicos al 0,001%. La solución de particulados galvánicos al 0,001% es una suspensión de particulados galvánicos al 0,001% (en peso) en solución salina normal. Una de las 3 pruebas con este material fallo completamente en alcanzar la hemostasis.

40 En el gráfico, la designación de pasta de gelatina/2ml de solución salina se corresponde a un material hemostático que contiene matriz hemostática SURGIFLO® mezclada con 2 ml de solución salina.

45 En el gráfico, la designación de pasta de gelatina/EVITHROM® corresponde a un material hemostático que contiene una matriz hemostática SURGIFLO® mezclada con 2 ml de una solución de trombina EVITHROM® (800~1200 UI/ml). La EVITHROM® está disponible de Ethicon, Inc. y contiene trombina tópica (humana), 800~1200 UI/ml. La solución EVITHROM® que contiene principalmente trombina humana (la composición completa de Evithrom® contiene trombina humana (800-1200 UI/ml), cloruro de calcio, albúmina humana, manitol, acetato de sodio y agua para inyección).

50 En el gráfico, la designación de polvo de ORC/2 ml de solución de particulados galvánicos al 0,001% corresponde a un material hemostático que contiene polvo de ORC mezclado con 2 ml de suspensión de particulados galvánicos al 0,001% (en peso) en solución salina normal.

55 En el gráfico, la designación de polvo de ORC/2 ml de solución salina corresponde a un material hemostático que contiene polvo de ORC en una cantidad de 0,983 g mezclado con 2 ml de solución salina normal.

60 Para probar la preparación del artículo, los materiales de andamiaje correspondientes se mezclaron exhaustivamente con las soluciones o suspensiones que opcionalmente contienen particulados galvánicos en concentraciones específicas. El procedimiento de mezcla usado fue el siguiente: 1. Extraer 2 ml de solución salina normal en una primera jeringuilla vacía con un conector; 2. Pre-llenar el polvo de ORC en una segunda jeringuilla vacía con un conector correspondiente; 3. Mezclar los 2 componentes conectando la primera y la segunda jeringuillas; 4. Continuar mezclando los componentes empujando el material combinado hacia adelante y hacia atrás hasta que la consistencia es uniforme, y aplicar sobre la herida.

65

Las suspensiones de particulados galvánicos en solución salina normal se prepararon inmediatamente antes de aplicarse a la herida como sigue. Los particulados galvánicos secas se prellenaron en una jeringuilla macho vacía, y luego se mezclaron con solución salina normal prellenada en una jeringuilla hembra vacía. La pasta se aplicó inmediatamente a la herida extrayendo la pasta directamente sobre una herida con una jeringuilla de seis (6) ml en la cantidad de un (1 ml).

El estudio de actividad hemostática *in vivo* se realizó usando el modelo de punción de biopsia de bazo porcino, con la abertura de la herida perforada de seis (6) mm de ancho x tres (3) mm de profundidad hecha en el bazo y el artículo de prueba aplicado a un sitio de la herida recién creado seguido de una presión digital oclusiva (taponamiento). Inicialmente se aplicó presión durante treinta (30) segundos y se cronometró usando un temporizador electrónico. Después de los períodos de 30 segundos, un taponamiento, se interrumpió la presión digital; la almohadilla de gasa del artículo se retiró inmediatamente. Se realizó un período de evaluación de hemostasis de 30 segundos. Si no se observó sangrado de flujo libre en el plazo de 30 segundos, se anotó el tiempo hasta la hemostasis, en un formato de minutos segundos, y se concluyó la prueba para ese artículo. Si se observó sangrado de flujo libre, se volvieron a aplicar presión y la gasa durante 30 segundos adicionales de taponamiento y períodos de observación hasta que se logró la hemostasis o hasta que el período de prueba alcanzó los diez minutos. La hemostasis se determinó por el cese del sangrado de flujo libre en menos de diez minutos. Se usó una almohadilla de gasa como control negativo.

La actividad hemostática se probó usando un modelo de punción de biopsia de bazo porcino *in vivo* [6 mm de ancho x 3 mm de profundidad], tiempo de taponamiento inicial: 30 segundos; tiempo de observación: 30 s; N = 3.

El análisis de los datos presentados en la Figura 1 indica que en el modelo de punción de biopsia de bazo porcino, los materiales hemostáticos de gelatina con solución salina y gelatina con particulados galvánicos dieron como resultado tiempos medios hasta la hemostasis de más de 4,5 minutos. El hemostato a base de polvo de ORC dio como resultado un tiempo medio hasta la hemostasis de más de 5 minutos.

El material hemostático a base de gelatina mezclado con trombina, como se esperaba, proporcionó el tiempo medio más rápido hasta la hemostasis de 2,5 minutos. Sorprendente e inesperadamente, el nuevo material hemostático de la presente invención, a base de polvo de ORC con particulados galvánicos, dio como resultado un tiempo medio hasta la hemostasis de solo 1,5 minutos.

Los datos presentados en la Figura 1 indican un fuerte efecto hemostático sinérgico del material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos.

EJEMPLO 3. Particulados galvánicos y pasta hemostática de ORC frente a controles

En referencia ahora a la Figura 2, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en segundos para varios sistemas probados, incluido el material hemostático que contiene ORC, particulados galvánicos, y varios controles, con típicamente tres experimentos realizados con cada material hemostático. Los artículos de prueba se prepararon de manera similar a los métodos descritos anteriormente. Las barras de error indican las desviaciones estándar. La actividad hemostática se probó usando un modelo de punción de biopsia de bazo porcino *in vivo* como se ha descrito anteriormente, [6 mm de ancho x 3 mm de profundidad], tiempo de taponamiento inicial: 30 segundos; tiempo de observación: 30 s; N = 3.

En el gráfico, la designación de SURGIFLO®/solución salina corresponde a un material hemostático a base de gelatina que contiene matriz hemostática SURGIFLO® mezclada con 2 ml de solución salina normal. En el gráfico, la designación de SURGIFLO®/EVITHROM® corresponde a un material hemostático a base de gelatina que contiene una matriz hemostática SURGIFLO® mezclada con 2 ml de una solución de trombina EVITHROM® (800~1200 UI/ml).

En el gráfico, la designación de ORC/2 ml de particulados galvánicos (0,001%, 0,01 mg/ml) corresponde a un material hemostático que contiene polvo de ORC mezclado con 2 ml de suspensión de particulados galvánicos en solución salina normal que contiene 0,01 mg/ml de particulados galvánicos. La concentración resultante de particulados galvánicos en el material hemostático es del 0.00067% (0.0067 mg/ml).

En el gráfico, la designación de SURGIFLO®/2 ml de particulados galvánicos (0,001%, 0,01 mg/ml) corresponde a un material hemostático que contiene matriz hemostática SURGIFLO® mezclado con 2 ml de suspensión de particulados galvánicos en solución salina normal que contiene 0,01 mg/ml de particulados galvánicos. La concentración resultante de particulados galvánicos en el material hemostático es del 0,00025% (0.0025 mg/ml).

El análisis de los datos presentados en la Figura 2 indica que el nuevo material hemostático de la presente invención, a base de polvo de ORC con particulados galvánicos, mostró un tiempo medio hasta la hemostasis de solo 50 segundos. El material hemostático a base de ORC con particulados galvánicos mostró un tiempo más rápido

hasta la hemostasis frente a SURGIFLO®; SURGIFLO® con trombina; y SURGIFLO® con particulados galvánicos.

Los datos presentados en la Figura 2 indican un fuerte efecto hemostático sinérgico del material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos.

5 Ejemplo 4. Concentraciones variables de particulados galvánicos más pasta hemostática de ORC frente a controles

10 En referencia ahora a la Figura 3, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en segundos para dos grupos de materiales hemostáticos, específicamente materiales hemostáticos a base de andamiajes de gelatina (a base de SURGIFLO®) y materiales hemostáticos a base de andamiajes de ORC, con típicamente ocho experimentos realizados con cada material hemostático. Los artículos de prueba se prepararon de manera similar a los métodos descritos anteriormente. Las barras de error indican las desviaciones estándar. La actividad hemostática se probó usando un modelo de punción de biopsia de bazo porcino in vivo como se ha descrito anteriormente, [6 mm de ancho x 3 mm de profundidad], tiempo de taponamiento inicial: 30 segundos; tiempo de observación: 30 s; N = 8.

