

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 694**

51 Int. Cl.:

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2018** **PCT/EP2018/069761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019** **WO19016367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2018** **E 18745555 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024** **EP 3655050**

54 Título: **Nuevo tipo de apósito para heridas para la hemostasia**

30 Prioridad:

21.07.2017 DE 102017116511

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

01.07.2024

73 Titular/es:

SPEED CARE MINERAL GMBH (100.0%)
Genzkower Str. 7
17034 Neubrandenburg, DE

72 Inventor/es:

SCHOMBURG, JOACHIM;
LÖFFLER, MARITA;
SALZSIEDER, ECKHARD;
FROHN, WOLFGANG y
SCHULTZ, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 974 694 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

Nuevo tipo de apósito para heridas para la hemostasia

La invención se refiere a un apósito para heridas que tiene propiedades hemostáticas, promotoras de la coagulación y biocidas y, por lo tanto, puede utilizarse particularmente para la atención de heridas agudas. Los campos de aplicación típicos para la atención de heridas agudas son, por ejemplo, el tratamiento de heridas de bala. El novedoso apósito para heridas de la invención se caracteriza especialmente por haloisitas seleccionadas, que se aplican, por ejemplo, a fibras textiles o materiales no tejidos.

Estado de la técnica

En el estado de la técnica se conocen varios apósitos para heridas de bala. Muchos medios para tratar heridas de bala comprenden, por ejemplo, vendajes hechos de algodón u otros tipos de materiales. Además, existen los denominados vendajes de gasa, que tienen una capa portadora de gasa recubierta con quitosano. También se conocen vendajes hemostáticos recubiertos de caolín, que aceleran de esta manera la coagulación sanguínea. Además del caolín, para recubrir los vendajes también se pueden utilizar gránulos de zeolita, silicatos de tres capas o tierra de diatomeas. En la fabricación de apósitos para heridas a base de minerales, la aplicación del material mineral al sustrato se realiza mediante tecnologías tales como inmersión o pulverización, si es necesario, mediante el uso de aglutinantes o aditivos químicos.

El documento WO2008118543 describe dispositivos porosos con partículas funcionales (entre otras, haloisitas) y una red polimérica interpenetrada (por ejemplo, quitosano), así como también apósitos para heridas que contienen haloisita con efecto antibiótico y absorbente de sangre.

Desventajas en el estado de la técnica

El estado de la técnica descrito tiene numerosas desventajas:

- Acumulación de altas temperaturas (hasta 70 °C en caso de quemaduras en el entorno de la herida) y poca aplicabilidad en el caso de granulados de zeolita y otros granulados minerales, así como también la necesaria limpieza de la herida después de la hemostasia;
- Falta de homogeneidad en el recubrimiento o impregnación de apósitos textiles para heridas mediante el uso de las tecnologías conocidas y poca capacidad de desprendimiento de las heridas tratadas, así como también elevados costos de fabricación debido al uso de diversos aditivos;
- Falta de requisitos de pureza de los minerales naturales utilizados en el estado de la técnica; los minerales no cumplen los requisitos de pureza de las farmacopeas y, por lo tanto, deben evaluarse como críticos con respecto a la aprobación de productos médicos;
- Con las tecnologías de impregnación y recubrimiento actualmente conocidas solo se puede lograr una impregnación de toda la superficie del sustrato textil, lo que puede impedir de esta manera un flujo rápido;

Objetivo de la invención

El objetivo de la invención fue proporcionar un apósito para heridas que no tuviera las desventajas del estado de la técnica actual. En particular, el objetivo de la invención fue proporcionar un apósito para heridas que combine las características de hemostasia con las características de un riesgo de trombosis reducido. Además, el objetivo de la invención es garantizar que el apósito para heridas se adhiera de forma muy flexible a la piel y se pueda desprender fácilmente de la herida después de la atención de heridas agudas y, por lo tanto, no provoque nuevos sangramientos. El apósito para heridas también debería ser eficaz en el caso de pacientes que estén tomando medicamentos anticoagulantes o que tengan una actividad de coagulación sanguínea reducida independientemente de estos medicamentos.

Solución del objetivo

El objetivo antes mencionado se resuelve con un apósito para heridas hemostático soportado por un sustrato textil, por ejemplo, hecho de fibras compuestas y haloisita, caracterizado porque el apósito para heridas tiene un contenido de haloisita de 10 g/m² - 60 g/m². Los sustratos textiles incluyen, en particular, mallas, telas tejidas, telas de punto y/o materiales no tejidos. En consecuencia, la invención se refiere a un nuevo apósito textil para heridas impregnado de minerales con efectos hemostáticos y biocidas sorprendentemente buenos combinados con un riesgo de trombosis reducido.

Sorprendentemente, el apósito para heridas basado en la invención se puede aplicar de forma flexible sobre la piel y se retira muy fácilmente después de la atención de heridas agudas y por lo tanto no provoca nuevos sangramientos. También es sorprendente que al usar el apósito para heridas de acuerdo con la invención no se produzca temperatura y/o acumulación de gérmenes en la herida a tratar.

Sorprendentemente la haloisita se puede distribuir muy homogéneamente en el sustrato textil, de modo que en el tratamiento de heridas se logra una buena y rápida absorción y flujo de la sangre a través del sustrato textil.

Es mérito de los inventores haber ilustrado que el uso de haloisitas conduce a una hemostasia sorprendentemente mejorada, especialmente en el caso de heridas de bala, cuando las haloisitas se aplican a un sustrato textil en forma de un apósito para heridas.

No era evidente que estas propiedades de hemostasia mejorada estuvieran asociadas con un riesgo de trombosis sorprendentemente reducido.

Modalidades preferidas de la invención

Las modalidades preferidas de la invención provienen de las reivindicaciones dependientes.

En una modalidad preferida, el sustrato textil al que se aplica la haloisita comprende fibras compuestas. Sorprendentemente, las fibras compuestas son particularmente adecuadas para absorber haloisitas de manera uniforme o para recubrirse con haloisitas. Resultó completamente sorprendente que la combinación de fibras compuestas y haloisitas y/o la combinación creada a partir de fibras compuestas y recubrimiento de haloisita condujera a un efecto hemostático y biocida sorprendentemente bueno en la atención de heridas.