15 En el gráfico, las dos primeras barras ilustran los resultados experimentales de control obtenidos con gelatina (SURGIFLO®/solución salina) y con gelatina mezclada con trombina (SURGIFLO®/EVITHROM®). También se presentan datos obtenidos con un andamiaje de gelatina mezclado con particulados galvánicos, designado como hemostatos a base de SURGIFLO® con cinco concentraciones diferentes de particulados galvánicos. Las concentraciones finales de particulados galvánicos en la matriz variaron del 0,0001% (0,001 mg/ml) al 1% (10 mg/ml).

20 En el lado derecho del gráfico, se presentan los datos experimentales que ilustran los resultados obtenidos con materiales hemostáticos a base de ORC, incluyendo el control que comprende la mezcla de ORC/solución salina, y el polvo de ORC mezclado con particulados galvánicos, con cinco concentraciones diferentes de particulados galvánicos. Las concentraciones finales de particulados galvánicos en la matriz variaron del 0,0001% (0,001 mg/ml) al 1% (10 mg/ml).

25 El análisis de los datos presentados en la Figura 3 indica que todos los materiales hemostáticos a base de SURGIFLO®, con la excepción de SURGIFLO® mezclado con la trombina, mostraron tiempos medios hasta la hemostasis de 250 segundos o más. De manera similar, la mezcla de polvo de ORC/solución salina mostró un tiempo medio hasta la hemostasis de 275 segundos.

30 Por el contrario, todos los materiales hemostáticos a base de polvo de ORC mezclado con particulados galvánicos, en todas las concentraciones de particulados galvánicos, mostraron tiempos medios más cortos hasta la hemostasis, que variaban de 56 a 174 segundos. Estos tiempos medios hasta la hemostasis son generalmente comparables a los resultados obtenidos con SURGIFLO® mezclado con trombina, y a una concentración final de (0,001%, 0,01 mg/ml) de particulados galvánicos en la matriz, el tiempo medio hasta la hemostasis de 56 segundos fue más de dos veces más rápido frente al tiempo medio hasta la hemostasis para hemostatos que contienen trombina.

35 Los datos presentados en la Figura 3 indican un fuerte efecto hemostático sinérgico del material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos.

40 Ejemplo 5. Tela de ORC recubierta con particulados galvánicos frente a controles

45 En referencia ahora a la Figura 4, se presentan micrográficas de tela de ORC recubierta con particulados galvánicos NU-KNIT, la Fig. 4a representando la imagen del microscopio óptico; la Fig. 4b representando la imagen SEM con un aumento de 50X; y la Fig. 4c representando la imagen SEM con un aumento de 150X. El particulado galvánico es visible sobre la superficie de la tela Nu-knit.

50 En referencia ahora a la Figura 5, se presentan los datos sobre el tiempo medio para la hemostasis en segundos para la tela Nu-Knit recubierta con las partículas galvánicas (1 mg/cm²) con la adición de un aglutinante; la tela Nu-Knit recubierta solo con el aglutinante, y la tela Nu-Knit sin tratar y sin adulterar.

55 La solución aglutinante se preparó con PEG [mw: 3350 Daltons]/PEG [mw: 8000 Daltons]/diclorometano (DCM), con una proporción de 1 g: 1 g: 100 ml (p/p/v). Los particulados galvánicos se mezclaron exhaustivamente con la solución aglutinante en una proporción de 0,1 g/3 ml. La solución de particulado galvánico/aglutinante se pulverizó sobre una tela hemostática reabsorbible Surgicel Nu-Knit® de 3"x3" pre-recortada (ETHICON, Inc., N° de Lote 3418584; Exp.: 2014-12). La Surgicel Nu-Knit® recubierta con particulado galvánico se dejó secar al aire en una campana laminar durante 3 horas, seguido de un secado al vacío durante 3 días.

60 La actividad hemostática se probó usando un modelo de hemostasis por incisión aguda del bazo porcino. En el modelo de bazo de incisión lineal, se hicieron incisiones de 15 mm de largo x 3 mm de profundidad en el bazo

y se aplicaron los artículos de prueba a un sitio de herida recién creado seguido por una presión digital oclusiva (taponamiento). La presión se aplicó inicialmente durante un minuto y se cronometró usando un temporizador electrónico. Después del taponamiento inicial de un minuto, se interrumpió la presión digital; la almohadilla de gasa del artículo se retiró inmediatamente. Se realizó un período de evaluación de la hemostasis de 30 segundos. Si no se observó sangrado de flujo libre en el plazo de 30 segundos, se anotó el tiempo hasta la hemostasis y se concluyó la prueba para ese artículo. Si se observó sangrado de flujo libre, se volvieron a aplicar la presión y la gasa durante 30 segundos adicionales de taponamiento y períodos de observación hasta que se logró la hemostasis o hasta que el período de prueba alcanzó los diez minutos. A los diez minutos, se interrumpió la prueba como un fallo completo y se registró como ">10:00" (más de diez minutos) en los datos sin procesar. La hemostasis se determinó por el cese del sangrado de flujo libre en menos de diez minutos.

Los datos presentados en la Figura 5 se recogieron usando el modelo de incisión lineal de bazo porcino *in vivo* como se ha descrito anteriormente; tiempo de taponamiento: 30 segundos; tiempo de observación: 30 segundos, N=10, con tamaño de la muestra de tela: 1.5" x 1". Las barras de error indican las desviaciones estándar.

El análisis de los datos presentados en la Figura 5 indica que la tela Nu-Knit a base de ORC recubierta con los particulados galvánicos con la adición del aglutinante mostró un tiempo medio mucho más corto para lograr la hemostasis frente a la tela Nu-Knit recubierta solo con el aglutinante y la tela Nu-Knit sin adulterar. Los datos presentados en la Figura 5 indican un fuerte efecto hemostático sinérgico del material hemostático a base de ORC combinada con particulados galvánicos.

EJEMPLO 6. Tela de ORC recubierta con particulado galvánico a alta concentración frente a controles

En referencia ahora a la Figura 6, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en segundos para la tela Nu-Knit recubierta con una alta concentración de particulados galvánicos (4,8 mg/cm²) con la adición del mismo aglutinante a base de PEG como se ha explicado anteriormente; tela Nu-Knit recubierta solo con el aglutinante y tela Nu-Knit sin adulterar. Las muestras se prepararon como se describe en el Ejemplo 5 anterior, con la misma concentración de particulados galvánicos (0,1 g/3 ml) en la misma concentración del aglutinante mencionado anteriormente. El proceso de recubrimiento se repitió 5 veces, por separado.

La actividad hemostática se probó usando un modelo de nefrectomía parcial porcina *in vivo*, haciendo incisiones de aproximadamente 2,5 ± 1 cm de diámetro por 1 ± 0,5 cm de profundidad en el riñón y los artículos de prueba se aplicaron a un sitio de herida recién creado seguido de una presión digital oclusiva (taponamiento). La presión se aplicó inicialmente durante 180 segundos y se cronometró usando un temporizador electrónico. Después del taponamiento inicial, se interrumpió la presión digital; la almohadilla de gasa del artículo se retiró inmediatamente. Se realizó un período de evaluación de la hemostasis de 30 segundos. Si no se observó sangrado de flujo libre en el plazo de 30 segundos, se anotó el tiempo hasta la hemostasis y se concluyó la prueba para ese artículo. Si se observó sangrado de flujo libre, se volvieron a aplicar la presión y la gasa durante 30 segundos adicionales de taponamiento y períodos de observación hasta que se logró la hemostasis o hasta que el período de prueba alcanzó los diez minutos. A los 12 minutos, la prueba se abortó como un fallo completo y se registró como ">12:00" (más de 12 minutos) en los datos sin procesar. La hemostasis se determinó por el cese del sangrado de flujo libre en menos de 12 minutos.

Los datos presentados en la Figura 6 se recogieron usando un modelo de nefrectomía parcial porcina *in vivo*: 2,5 ± 1 cm de profundidad x 1 ± 0,5 cm, tiempo de taponamiento: 180 segundos; Tiempo de observación: 30 segundos, N = 7; con el tamaño de muestra de tela hemostática: 3 "x 3" y número de pruebas N = 7. Las barras de error indican las desviaciones estándar.

El análisis de los datos presentados en la Figura 6 indican que la tela Nu-Knit a base de ORC recubierta con la concentración más alta de particulados galvánicos con la adición del aglutinante mostró un tiempo medio más corto para lograr la hemostasis frente a la tela Nu-Knit recubierta con el aglutinante solo y la tela Nu-Knit no tratada. Los datos presentados en la Figura 6 indican un fuerte efecto hemostático sinérgico del material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos.

EJEMPLO 7. Comparaciones de diferentes tipos de andamiajes en forma de polvo con y sin particulados galvánicos en modelos animales con función plaquetaria comprometida

En referencia ahora a la Figura 7, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en minutos para varios sistemas probados, todos en forma de polvo. Las mezclas se formaron mezclando exhaustivamente los polvos correspondientes colocando los polvos en un mezclador de molino de bolas y moliendo juntos durante aproximadamente 10-120 minutos dependiendo de la capacidad de molino del producto.

Los datos presentados en la Figura 7 se recogieron usando el modelo de punción de biopsia de bazo porcino *in vivo* como se ha descrito anteriormente, [6 mm x 3 mm]; Tiempo de taponamiento inicial: 30 s; Tiempo de observación: 30 s; N = 3 o 4. Las barras de error indican desviaciones estándar.

El modelo animal usado fue el modelo de función plaquetaria comprometida porcino desafiado hemostáticamente, femenino; 4 meses de edad; 66,1 Kg, con medicación oral de la siguiente manera: 2 días antes del laboratorio: 300 mg de Plavix y 325 mg de aspirina; 1 día antes del laboratorio: 75 mg de Plavix y 325 mg de aspirina; el día para el laboratorio: 75 mg de Plavix y 325 mg de aspirina.

Las mezclas de polvo hemostático se aplicaron a la herida en una cantidad de 0,2 g vertiendo el polvo en el sitio de sangrado desde un vial.

En el lado izquierdo del gráfico, se presentan datos para polvos hemostáticos a base de ORC, con polvo de ORC y mezcla de polvo de ORC con polvo de CMC (carboximetilcelulosa) como controles; y polvo de ORC y mezclas de polvo de ORC+CMC con particulados galvánicos a concentraciones de 0,01 mg/g y 0,1 mg/g.

El polvo de CMC se elaboró a partir de goma de celulosa comercialmente disponible, carboximetilcelulosa de sodio, 7M8SFPH, Hércules.

En el área central del gráfico, se presentan los datos para andamiajes a base de polímeros hemostáticos naturales que incluyen polvo de rayón, polvo de quitosano y polvo de colágeno, solos o en combinación con particulados galvánicos a una concentración de 0,1 mg/g.

El polvo de rayón estaba hecho de tela de rayón.

El polvo de quitosano usado se elaboró a partir de quitosano comercialmente disponible, Aldrich, N° de lote11114TH.

El polvo de colágeno se elaboró a partir del hemostato absorbible de colágeno Instat Pad comercialmente disponible, ETHICON, Inc., N° de lote XGP400.

Los polvos de rayón, quitosano y colágeno se elaboraron mediante molienda de bolas de la misma manera que se ha descrito anteriormente para elaborar el polvo de ORC, pero se molieron durante 10~120 minutos dependiendo de la capacidad de molino del material.

En el lado derecho del gráfico, se presentan los datos de los polvos hemostáticos disponibles comercialmente, incluyendo el polvo Arista (hemostato a base de almidón) disponible comercialmente de Medafor, Minneapolis, MN, polvo Perclot (hemostato a base de almidón), disponible comercialmente de Starch Medical, San José, CA; y polvo Traumastem (hemostato a base de celulosa oxidada) disponible comercialmente de Bioster AS, Veverska, República Checa.

El análisis de los tiempos medios hasta la hemostasis presentados en la Figura 7 indica que en forma de polvo, hubo un efecto hemostático sinérgico mejorado para un material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos. En presencia de CMC no hubo un efecto hemostático sinérgico discernible de los particulados galvánicos combinados con ORC.

El análisis adicional de los tiempos medios hasta la hemostasis presentados en la Figura 7 indica que en forma de polvo, el polvo de rayón y el polvo de colágeno mostraron ambas propiedades hemostáticas pobres, ya fuese solos o en combinación con particulados galvánicos, indicando una falta de efecto hemostático sinérgico. Particularmente, el biopolímero cargado (quitosano) con particulados galvánicos incorporadas mostró una mejor eficacia hemostática en presencia de particulados galvánicos en el modelo animal con función plaquetaria comprometida.

La comparación adicional con otros polvos hemostáticos comercialmente disponibles indica que las mezclas de ORC/particulados galvánicos y las mezclas de quitosano/particulados galvánicos muestran mejores propiedades hemostáticas en modelos animales con función plaquetaria comprometida.

Ejemplo 8. Comparaciones de diferentes tipos de andamiajes en forma de polvo con y sin particulados galvánicos en modelo animal con función plaquetaria comprometida

En referencia ahora a la Figura 8, se presentan datos sobre el tiempo medio hasta la hemostasis en minutos para varios sistemas probados, todos en forma de pasta, para el mismo modelo de función plaquetaria comprometida porcina desafiado hemostáticamente que se describe en el Ejemplo 7. Los datos presentados en Figura 7 se recogieron usando el modelo de punción de biopsia de bazo porcino in vivo como se ha descrito anteriormente, [6 mm x 3 mm]; Tiempo de taponamiento inicial: 30 s; Tiempo de observación: 30 s; N = 3 o 4. Las barras de error indican desviaciones estándar.

El polvo de ORC usado se ha descrito anteriormente. El polvo de gelatina usado se obtuvo mediante

molienda de bolas de polvo Surgifoam®, disponible comercialmente de Ethicon, Somerville, NJ. La gelatina molida con bolas tenía un tamaño medio de 97 micras. Las mezclas se prepararon mezclando exhaustivamente los polvos correspondientes con agua o solución salina normal usando jeringuillas de mezcla como se ha descrito anteriormente.

5 El análisis de los tiempos medios hasta la hemostasis presentados en la Figura 8 indica que en forma de pasta, hubo una acción hemostática sinérgica mejorada para un material hemostático a base de ORC combinado con particulados galvánicos a concentraciones de 0,01 mg/mL-0,1 mg/ml.

10 Para el polvo de gelatina mezclado con agua desionizada (indicada en el gráfico como DD H2O) o para la gelatina mezclada con solución salina, hubo una aceleración marcada de la acción hemostática tras la adición de particulados galvánicos a 0,1 mg/ml, lo que indica una acción hemostática sinérgica para el material hemostático a base de pasta de gelatina con adición de particulados galvánicos, ya sea a base de agua purificada o en solución salina. Particularmente, no hubo diferencia cuando se usó solución salina o agua pura, lo que indica que el efecto era independiente de la solución.

15 Ejemplo 9. Efecto bactericida de tela de ORC recubierta con particulados galvánicos

20 Un estudio adicional realizado por los inventores demostró que la ORC recubierta con particulados galvánicos mostró mejores zona de inhibición (ZOI) y efecto bactericida en comparación con la ORC sola. La evaluación de ZOI se realizó de la siguiente manera: se cortaron muestras en piezas de 1cm². Los cultivos durante la noche de las bacterias del desafío se diluyeron para obtener un recuento aproximado de 10⁵ ufc/ml. Se colocaron 0,1 ml de este inóculo en la placa de agar estéril y se extendieron uniformemente usando la técnica de extensión superficial. Las muestras se hidrataron ligeramente con solución salina estéril al 0,85% antes de transferirlas a la superficie de agar inoculada. Se tuvo cuidado para asegurar que las muestras se colocaran planas sobre la superficie y que estuvieran en contacto completo con el inóculo. Las placas se incubaron a 35C durante 24 horas. Después de 24 horas, se midieron las zonas desde el borde de la muestra hasta el borde más externo de la zona despejada. Se tomaron cuatro mediciones alrededor de las muestras y se registró la media. Después de la medición de la zona, las muestras se retiraron y se transfirieron a una placa recién inoculada como se ha descrito anteriormente. Se realizaron transferencias diarias hasta que la muestra no pudo producir una zona visible alrededor de la muestra.