Las capas de silicatos de caolinita y montmorillonita utilizadas hasta la fecha son escamosas y monopolares (cargas de capa negativas), lo que por lo tanto significa que el efecto sobre el acortamiento de la cascada de coagulación natural es menor en comparación con la haloisita tubular y bipolar de acuerdo con la invención.

Una ventaja adicional es que el paciente percibe el apósito para heridas de la invención mucho más suave que los productos del estado de la técnica. Por este motivo, la disposición a usar el apósito para heridas, por ejemplo, para la atención de emergencia, es mucho mayor que con los productos actualmente conocidos.

Las fibras compuestas preferidas son, por ejemplo, materiales hechos de viscosa, fibras de proteína láctea y/o algas.

Las fibras compuestas particularmente preferidas son fibras regeneradas tales como, por ejemplo, Lyocell, Cupro, Viscosa o Modal.

Las fibras regeneradas son fibras preferidas que pueden producirse a partir de materias primas renovables de origen natural mediante el uso de procesos químicos. Estas son en particular derivados de celulosa, por ejemplo, de madera.

Por supuesto, también se pueden usar preferentemente fibras sintéticas artificiales o fibras naturales. Por fibras sintéticas artificiales se entienden en el sentido de la invención todas las fibras artificiales que pueden producirse, por ejemplo, a partir de polímeros naturales o sintéticos, así como también de sustancias inorgánicas mediante la utilización de procedimientos químico-técnicos. Por ejemplo, se pueden utilizar polímeros sintéticos tales como poliéster, poliamida, poliimida, aramida, poliacrílico y otros.

Además, también es posible usar fibras de polímeros naturales tales como acetato, triacetato, alginato, fibras proteicas, quitina o elastodieno. También se prefieren fibras de celulosa regeneradas. Se considera que las fibras de viscosa preferidas son las producidas a partir de celulosa mediante un proceso de viscosa. Las fibras modales preferidas se producirán en un proceso de viscosa modificado y, por lo tanto, tendrán una resistencia mayor que la viscosa seca o húmeda. Lyocell se produce mediante un proceso de hilado en húmedo, de manera que las fibras se caracterizan por una resistencia en seco y una resistencia en húmedo muy altas. Las fibras de proteína láctea preferidas pueden ser, en tales casos, macromoléculas lineales con al menos un 85 % en masa de unidades éster de ácido láctico. Otras fibras preferidas son aquellas que se crean a partir de fibras de celulosa o fibras proteicas tales como fibras proteicas de soja modificadas, fibras de zeína, caseína o fibras artificiales producidas por microorganismos.

Fue completamente sorprendente que las fibras compuestas que comprenden mezclas seleccionadas del grupo de fibras de viscosa, algas y/o proteína láctea tengan propiedades particularmente beneficiosas para reducir los períodos de tiempo de hemostasia. Además, para el experto no era evidente que estas fibras compuestas preferidas en combinación con las haloisitas tengan un efecto biocida particularmente bueno y que no tengan adicionalmente las desventajas del estado de la técnica. Estas desventajas incluyen en particular el desagradable desarrollo de temperatura y calor en los apósitos para heridas del estado de la técnica.

En una modalidad particularmente preferida adicionalmente se aplican haloisitas en forma de nanotubos de haloisita, por ejemplo, a las fibras compuestas mencionadas anteriormente o a otros sustratos textiles. Sorprendentemente, el uso de nanotubos da como resultado apósitos para heridas que se pueden utilizar de forma particularmente eficiente. La utilización de nanotubos conduce a un apósito para heridas que permite lograr la hemostasia de forma particularmente rápida y sin sangramiento subsecuente o postoperatorio.

Se prefieren particularmente los nanotubos de haloisita de 7 Å y los nanotubos de haloisita de 10 Å. Especialmente los nanotubos de haloisita preferidos son particularmente sorprendentemente adecuados para resolver el problema de acuerdo con la invención. Este efecto sorprendente se produce también cuando en lugar de nanotubos homogéneos de los nanotubos preferidos indicados se usan mezclas de los mismos. Por ejemplo, puede ser preferible usar una mezcla de nanotubos de haloisita que contenga fracciones de haloisita de 7 Å y haloisita de 10 Å. Para el experto no era evidente que los nanotubos preferidos tuvieran efectos hemostáticos sorprendentemente buenos sin las desventajas del estado de la técnica.

En una modalidad preferida de la invención, los nanotubos de haloisita tienen las siguientes dimensiones: Diámetro interno: 10 a 20 nanómetros, diámetro exterior: 50 a 70 nanómetros y/o longitud: 0,3 a 4 micrómetros. Resultó completamente sorprendente que los nanotubos de haloisita, con las dimensiones particularmente preferidas, fueran particularmente adecuados para resolver el problema de la invención.

Se prefiere que la haloisita y/o el material de haloisita se trate previamente a 200 ° centígrados. Resultó sorprendente que el efecto del apósito para heridas pudiera mejorarse adicionalmente, y sorprendentemente, cuando la haloisita se trataba previamente a una temperatura de 200 ° centígrados antes de aplicarla al sustrato textil o empaparla en este.

Preferentemente, a través del tratamiento a 200 ° centígrados, las fracciones de haloisita de 10 Å se convierten en fracciones de haloisita de 7 Å. Esta conversión puede afectar esencialmente a todas las fracciones de haloisita de 10 Å o solo a una parte de ellas. Un experto en la técnica puede determinar, sin ser inventivo, qué proporción de fracciones de haloisita de 10 Å se debe convertir en fracciones de haloisita de 7 Å en referencia a la duración del tratamiento. Preferentemente, se puede implementar previamente un tratamiento con plasma de agua para reducir el potencial zeta de los tubos de haloisita y/o nanotubos de haloisita individuales y mejorar de esta manera su dispersabilidad.

Resultó completamente sorprendente que, por lo tanto, pudieran proporcionarse nuevos tipos de apósitos textiles para heridas, que podían imprimirse con haloisita o pastas de haloisita de los nanotubos preferidos mediante el uso de diversas tecnologías de impresión, en particular impresión parcial.

Puede ser preferible adaptar los nanotubos de haloisita utilizados a los requisitos de pureza con respecto a proporciones de subproductos (por ejemplo, silicato cristalino) y metales pesados mediante métodos de selección y procesamiento. También resultó completamente sorprendente que los nanotubos de haloisita indicados anteriormente puedan utilizarse como componentes minerales, ya que poseen el grado de pureza necesario y se aplican preferentemente por medio de tecnologías de impresión a las fibras textiles o se incorporan directamente en los sustratos textiles por medio de diversos procesos de fabricación de no tejidos, preferentemente con el proceso de hidroenredado. Para el proceso de impresión se produce en una versión preferida una suspensión de agua mineral con una pequeña proporción de un aglutinante de acrilato, tilosa y/o gelatina.

La tecnología de serigrafía permite, a diferencia de las tecnologías de pulverización e inmersión conocidas del estado de la técnica, una impregnación exacta y variable de la superficie de la tela textil, de modo que puede prescindirse completamente de la introducción de productos químicos y agentes adicionales, tal como se proporciona en el estado de la técnica. Los nanotubos de haloisita son biocompatibles y no están sujetos a la definición de nanopartículas de la UE (> 50 % < 100 nm) y están clasificados por la EPA como no tóxicos/GRAS. La clasificación completa y la asignación de haloisitas a sus posibles aplicaciones se pueden encontrar en la Figura 5A.

Las haloisitas y/o los nanotubos de haloisita se pueden aplicar al sustrato de tejido en una modalidad preferida por medio de un agente aglutinante. Incluso si inicialmente parece evidente utilizar un recurso aglutinante para posicionar y fijar la haloisita con un aglutinante al sustrato textil, resultó sorprendente que el efecto ventajoso de la haloisita pudiera mejorarse adicionalmente con el aglutinante.

Las fibras textiles y los apósitos para heridas aquí inventados representan, por lo tanto, desarrollos innovadores. Se basan en particular en compuestos de fibras de viscosa/algas y/o viscosa/proteína láctea, que también pueden contener directamente hasta un 30 % de nanotubos de haloisita. Los estudios han indicado claramente las propiedades biocidas sorprendentemente buenas de tales fibras textiles, lo que es muy ventajoso con respecto a un amplio espectro de heridas que deben tratarse. Además, los estudios han demostrado que una menor densidad del material no tejido, en comparación con los textiles del estado de la técnica (por ejemplo, Z-Medica), acorta los tiempos de hemostasia.

En una implementación particularmente preferida, el apósito para heridas se caracteriza por el hecho de que para producir el apósito las siguientes fibras se han usado alternativamente o como mezcla:

- a) Fibras de Lyocell con hasta un 20 % (% en volumen) de suplemento de algas (preferentemente incorporado a la fibra)
- b) Una mezcla de fibra de viscosa y fibra de ácido láctico (preferentemente 50:50)
- c) Una fibra de proteína láctea que contiene hasta un 30 % de haloisita (preferentemente incorporada a la fibra).
- d) Fibras de proteína láctea (100 % preferido).

Es preferible que el contenido de haloisita, que se incorpora en los tipos de fibras, se disperse en la masa de hilado mediante un proceso dentro del marco de la producción de fibras y/o del proceso de hilado antes de la extrusión y de esta manera se integre en la matriz de fibras resultantes de la masa de hilado.

- 5 Se prefiere particularmente que las fibras se procesen subsecuentemente en tela no tejida, tela tejida, gasa, tela de punto, telas de malla o cambrays para unir el sustrato textil.

- 10 Se prefiere particularmente en este caso que se imprima sobre el sustrato una pasta producida a partir de nanotubos de haloisita, agua destilada y, al usar un aglutinante médicamente seguro a base de una composición de gelatina de celulosa con una fracción de volumen máxima del 5 %, por medio de un proceso de impresión planográfica y, por lo tanto, se fije al sustrato sin necesidad de succión, lavado o sacudimiento subsecuente del material que no está fijado a la superficie del sustrato.

- 15 Se prefiere particularmente que no se imprima toda la superficie del sustrato con la pasta que contiene haloisita, sino solo una proporción del área de 30 a 70 % del sustrato.

En particular, el sustrato cargado con haloisita tiene preferentemente un peso total de 25 a 145 g/m², preferentemente de 50 a 80 g/m².

- 20 La esterilización se puede realizar con radiación gamma o tratamiento con gas etileno después de la clasificación y el empaque.

- 25 En dependencia del uso previsto, los apósitos para heridas de acuerdo con la invención pueden contener también, por ejemplo, polímeros sintéticos y/o naturales tales como poliacrilatos, sustancias antibacterianas tales como yodo, plata, cobre y zinc o mezclas de los mismos, cauchos naturales, quitosanos, alginatos, hidrogeles, hidrocoloides y/o poliuretanos. Pueden contener adicionalmente compuestos oxidantes inorgánicos y/u orgánicos, compuestos químicos desinfectantes, agentes de relleno y materiales auxiliares comunes, fragancias y/o colorantes para potenciar el efecto desinfectante y/o, en dependencia del uso previsto. De acuerdo con la invención, los recubrimientos a base de haloisita que se describen se utilizarán para la producción de materiales para la cicatrización de la herida, en particular compresas, emplastos y/o apósitos.

- 35 Los apósitos para heridas preferidos, que pueden contener hasta un 30 % en masa de nanotubos de haloisita y que se aplican a compuestos de fibras de viscosa/algas y/o viscosa/proteína láctea, son sorprendentemente adecuados para el tratamiento inicial de heridas de bala. Las heridas causadas por armas punzantes también se pueden tratar de forma muy eficiente. Preferentemente se aplica un % en volumen para las composiciones de fibras y un % en masa para las composiciones de pasta.