35 Se realizó una prueba de torunda mediante la cual se frotó el área debajo de la muestra para determinar si la actividad era bactericida. La prueba de la torunda se realizó de la siguiente manera: una vez que se hubo registrado la medición de la zona y la muestra se hubo retirado de la placa y se hubo transferido a una placa recién inoculada, se limpió el área despejada debajo de la muestra usando una torunda de algodón estéril. La torunda se transfirió a una placa estéril y la placa se incubó durante 24 horas y se registraron los resultados. El crecimiento de la torunda indicaba actividad bacteriostática y la falta de crecimiento indicaba actividad bactericida.

40 En referencia ahora a la Tabla 2, se muestra la ZOI en mm para las muestras de tela a base de ORC descrita en el Ejemplo 5. Las muestras se hidrataron con solución salina estéril al 0,85% antes de la transferencia. Los resultados de los experimentos presentados en la Tabla 2 indican que la tela de ORC que contiene particulado galvánico mostró mayor actividad ZOI y actividad bactericida contra el desafío bacteriano frente a la tela de ORC o tela de ORC con PEG. La actividad contra el MRSA gram positivo duró hasta 2 días y la actividad no pudo determinarse durante días adicionales debido a la descomposición de la muestra en una masa gelatinosa.

50 En referencia ahora a la Tabla 3, se muestran los resultados de la prueba de torunda (crecimiento debajo de la lente). Los resultados de los experimentos presentados en la Tabla 3 indican que la tela de ORC que contiene particulado galvánico mostró mayor efecto bactericida contra los desafíos bacterianos cuando se compara con la tela de ORC o la tela de ORC con PEG.

55 En referencia ahora a la Tabla 2, se muestra la ZOI en mm para las muestras de tela a base de ORC descrita en el Ejemplo 5. Las muestras se hidrataron con solución salina estéril al 0,85% antes de la transferencia. Los resultados de los experimentos presentados en la Tabla 2 indican que la tela de ORC que contiene particulado galvánico mostró una ZOI más grande contra el desafío bacteriano frente a la tela de ORC o la tela de ORC con PEG.

60 En referencia ahora a la Tabla 3, se muestran los resultados de la prueba de torunda (crecimiento debajo de la lente). Los resultados de los experimentos presentados en la Tabla 3 indican que la tela de ORC que contiene particulado galvánico mostró un mayor efecto bactericida contra los desafíos bacterianos cuando se compara con la tela de ORC o la tela de ORC con PEG.

65

Tabla 2. Zona de inhibición (ZOI)

IDENTIFICACION DE LA MUESTRA	Descripción de la muestra	Desafío bacteriano: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027		Desafío bacteriano <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina MRSA ATCC 33593	
		ZOI, mm		ZOI, mm	
		Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
NK1	Tela Nu-Knit	1.8	0	1.9	0
NK2	Tela Nu-Knit	1.5	0	1.6	0
EP-NK1	Tela Nu-Knit recubierta con particulado galvánico	2.5	0	2.0	1.0*
EP-NK2	Tela Nu-Knit recubierta con particulado galvánico	2.0	0	2.0	1.0*
P-NK1	Tela Nu-Knit recubierta con PEG	1.9	0	1.6	0
P-NK2	Tela Nu-Knit recubierta con PEG	2.2	0	1.8	0

* Prueba detenida debido a descomposición de la muestra

Tabla 3. Prueba de torunda: crecimiento debajo de la lente

IDENTIFICACION DE LA MUESTRA	Descripción de la muestra	Desafío bacteriano: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	Desafío bacteriano <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina MRSA ATCC 33593
		Día 1	Día 1
NK1	Tela Nu-Knit	Crecimiento	sin crecimiento/2ufc
NK2	Tela Nu-Knit	Crecimiento	crecimiento
EP-NK1	Tela Nu-Knit recubierta con particulado galvánico	sin crecimiento/3ufc	sin crecimiento
EP-NK2	Tela Nu-Knit recubierta con particulado galvánico	sin crecimiento	sin crecimiento
P-NK1	Tela Nu-Knit recubierta con PEG	crecimiento	crecimiento
P-NK2	Tela Nu-Knit recubierta con PEG	sin crecimiento	crecimiento

Ejemplo 10 - El efecto de la aplicación tópica de ORC recubierta con particulado galvánico para la actividad antiinflamatoria sobre los equivalentes epidérmicos humanos se evaluó de la siguiente manera: los particulados galvánicos usados fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 1.

Se obtuvieron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), epidermis multicapa y diferenciada que consistían de queratinocitos epidérmicos humanos normales de MatTek (Ashland, MA). Tras recibirlos, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37° C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los materiales de prueba, incluyendo el polvo de celulosa oxidada regenerada (ORC, el mismo que se usó en el Ejemplo 2), el polvo de CMC (7M8SFPH, Hercules) y los particulados galvánicos (los mismos que se usaron en el Ejemplo 1), se pesaron en un recipiente de acuerdo con la Tabla 4 Para la Muestra N° 1-13, se añadieron 4 ml de solución salina normal a cada mezcla en polvo y 4 ml de agua desionizada para la Muestra N° 14. Luego, cada muestra se mezcló vigorosamente con un mezclador de vórtice para formar una suspensión uniforme. Los números entre paréntesis en la Tabla 4 representan el porcentaje en peso final de cada material de prueba.

Tabla 4. Prueba antiinflamatoria *in vitro* usando el modelo de equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF)

Grupo de prueba	Materiales de prueba	ORC (% en peso)	CMC (% en peso)	Particulado galvánico (% en peso)
1	ORC solo	1 g (20%)	0	0
2	CMC solo	0	50 mg (1%)	0
3	ORC/CMC	1 g (20%)	50 mg (1%)	0
4	ORC/CMC/Particulado galvánico	1 g (20%)	50 mg (1%)	0,01 mg (0,0002%)
5	ORC/CMC/Particulado galvánico	1 g (20%)	50 mg (1%)	0.1 mg (0.002%)
6	ORC/CMC/Particulado galvánico	1 g (20%)	50 mg (1%)	1 mg (0.02%)
7	ORC/CMC/Particulado galvánico	1 g (20%)	50 mg (1%)	5 mg (0.1%)
8	ORC/CMC/Particulado galvánico	1 g (20%)	50 mg (1%)	10 mg (0.2%)
9	ORC/Particulado galvánico	1 g (20%)	0	0,01 mg (0,0002%)
10	ORC/Particulado galvánico	1 g (20%)	0	0.1 mg (0.002%)
11	ORC/e Particulado galvánico	1 g (20%)	0	1 mg (0.01%)
12	ORC/Particulado galvánico	1 g (20%)	0	5 mg (0.02%)
13	ORC/Particulado galvánico	1 g (20%)	0	10 mg (0.1%)
14	Particulado galvánico	0	0	40 mg (1%)

Se aplicaron exactamente seis (6) microlitros de cada suspensión a cada pocillo de equivalentes epidérmicos Mitek dos (2) horas antes de la exposición a la luz ultravioleta solar (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro Schott WG 320 de 1 mm; se aplicó una dosis de UV: 70 kJ/m² medido a 360 nm) para inducir la respuesta de la inflamación. Las muestras se procesaron por triplicado. Los equivalentes se incubaron durante 24 horas a 37° C con un medio de mantenimiento, y luego se analizaron los sobrenadantes dos veces para determinar la liberación de citoquina IL-1alfa usando kits comercialmente disponibles (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA). Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultado de la prueba antiinflamatoria para la reducción de citoquina alfa-1 en comparación con ORC sola como control usando el modelo de equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF)

Grupo de prueba	Materiales de prueba	IL-1alfa media (pg/ml)	Desviación estándar de IL-1alfa (pg/ml)	Porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (en comparación con ORC sola)
1	ORC (20%) sola	497	135	0
2	CMC (1%) solo	446	96	10
3	ORC (20%)/CMC (1%)	421	115	15
4	ORC (20%)/CMC (1%)/Particulado galvánico (0.0002%)	375	60	25
5	ORC (20%)/CMC (1%)/Particulado galvánico (0.002%)	428	132	14
6	ORC (20%)/CMC (1%)/Particulado galvánico (0.02%)	255	77.4	49
7	ORC (20%)/CMC (1%)/Particulado galvánico (0.1%)	238	56.8	48
8	ORC (20%)/CMC (1%)/Particulado galvánico (0.2%)	254	135	49

(continuación)

Grupo de prueba	Materiales de prueba	IL-1alfa media (pg/ml)	Desviación estándar de IL-1alfa (pg/ml)	Porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (en comparación con ORC sola)
9	ORC (20%)/Particulado galvánico (0.0002%)	366	124	26
10	ORC (20%)/Particulado galvánico (0.002%)	464	166	7
11	ORC (20%)/Particulado galvánico (0.02%)	302	88.1	39
12	ORC (20%)/Particulado galvánico (0.1%)	176	67.7	65
13	ORC (20%)/Particulado galvánico (0.2%)	142	108	71
14	Particulado galvánico (1%)	218	90.6	-

En la Tabla 5 se puede ver que las combinaciones de polvo de ORC con particulados galvánicos dieron como resultado la reducción de la citoquina inflamatoria IL-1 alfa. Es bien sabido que el exceso de inflamación está asociado con el deterioro de la curación (inflamación en la reparación de heridas: mecanismos moleculares y celulares, S.A. Eming, et. al., Journal of Investigative Dermatology, 2007, Vol. 127, p514-525). También se ha informado que una forma especial de estimulación eléctrica inhibió la inflamación y mejoró la curación en humanos (Aceleración de la curación cutánea por estimulación eléctrica: la forma de onda eléctrica degenerada regula por disminución la inflamación, regula por incremento la angiogénesis y avanza la remodelación en las biopsias de punción temporal en un estudio voluntario de humanos, A. Sebastian, et al., Wound Repair and Regeneration, 2011, Vol.19, p693-708) Los resultados de esta prueba indican que la combinación de polvo de ORC con particulados galvánicos puede proporcionar el beneficio de una curación mejorada además de una eficacia hemostática mejorada.

Ejemplo 11. Estudio de coagulación in vitro de ORC y particulados galvánicos frente a controles

En un experimento de mesa de trabajo, se analizó el polvo de ORC solo y el polvo de ORC combinado con particulados galvánicos para evaluar la interacción con sangre porcina heparinizada. Se aplicaron inicialmente nueve mil (9000) UI de solución de heparina a un porcino hembra de 45,9 kg. El tiempo de coagulación activado (ACT) se mantuvo por encima de 300 segundos infundiendo 2000 UI adicionales de solución de heparina cuando fue necesario.

La sangre se almacenó en tubos BD Vacutainer® con citrato de sodio al 3,2% con una proporción de 4,5 ml de sangre a 0,5 ml de citrato de sodio al 3,2%. Luego se diluyó la sangre con solución salina normal a una proporción de 1 a 1 (v/v) antes de la prueba. Las muestras de coagulación se prepararon añadiendo 1 mg de polvo de ORC o 1 mg de ORC más particulados galvánicos (con una proporción de mezcla de 1 g de ORC combinada con 0,1 mg de particulados galvánicos) en cada gota de sangre de 20 µl sobre la superficie de un portaobjetos de vidrio. Se observó una masa gelatinosa parduzca que indicaba la coagulación para el polvo de ORC más particulados galvánicos en el plazo de unos pocos segundos, mientras que para el polvo de ORC solo se observó una coagulación mucho más lenta de menos color parduzco, incluso después de aproximadamente 2 minutos. Esto indicó que el polvo de ORC/particulados galvánicos promovió una coagulación sanguínea más rápida que la ORC sola.

Se obtuvieron observaciones similares usando sangre porcina normal no heparinizada en otro experimento de mesa de trabajo. La sangre se almacenó en tubos BD Vacutainer® con citrato de sodio al 3,2% con una proporción de 4,5 ml de sangre a 0,5 ml de citrato de sodio al 3,2%.

La sangre se diluyó con solución salina normal a una proporción de 1 a 1 en volumen antes del uso. Se probaron el polvo de ORC, el polvo de ORC/particulados galvánicos con una proporción de 1 g de ORC/0,1 mg de particulados galvánicos, particulados galvánicos, y solución de control de solución salina normal para evaluar la interacción con la sangre y la coagulación. Las muestras se prepararon añadiendo 100 mg de ORC, 100 mg de ORC + particulados galvánicos, o 0,01 mg de particulados galvánicos descritos anteriormente, para separar los viales de vidrio que contenían 2 ml de sangre porcina diluida. Cada vial que contenía sangre y muestra se volteó suavemente arriba y abajo tres veces y se colocó sobre la mesa durante 90 segundos. La coagulación de la sangre en cada vial se observó después de 90 segundos. No se observó coagulación en el vial con la solución de control de solución salina normal y particulados galvánicos. Se observó una coagulación más completa de la sangre en el vial que contenía ORC más particulados galvánicos, mientras que en el vial con solo ORC se observó una coagulación

menos completa de la sangre.

Aunque los ejemplos anteriores demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención, sino que contribuyen a una descripción completa de la invención.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un material hemostático que comprende a) por lo menos una partícula galvánica que comprende por lo menos dos metales distintos, y b) un andamiaje hemostático biocompatible a base de polisacáridos en donde dicho andamiaje es una tela en forma tejida o no tejida.
- 2.** El material hemostático de la reivindicación 1, en el que dicho particulado galvánico comprende cobre y zinc.
- 10 **3.** El material hemostático de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho andamiaje comprende celulosa oxidada regenerada, quitosano o mezclas de los mismos.
- 4.** El material hemostático de cualquier reivindicación anterior, que comprende 0,01-10 mg de particulado galvánico por gramo del andamiaje.
- 15 **5.** El material hemostático de la reivindicación 3, en el que dicho material hemostático comprende además un aglutinante.
- 6.** El material hemostático de la reivindicación 5, en el que dicho aglutinante es polietilenglicol.
- 20 **7.** El material hemostático de la reivindicación 6, que comprende 0,01-10 mg de particulado galvánico por cm cuadrado del andamiaje.
- 8.** Un material hemostático que comprende un andamiaje hemostático biocompatible a base de polisacáridos, un particulado galvánico para su uso en un método para proporcionar un tratamiento hemostático a un sitio de herida, en donde dicho método comprende los pasos de:
- 25 (a) formar dicho material hemostático; y
(b) aplicar el material hemostático al sitio de la herida.
- 30 **9.** Un material hemostático para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho método de proporcionar un tratamiento hemostático a un sitio de herida se usa en un paciente que tiene sangre comprometida de plaquetas o sangre heparinizada o sangre que contiene de otro modo agentes anticoagulación o anticoagulantes.
- 35 **10.** Un método para elaborar un material hemostático que comprende los pasos de:
- (a) proporcionar por lo menos un particulado galvánico que comprende partículas hechas de por lo menos dos metales distintos y un andamiaje hemostático biocompatible a base de polisacáridos en donde dicho andamiaje es una tela en forma tejida o no tejida;
- 40 (b) distribuir dicho particulado galvánico en dicho andamiaje o sobre la superficie de dicho andamiaje.
- 11.** Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho andamiaje comprende celulosa oxidada regenerada o quitosano.
- 45 **12.** El método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que se proporciona una pluralidad de particulados galvánicos en por lo menos una superficie principal del andamiaje.
- 13.** El método de la reivindicación 11, que comprende además el paso de proporcionar agua y mezclar dicha agua con celulosa oxidada regenerada y por lo menos un particulado galvánico.
- 50 **14.** El método de la reivindicación 13, que comprende además el paso de proporcionar un aglutinante y aplicar dicho aglutinante y dicho por lo menos un particulado galvánico a dicha tela, y unir dicho particulado galvánico a dicha tela.
- 15.** El método de la reivindicación 10, que comprende depositar dichos particulados galvánicos sobre un andamiaje de tela tejida o no tejida a base de celulosa regenerada oxidada con un aglutinante.
- 55 **16.** El método de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que dicho aglutinante es polietilenglicol.