- 40 La clasificación y el empaque del apósito para heridas hemostático descrito es sorprendentemente sencillo y se puede implementar de forma variable, de modo que se puede representar una clasificación y un empaque personalizados para diversas aplicaciones, tales como la atención de emergencia, primeros auxilios o atención de pacientes quirúrgicos. Además de los efectos hemostáticos y biocidas especiales y sorprendentes del innovador apósito para heridas, una ventaja adicional de este equipo es la sorprendentemente sencilla clasificación y empaque. En la atención de heridas es imperativo que los apósitos para el tratamiento de una herida puedan clasificarse, empaquetarse y proporcionarse de acuerdo con el tamaño de la herida en cuestión. Esto es particularmente importante cuando la persona afectada todavía tiene que moverse o cuando el área de la herida está sujeta a movimiento. Dado que en estos casos el apósito para heridas debe permitir el movimiento, es importante que el apósito para heridas pueda prepararse fácilmente como agente de tratamiento de heridas. Especialmente cuando se utiliza en el campo o, generalmente, en regiones de crisis, es importante que se proporcione un empaque personalizado en muy poco tiempo.

- 50 Los recursos para el tratamiento de heridas en el sentido de la invención pueden ser sustratos textiles de haloisita en forma de un apósito para heridas con una superficie porosa que después se coloca sobre la herida. El apósito puede ser un componente de un emplasto, un material de apósito, una compresa o incluso suelto. De manera similar el apósito para heridas puede aplicarse, estar contenido en o incorporarse a compresas, emplastos o vendajes por otros medios o puede ser una parte integral de un material de apósito. Este tratamiento puede realizarse en seres humanos o animales. Además, se prefieren como formas de implementación de la invención kits de atención de emergencia para heridas de bala, pañales desechables para pacientes con sangramiento, toallas sanitarias o compresas de lactancia. Por lo tanto, en el sentido de la invención, los materiales de lactancia para heridas también pueden ser, por ejemplo, pastas o materiales porosos o no porosos, tales como películas, por ejemplo, películas de siloxano, películas de poliéster, películas de poliuretano. El material para su utilización en el tratamiento de heridas de bala se caracteriza preferentemente porque el agente de tratamiento de heridas está cubierto en el lado de la herida por un material fibroso textil poroso, en particular una tela no tejida, de punto o de ganchillo y por una película permeable a la humedad, que también puede comprender agentes antisépticos.

- 65 El apósito para heridas, de acuerdo con la invención, también puede utilizarse como recurso de apósito general. En el sentido de la invención nos referimos a aquellos materiales a partir de los cuales se puede producir un apósito médico.

Por lo tanto, también se les llama material de apósito o coloquialmente apósitos. A menudo se almacenan listos para su uso en forma de kits de primeros auxilios. También se puede hacer una distinción adicional entre apósitos para heridas estériles o al menos con bajo contenido de gérmenes y material de unión o de fijación no estéril. También se prefieren combinaciones preparadas, listas para usar, de apósitos para heridas y material de fijación. Los apósitos estériles para heridas son compresas y paños de apósito. El material de fijación incluye preferentemente vendajes de gasa, vendajes ideales, vendajes elásticos de fijación, vendajes tubulares de punto y paños triangulares.

Los apósitos preparados listos para usar son preferentemente paquetes de vendajes y apósitos rápidos para heridas.

En una forma de implementación preferida adicional, se pretende que el sustrato textil indique una densidad entre 30 g/m² y 120 g/m², preferentemente 50 g/m². Sorprendentemente, la densidad preferida da como resultado una coagulación y aglutinación particularmente rápida de la sangre en la herida. Resultó completamente sorprendente que los intervalos de parámetros indicados condujeran al hecho de que el objetivo de acuerdo con la invención se resuelva particularmente bien.

En otra forma de implementación preferida, está previsto que las fibras compuestas contengan entre un 3 % y un 30 % (% en volumen) de algas y/o hasta un 100 % de proteína láctea y, alternativamente, indiquen una proporción de haloisita de hasta un 30 % en las fibras. De esta manera la proporción preferida de fibras compuestas da como resultado una solución particularmente buena al objetivo de acuerdo con la invención. Es particularmente ventajoso que estas formas de implementación preferidas se puedan retirar muy fácilmente de la herida después del tratamiento inmediato, de modo que no se produzca sangramiento postoperatorio o subsecuente. Una ventaja adicional de esta forma de implementación preferida es que puede utilizarse de forma sorprendentemente eficaz en pacientes que toman anticoagulantes.

Por lo tanto, la invención se refiere, en un aspecto, a un dispositivo hemostático (un agente hemostático) que comprende (a) un sustrato textil que comprende fibras compuestas de mezclas de viscosa, algas y/o proteína láctea (b) una haloisita tratada térmicamente y/o (c) un agente aglutinante para fijar la haloisita al sustrato textil. La utilización de pruebas habituales permite al experto seleccionar y combinar estos componentes de tal manera que el dispositivo entre en contacto con la sangre, entonces se previene la coagulación y el sangramiento de una herida se previene en preferentemente menos de 2 minutos.

En otra forma de implementación preferida, se pretende que el agente aglutinante comprenda 90 % a 95 % de agua desionizada y 5 % a 10 % de acrilato. Esto permite ventajosamente que el material de haloisita tratado se una particularmente bien al sustrato o se fije al sustrato. Sorprendentemente no se necesitaron aditivos adicionales para este propósito. El apósito para heridas preferido es particularmente eficaz para detener el sangramiento en cirugía, durante primeros auxilios, atención de emergencia o durante el tratamiento de heridas crónicas. Para el experto no era evidente que el apósito para heridas diera como resultado un tratamiento particularmente bueno para una herida aguda o crónica de acuerdo con la forma de implementación preferida.

En una forma de implementación preferida adicional, el agente aglutinante y/o el material de haloisita cubren solo una parte de la superficie del sustrato textil o del apósito para heridas. Preferentemente se cubre del 30 % al 70 % de la superficie del sustrato; los agentes aglutinantes y/o el material de haloisita se aplican preferentemente al sustrato por medio de un proceso de impresión (por ejemplo, serigrafía). Se prefiere que las haloisitas cubran del 30 al 70 % de la superficie del sustrato textil, ya que, en este caso, se puede reducir sorprendentemente la carga de gérmenes de la herida no solo en la atención de heridas agudas sino también de las crónicas. Es importante reducir la carga de gérmenes especialmente en el tratamiento de heridas crónicas. El efecto biocida del apósito para heridas preferido significa que puede utilizarse de forma extremadamente eficiente tanto para el tratamiento inmediato de heridas, así como también, por ejemplo, en la atención de los ancianos para el tratamiento de heridas crónicas para una rápida hemostasia y para la prevención de sangramientos secundarios.

De acuerdo con la invención, el dispositivo hemostático incluye una cantidad de entre 10 g/m² y 60 g/m² del material de haloisita, que se ha expuesto preferentemente a un secado rápido a 130 °C. Sorprendentemente, este procedimiento da como resultado un sustrato altamente flexible e impermeable. Es particularmente importante poder utilizar un apósito para heridas impermeable en la atención de emergencia inmediata. Los apósitos para heridas del estado de la técnica solo pueden utilizarse con desventajas en caso de accidentes al aire libre o en caso de heridas de bala.

A menudo se producen accidentes en relación con tormentas o inundaciones. En estos casos, los apósitos para heridas del estado de la técnica a menudo se empapan y de esta manera pierden su eficacia. Por lo tanto, no son adecuados permanentemente para la hemostasia ni indican ningún efecto biocida. Sorprendentemente, el apósito para heridas preferido puede utilizarse muy bien tanto en situaciones de tormenta como de crisis.

De este modo es preferible que el dispositivo hemostático o apósito para heridas pueda fabricarse mediante la utilización de material de haloisita tratado que sea estéril y preferentemente de acuerdo con los criterios de la farmacopea para caolinum ponderosum/caolín médico.

Además, cuando el material de haloisita se ha tratado a 200 °C, se prefiere convertir completamente las partes preferidas de haloisita de 10 Å en tubos de haloisita de 7 Å. Además, puede usarse previamente un tratamiento con plasma de agua para reducir el potencial zeta de los tubos de haloisita individuales y mejorar su dispersabilidad. Se utiliza preferentemente material de haloisita que contiene menos del 1 % o sustancialmente nada de sustancias minerales inertes tales como cuarzo, cristobalita, feldespato, alunita o mica, que a menudo representan contaminantes o impurezas comunes. Sorprendentemente, subsecuentemente también se detiene el sangramiento o se absorbe la sangre cuando el material de haloisita no está demasiado lejos de la herida, por ejemplo, mediante un material o tela no tejida que se coloca entre el material de haloisita y la herida. Una ventaja particular es que, por lo tanto, en la herida no se incrusta el material de haloisita, sino que permanece limpia. Las situaciones típicas en las que se utilizará dicho producto preferido para el tratamiento de heridas son aquellas en las que un material de apósito común tal como, por ejemplo, un emplastro sería desfavorable o indeseable, por ejemplo, para personas o animales que reaccionan alérgicamente al adhesivo, etc. También es beneficioso cuando es necesario detener un sangramiento muy rápidamente, o cuando la herida podría estar infectada, por ejemplo, en el caso de heridas por mordeduras de animales o accidentes deportivos, o en el caso de una herida causada por armas de fuego o armas cortantes y/o punzantes.

Otra forma de implementación preferida de la invención es aplicar la haloisita al sustrato textil, por ejemplo, como pasta de haloisita o como otro material proporcionado, en particular mediante serigrafía, impresión tipográfica, huecograbado o impresión plana. El proceso de serigrafía o impresión plana es el método preferido.

Ejemplos - Descripción especial de la invención

A continuación, la invención se describirá con mayor detalle mediante el uso de ejemplos e ilustraciones, pero sin limitarse a ellos.

Explicaciones de abreviaturas

Figura 1.:

PES-V1:

- Polietersulfona textil, sin tratar
- Polietersulfona textil, impresa únicamente con agente aglutinante acrílico
- Polietersulfona textil con agente aglutinante y haloisita tipo MF7 (60 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa

PES-V2:

- Polietersulfona textil, sin tratar
- Polietersulfona textil, impresa únicamente con agente aglutinante acrílico
- Polietersulfona textil con agente aglutinante y haloisita tipo MF7 (30 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa

Algodón:

- algodón, sin tratar
- impreso únicamente con agente aglutinante tilosa
- Impreso con agente aglutinante tilosa y HNT MF7 después del recubrimiento con cobre (Cu) en plasma NT (biocida 30: 30 g/m²; biocida 60: 60 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa

Control: Tiempo de coagulación natural sin apósito para heridas

Figura 2.:

Algodón con agente aglutinante tilosa y diferentes tipos de HNT naturales MF2, MF4 (no templado) y MF4/200 (templado a 200 °C), todos 50 g/m², impresión con cobertura de servicio completo

Control: Tiempo de coagulación natural sin apósito para heridas

Figura 3. y Figura 4.:

- Algodón con agente aglutinante tilosa y HNT MF7 (30 g/m²), con diferentes patrones de impresión (F1 - F3), de manera que se produce una relación variable de áreas superficiales impresas y no impresas (consulte la fotografía)
- C. Gasa: Producto de Z-Medica, EE. UU.
- Control: Coagulación sanguínea natural sin apósito para heridas

Figura 6.:

- FA1: Aramida textil sin agente aglutinante e impresión con pasta de HNT MF7 (130 g/m²), impresa con cobertura de superficie completa (no de acuerdo con la invención)
- FA2: Aramida textil sin agente aglutinante e impresión con pasta de HNT MF7 (50 g/m²), impresa con cobertura de superficie completa
- FV1a: -Tela de viscosa no tejida con agente aglutinante acrílico (10 %) y HNT MF7 (50 g/m²), 70 % impresa
- FV1b: -Tela de viscosa no tejida con agente aglutinante acrílico (10 %) y HNT MF7 (30 g/m²), 60 % impresa
- FV2: Tela de viscosa no tejida con 4 % de suplemento de algas y aglutinante (5 %) con HNT MF7 (30 g/m²), impresa con cobertura de superficie completa
- FV3 mezcla de tela no tejida de fibra de viscosa y fibra de proteína láctea ácida con agente aglutinante (5 %) con HNT MF7 (30 g/m²), impresa con cobertura de superficie completa.
- Gasa de combate: Producto de Z-Medica, EE. UU.
- Control: Coagulación sanguínea natural sin apósito para heridas.