60

65

FIG. 1

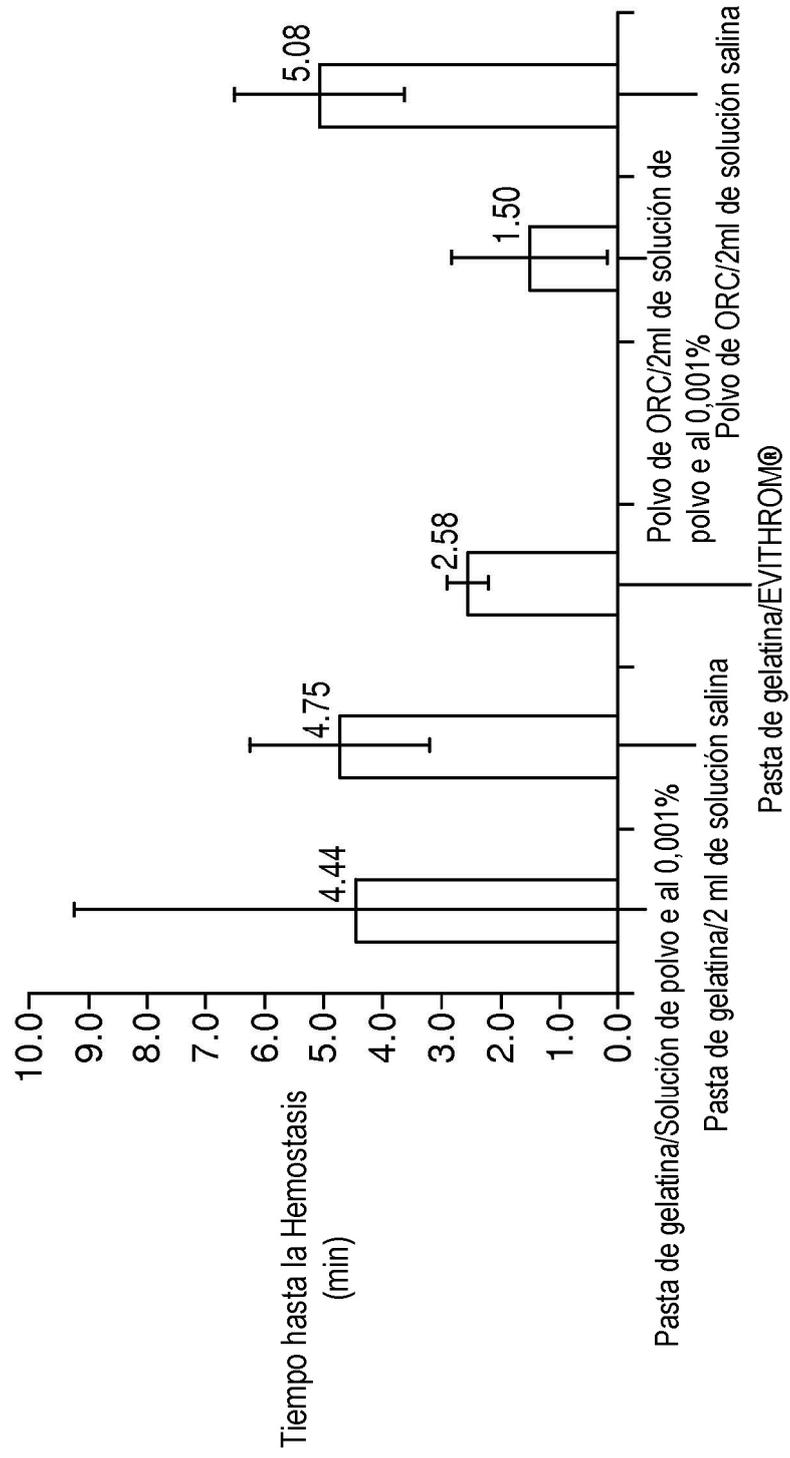


FIG. 2

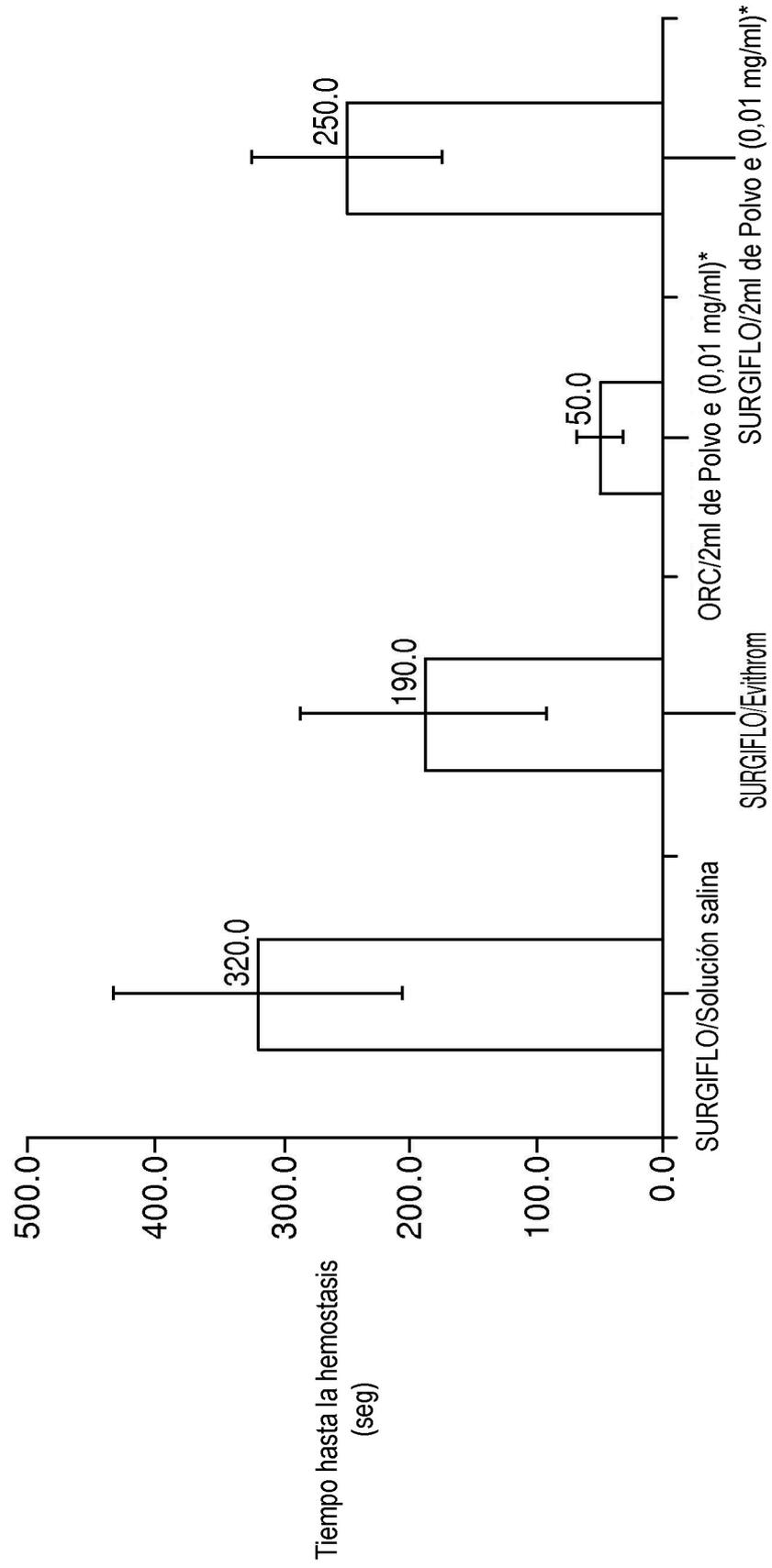


FIG. 3

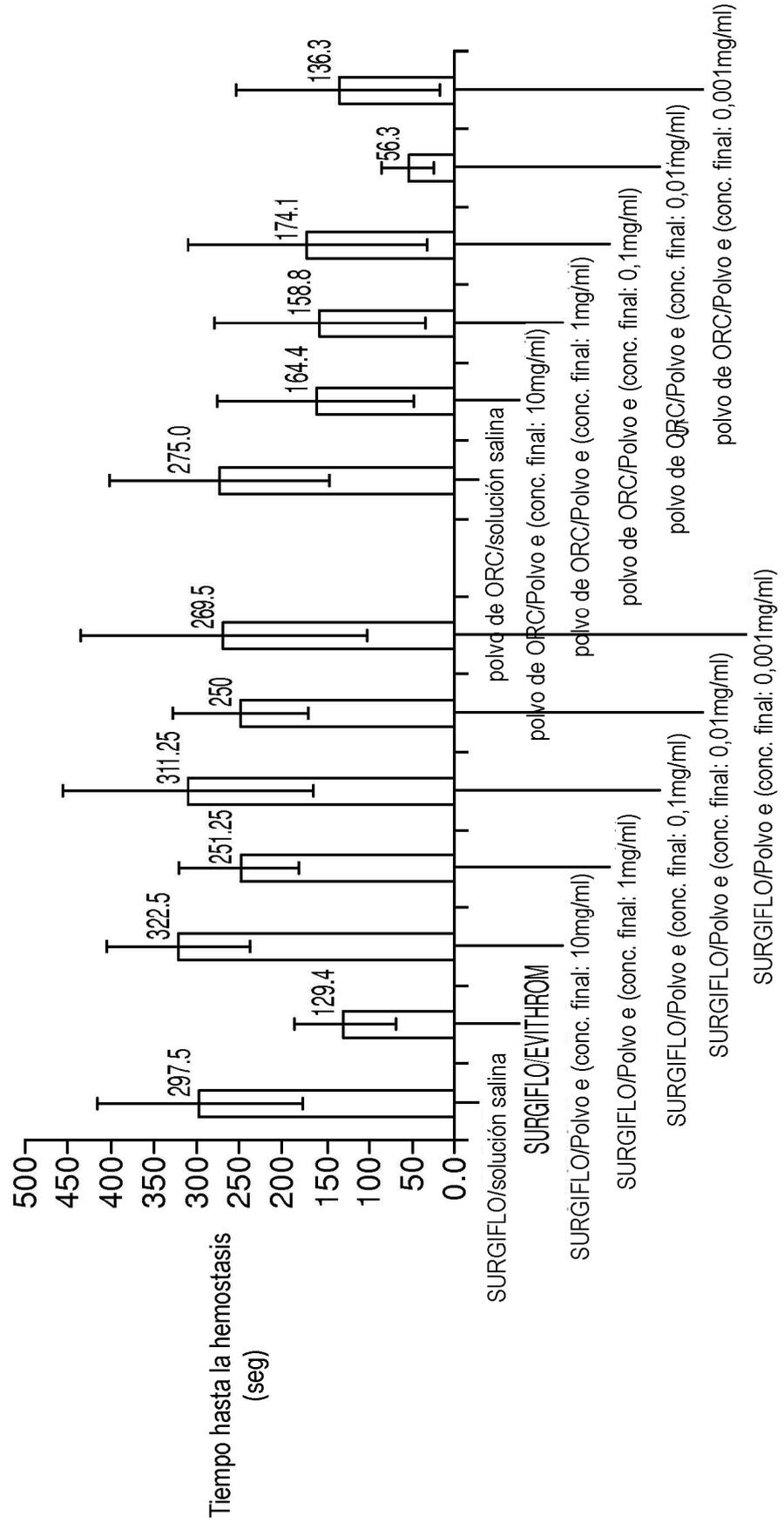
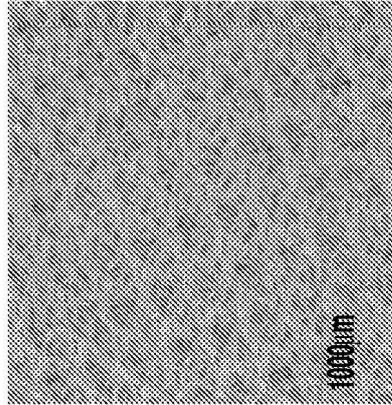


FIG. 4A



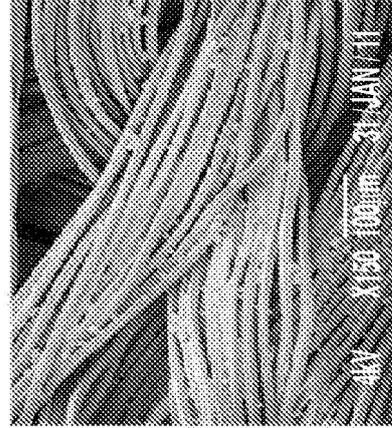
Obtención de imágenes
por microscopio óptico