Figura 7.:

- FV1/5: Tela no tejida de Lyocell con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa
- FV1/10a: Tela no tejida de Lyocell con un 10 % de agente aglutinante (tilosa) y HNT MF7 (30 g/m²), impresa con patrón (aprox. 70 % del área superficial)
- FV1/10b: Tela no tejida de Lyocell con 10 % de agente aglutinante (acrílico) con HNT MF7 (30 g/m²), impresa con patrón (60 % del área superficial)
- FA2/5a: Aramida con 5 % de agente aglutinante acrílico con HNT MF7 (30 g/m²), 70 % impresa
- FA2/5b: -Aramida con 5 % de agente aglutinante acrílico con HNT MF7 (50 g/m²), 60 % impresa
- FM1: Tela de viscosa no tejida con óxido de zinc (16 %) con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²), impresa con cobertura de superficie completa (fcp)
- FM2: Tela de viscosa no tejida con óxido de zinc (8 %) con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²) fcp
- FM4: Tela no tejida (aramida 50 %, viscosa 42 %, óxido de zinc 8 %) con 5 % de agente aglutinante con HNT MF7 (30 g/m²) fcp
- FM5: Tela no tejida (viscosa 96 %, algas 4 %) con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²) fcp
- FM8: Aramida como tela de punto con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²) fcp
- G. de combate: Producto de Z-Medica, EE. UU.

Figura 8. /Figura 9.:

- Quikclot: Producto de Z-Medica, EE. UU.
- f-speed: Lyocell con 5 % de agente aglutinante con HNT MF7 (30 g/m²) con impresión de área superficial parcial (aprox. 60 %)
- MF4: Lyocell con 5 % de agente aglutinante con HNT MF4 (30 g/m²) con impresión de área superficial completa
- Control: Coagulación sanguínea natural sin apósito para heridas

Explicación de abreviaturas para ensayos experimentales con animales (Figura 10 - 14)

KO: Control de algodón textil sin impresión respectiva

AI: Algodón con 10 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa

AI: Algodón con 5 % de agente aglutinante y HNT MF7 (30 g/m²), impresión con cobertura de superficie completa

FA2(T): Algodón con 10 % de agente aglutinante con HNT MF7 (60 g/m²) recubiertos con Cu en plasma NT, impreso con cobertura de superficie completa

Gasa de combate: Producto de Z-Medica, EE. UU.

La Figura 1 ilustra el efecto de las capas bases textiles impregnadas con nanotubos de haloisita y agentes aglutinantes sobre el tiempo de coagulación en el plasma citratado recalcificado de un donante de sangre sano representativo en

comparación con materiales de partida no tratados que contienen únicamente agentes aglutinantes, así como también las capas bases de algodón adicionales impregnadas con biocida 30 y/o biocida 60. Biocida 30 y Biocida 60 son detalles que se refieren al material de haloisita recubierto con cobre que utiliza la tecnología de plasma NT. Esto ilustra el efecto sorprendentemente bueno de las capas bases textiles impregnadas con nanotubos de haloisita y agentes aglutinantes sobre el tiempo de coagulación.

La Figura 2 muestra la prueba de nuevos minerales a base de haloisita para el tiempo de coagulación en plasma citratado recalcificado de dos donantes de sangre sanos representativos. Los minerales a base de haloisita tienen una influencia significativa sobre la coagulación o el tiempo de coagulación. En dependencia del tratamiento de los minerales a base de haloisita, este efecto puede mejorarse adicionalmente en ciertos casos. El tratamiento de minerales a base de haloisita puede ser, por ejemplo, un tratamiento a 200 ° centígrados. La Figura 3 ilustra la prueba de nuevas muestras de capas bases textiles impregnadas de minerales (FROHN) para el tiempo de coagulación en plasma citratado recalcificado en donantes de sangre sanos (a 37 °C) en comparación con el material base sin recubrir y con productos del estado de la técnica (gasa de combate). En comparación con el material base sin recubrir, las capas bases textiles impregnadas de minerales de acuerdo con la invención ilustran un efecto sorprendentemente mejorado sobre el tiempo de coagulación. Aunque de acuerdo con las capas bases textiles impregnadas de minerales de la invención, estas no exhiben las numerosas desventajas del estado de la técnica, aún logran los efectos positivos de productos de la competencia particularmente eficaces o particularmente buenos del estado de la técnica sin tener sus desventajas. Los resultados ventajosos se pudieron comprobar en base a varios pacientes (consulte la Figura 4). Las propiedades preferidas de los minerales que se utilizaron para impregnar las capas bases textiles se ilustran en las Figuras 5 (A - C).

El siguiente es un ejemplo de la fabricación de un apósito para heridas preferido. El objetivo en este caso fue aplicar haloisita mineral finamente molida a la tela no tejida en la fabricación del apósito para heridas preferido.

- Tecnología: Producción de una pasta soluble en agua con capacidad de impresión. Aplicación de la pasta al sustrato textil en un proceso de serigrafía. Subsecuentemente se seca la pasta aplicada.

- Serigrafía

- Especificación de plantilla

Designación del fabricante: Saatilene HI-R / PE AM 34.100

PW

Tela de poliéster monofilamento, tejido de lino

Número de hilos por cm	: 34
Diámetro del hilo	: 100 µ
Ancho de malla	: 185 µ
Área superficial abierta	: 43 %
Grosor de la tela	: 173 µ
Volúmenes de color teóricos	: 71 cm ³ /m ²
Sección transversal específica	: 0,267 mm ² /cm
Tipo de impresión	: impresión de puntos

- Especificación de la máquina

Designación del fabricante: BUSER Hydromag F7 2100/20/08

Con secador a gas F 128.2010G

Especificación técnica de la máquina:

Ancho máximo de impresión cm	: 1700 mm
Número de imprentas utilizadas	: 1
Sistema de serigrafía	: Plantilla de impresión plana
Temperatura de la secadora	: aprox. 120 °C
Velocidad de producción	: aprox. 8 lm/minuto
Velocidad de la escobilla	: aprox. 1,2 m/s

- Receta de pasta

- Mezcla maestra

Agua : 900 - 950 g

Agente aglutinante : 50- 100 g

Los productos de seguimiento se pueden identificar con la adición de un marcador a la receta.

Total : 1000 g

Agite la haloisita cuidadosamente en la mezcla maestra y evite que se formen grumos hasta que se haya logrado la viscosidad de pasta adecuada (63 dPas de acuerdo con Haake VT02).

Cantidad de aplicación de haloisita como valor indicativo estándar: aprox. 250 a 300 g

Ejemplos de efectos hemostáticos del apósito para heridas de la invención

Mediciones in vitro del efecto hemostático de apósitos textiles para heridas impregnados de minerales

5 1. Metodología experimental

Los donantes de sangre para las pruebas in vitro se seleccionaron entre personas normales sanas y pacientes que, debido a un mayor riesgo de trombosis por indicaciones clínicas, estaban en tratamiento con medicamentos inhibidores de la agregación de trombocitos o antagonistas de la vitamina K. Las muestras de sangre se tomaron mediante punción de la vena en la curvatura del brazo mediante el uso del sistema Vacutainer de Becton Dickinson (EE. UU.). Las muestras de sangre se almacenaron en tubos con citrato de sodio y tubos de suero, que también se obtuvieron de Becton Dickinson. Las muestras de plasma requeridas para las pruebas se pipetearon de los tubos con citrato de sodio después de la centrifugación y se transfirieron a tubos de centrifuga de 50 ml. En la serie de pruebas, las muestras de plasma recién obtenidas, así como también las muestras de plasma se almacenaron a -70 °C durante hasta 6 meses.

Para medir la influencia de los apósitos para heridas impregnados de minerales, se cortaron piezas grandes de 1 cm² de las muestras de prueba y se transfirieron, junto con 1 ml de plasma citratado, a tubos de ensayo de plástico transparente de 12 x 75 mm con base redonda. Después del equilibrio durante 10 minutos a 37 °C en un baño de agua, se inició la coagulación mediante la adición de 500 µl de una solución de CaCl₂ a 25 mmol/l recién preparada para iniciar la recalcificación del plasma. Las muestras se mezclaron con agitadores de plástico a intervalos cortos durante la posterior incubación a 37 °C. El tiempo de coagulación leído en el cronómetro fue el momento en el que se pudo reconocer claramente un coágulo con formación de injerto en los tubos de ensayo correspondientes. Dado que la coagulación en las mezclas con los diferentes patrones de prueba a veces comenzó a intervalos cortos, cada analizador procesó como máximo 3 tubos de ensayo simultáneamente.

Una alícuota de 1 ml se transfirió inmediatamente a los tubos de ensayo con la muestra de prueba de apósitos para heridas impregnados de minerales después de la extracción de sangre para la medición debido a que la coagulación comenzó inmediatamente en los tubos de suero. La manipulación adicional de las mezclas de prueba con las muestras de sangre total y la determinación del tiempo de coagulación se realizaron de la misma manera que en las mezclas de prueba con plasma citratado recalcificado como se describió anteriormente. En las pruebas preliminares para determinar los minerales más eficaces, estos se probaron en las mismas condiciones antes de la impregnación textil en forma de polvo o granulado y después se añadieron a las muestras de plasma y sangre total en una concentración de 100 mg por mililitro.

35 2. Materiales usados

Como se mencionó en la sección de metodología experimental, para las muestras de sangre se utilizó el sistema Vacutainer de Becton Dickinson con 7 ml de citrato de sodio y tubos de suero del mismo fabricante.

Los siguientes minerales se implementaron en forma de polvo o en forma de gránulos: MF2, MF4, MF4/200, MF7, QuikClot, f-speed y Kaolinit.

Las muestras textiles utilizadas, con y sin impregnación de minerales, comprendían: PES-V1, PES-V1-MF7, PES-V2, PES-V2-MF7, Algodón, Algodón-MF7, Vokano, 1764 Natural, 1764 Blanco, 5150 Petra, 1611/014, 1144, 1267/400, 1267/500 (tela de algodón con diferentes densidades de tela y espesores de fibra), AI, AII, AIII, AIV, BI, BII, BIII, BIV, FR1, FR2, FR3, FR4, FA1, FA2, FV1a, FV1b, FV2, FV3, FV1/5, FV1/10a, FV1/10b, FA25a, FA25b, FM1, FM2, FM4, FM5, FM8 y gasa de combate.

50 3. Representación de los resultados y evaluación de los hallazgos

En la primera serie de exámenes se determinaron mediante el uso de los sistemas de ensayo in vitro descritos los minerales en polvo y la capa base textil que mejor actúan para reducir el tiempo de coagulación en plasma citratado recalcificado y en sangre total. Los apósitos para heridas FA2, FV3 y FM5 impregnados de minerales surgieron como los mejores ejemplos de la combinación de estos resultados y su utilización en trabajos de desarrollo adicionales, ya que obtuvieron los mejores resultados con respecto a la reducción del tiempo de coagulación, el apósito textil utilizado y la estabilidad de la impregnación de minerales (Figuras 6 y 7). La Figura 6 muestra: Prueba in vitro de la influencia de las capas bases de algodón impregnadas de minerales de las series FA y FV sobre el tiempo de coagulación en el plasma citratado recalcificado de un donante de sangre sano representativo en comparación con el producto de la competencia gasa de combate.

La Figura 7 muestra: Prueba in vitro del efecto de las capas bases de algodón impregnadas de minerales de las series FV1: FA2 y FM sobre el tiempo de coagulación en el plasma citratado recalcificado de un donante de sangre sano representativo en comparación con el producto de la competencia gasa de combate.

Las muestras de algodón FA2, FV3 y FM5 impregnadas de minerales optimizadas permitieron reducir el tiempo de coagulación in vitro tanto en plasma citratado recalcificado como en sangre total de donantes de sangre sanos de 6 a

8 a poco menos de 2 minutos. En comparación con el producto gasa de combate de Estados Unidos, los apósitos para heridas preferidos de acuerdo con la invención reducen el tiempo de coagulación de la misma manera o ligeramente más en dependencia del donante de sangre. Durante las pruebas in vitro realizadas en plasma citratado recalcificado transparente, se hizo evidente que el producto de la competencia gasa de combate da como resultado un enturbiamiento significativo del plasma en unos pocos segundos debido al mineral desprendido de la base textil. Por lo tanto, en la aplicación práctica de gasa de combate, se puede suponer que el mineral desprendido se elimina del área de la herida y de esta manera disminuye el efecto hemostático del producto de la competencia. Este tipo de enturbiamiento del plasma no se observó en los apósitos para heridas preferidos de acuerdo con la invención, es decir, los propios apósitos para heridas se caracterizan por una mayor estabilidad de la impregnación de minerales en comparación con el producto de la competencia.