FIG. 4B



Escala: 50X, Obtención de imágenes
por microscopio de barrido electrónico

FIG. 4C



Escala: 150X, Obtención de imágenes
por microscopio de barrido electrónico

FIG. 5

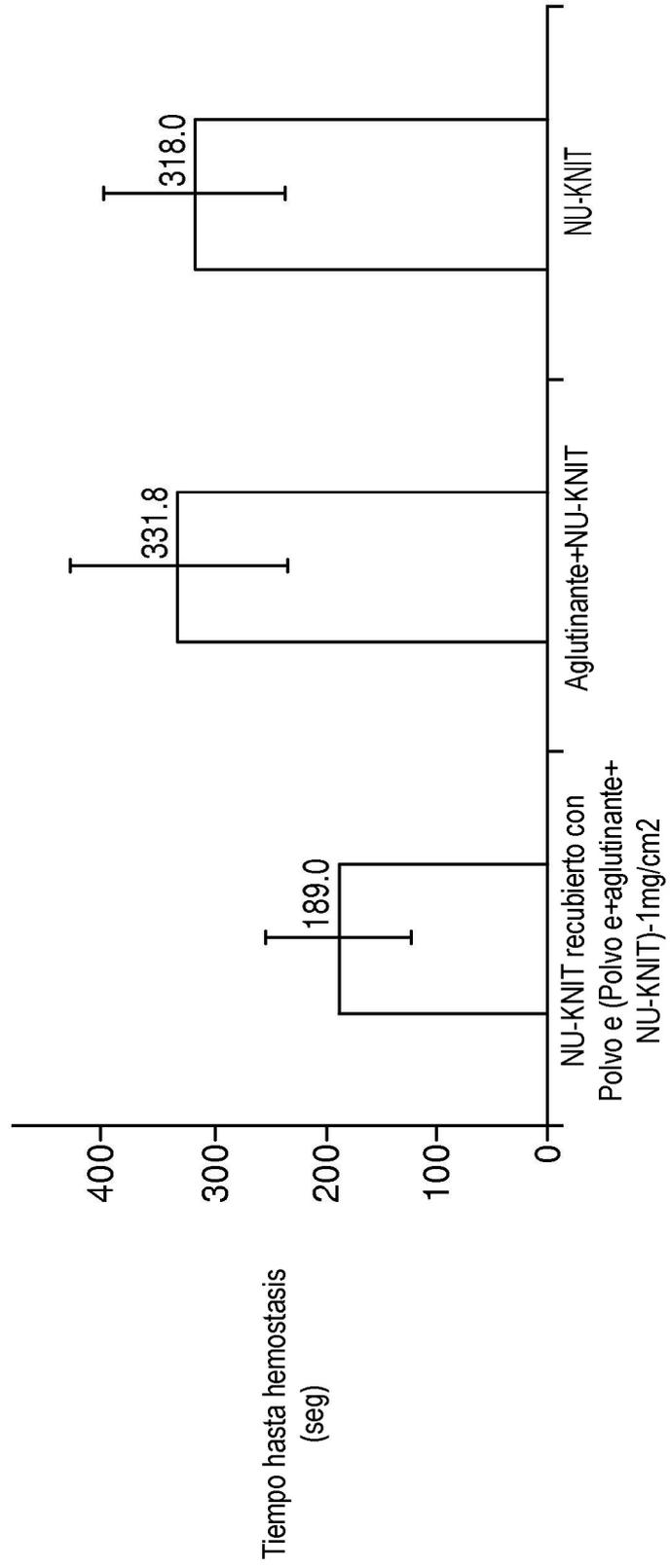


FIG. 6

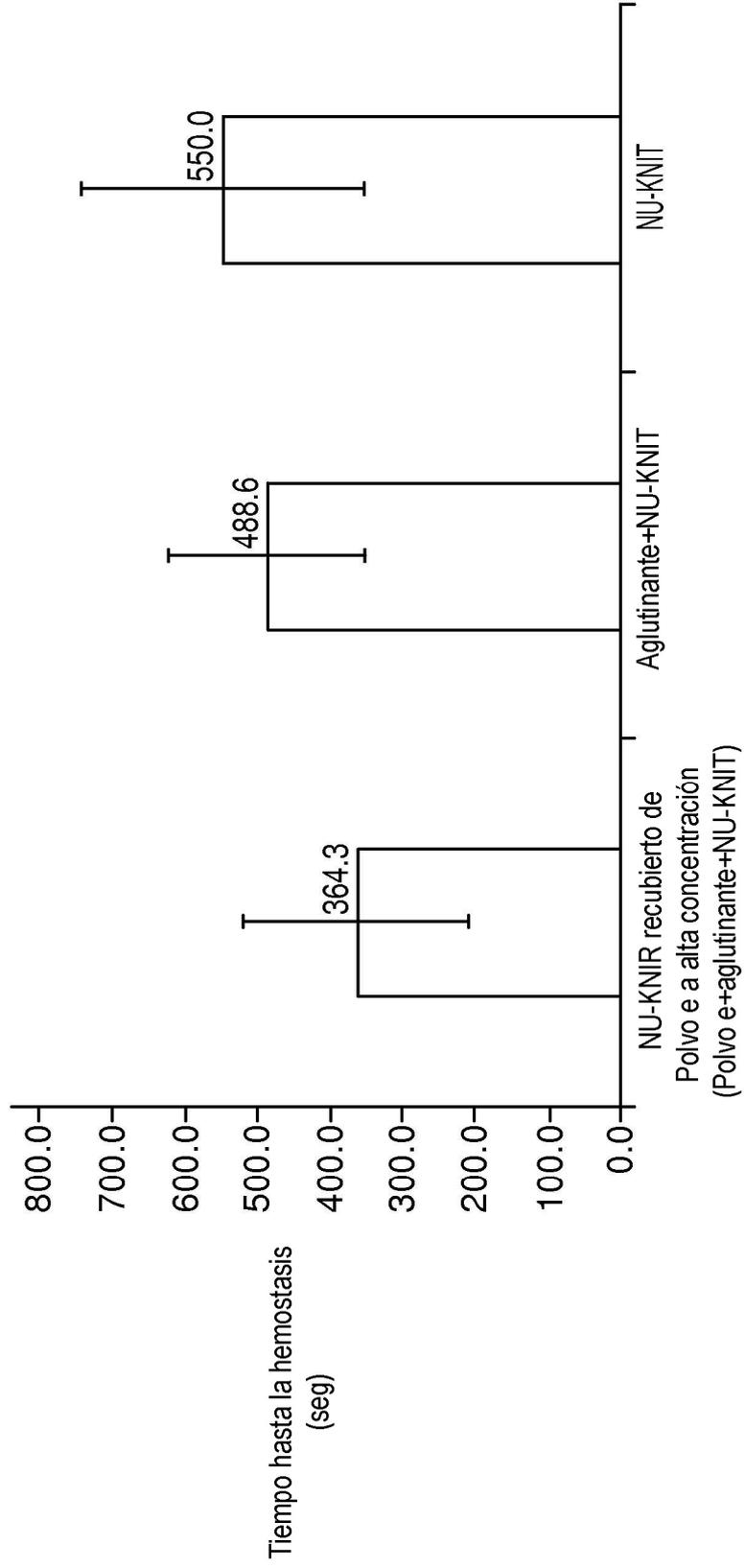


FIG. 7

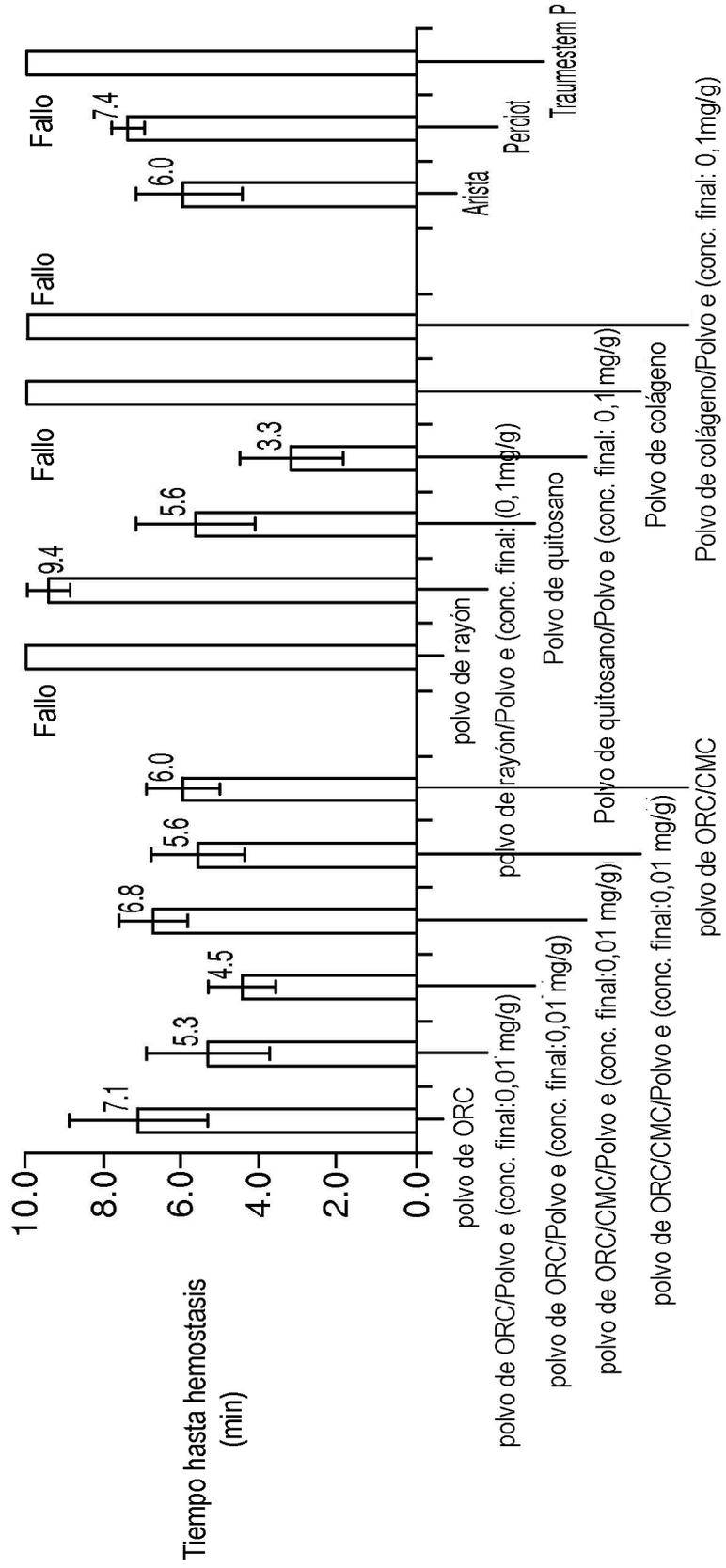


FIG. 8