Aquí adquiere gran importancia la evidencia proporcionada por el sistema de pruebas in vitro establecido de que el tiempo de coagulación en sangre total y plasma citratado de pacientes con riesgo de trombosis se puede reducir a 2 minutos mediante tratamiento con anticoagulantes con los apósitos para heridas preferidos de acuerdo con la invención como con los controles sanos. En ausencia de los apósitos para heridas impregnados de minerales, el tiempo de coagulación en los métodos de control se extendió a 20 minutos en estos pacientes mediante la introducción de un inhibidor de la agregación de trombocitos y antagonistas de la vitamina K, en comparación con los 6 a 8 minutos de los donantes de sangre sanos. Por lo tanto, esto significa que en pacientes con riesgo de trombosis y una mayor tendencia a sangrar, el uso de los llamados "anticoagulantes" con los apósitos para heridas hemostáticos optimizados desarrollados permitió lograr una reducción del 90 % en el tiempo de coagulación.

La Figura 8 muestra: Efectos de los minerales en polvo hemostáticos sobre el tiempo de coagulación en sangre total de un donante de sangre sano en comparación con un riesgo de trombosis representativo de un paciente tratado con el inhibidor de la agregación de trombocitos ASS.

La Figura 9 muestra: Efectos de los minerales en polvo hemostáticos sobre el tiempo de coagulación en sangre total de un donante de sangre sano en comparación con un riesgo representativo de un paciente con trombosis tratado con el antagonista de la vitamina K Falithrom.

Resumen:

Los apósitos para heridas impregnados de minerales de acuerdo con la invención, tales como FA2, FV3 y FM5, son equivalentes al producto de la competencia gasa de combate en su efecto hemostático, pero también se caracterizan por una mayor estabilidad de la impregnación de minerales.

Los apósitos para heridas de acuerdo con la invención también pueden superar por completo la inhibición farmacológica de la coagulación inducida por antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la agregación de trombocitos y la tendencia al sangramiento asociada y, de esta manera, reducir el tiempo de coagulación en pacientes con riesgo de trombosis tratados con estos medicamentos a 2 minutos como con donantes de sangre sanos.

Procesos de impresión y/o impregnación del sustrato textil

El sustrato textil utilizado es una tela no tejida, que se produce en el proceso de hidroenredado o, alternativamente, una tela no tejida tipo aguja.

Las fibras se unen mediante chorros de agua a alta presión en el proceso de hidroenredado y las fibras se unen mediante agujas en la tela no tejida tipo aguja.

La utilización de un rodillo de grabado permite crear una superficie con una estructura perforada en las telas no tejidas, lo que facilita el desprendimiento del apósito para heridas de la herida que se trata.

Además, el polvo de haloisita ya se puede dispersar en la masa de hilado de proteína láctea durante el proceso de hilado de la fibra, de modo que el hilo hilado resultante puede contener hasta un 30 % de haloisita. Las telas no tejidas utilizadas pueden cargarse de diferentes maneras y pueden contener fibras que pueden combinarse.

El sustrato textil puede contener Lyocell u otras fibras fabricadas con celulosa o fibras de proteína láctea fabricadas y/o mezclas de las anteriores, así como también mezclas de haloisita y/o algas que ya están incrustadas en las fibras durante el proceso de hilado de fibras.

Para la impresión por medio de un proceso de serigrafía, se produce una pasta imprimible a partir de polvo de haloisita (250-300 g), agua (950 g) y agente aglutinante (50 g) y después se aplica al sustrato textil por medio de una plantilla de impresión planográfica a una velocidad de la escobilla de 1,2 m/s y subsecuentemente se seca a aprox. 120 °C. Como agentes aglutinantes solubles en agua se utilizan mezclas de celulosa y gelatina o copolímeros a base de estireno y ésteres de ácido acrílico. La viscosidad de la pasta es de 60 dPas de acuerdo con Haake.

La clasificación y empaque de los sustratos textiles impresos se realiza por medio de una cuchilla de empuje, una cortadora láser o una cortadora ultrasónica para obtener bordes de corte precisos. Subsecuentemente se realiza la esterilización y el empaque.

5 Otro proceso de fabricación ilustrativo para el apósito para heridas se realiza de acuerdo con las siguientes etapas:

1. Mineral activo: nanotubos de haloisita natural (HNT)

10 Al utilizar la temperatura adecuada introducida en el tratamiento en la forma de 7 Å y adicionalmente en el plasma de baja temperatura con propiedades biocidas equipado para la haloisita natural usada, se implementó la verificación del cumplimiento de los requisitos de pureza para Kaolinum Ponderosum/Caolín médico. Los nanotubos de haloisita son biocompatibles y, por lo tanto, no están sujetos a la definición de nanopartículas de la UE (> 50 % < 100 nm) y están clasificados por la EPA como no tóxicos/GRAS (4a).

15 2. Hilos textiles y tela no tejida utilizados

También se usan preferentemente las siguientes fibras como una mezcla:

- 20 e) Fibras de Lyocell con hasta un 20 % (% en volumen) de suplemento de algas (incorporado a la fibra)
- f) Una mezcla de fibra de viscosa y fibra de ácido láctico (50:50)
- g) Fibras de ácido láctico con una proporción de haloisita de hasta un 30 % (incorporada a la fibra)
- h) Tela no tejida producida a partir de fibras 100 % de ácido láctico.

25 Las haloisitas se dispersan por medio de un proceso durante la fabricación de las fibras/masa de hilado y de esta manera se integran en la matriz de las fibras resultantes de la masa de hilado.

30 Para poder formar el sustrato textil, las fibras se procesan subsecuentemente de acuerdo con los procesos de fabricación ilustrativos y otros posibles preferidos en forma de telas no tejidas, telas tejidas, gasas, telas de punto, telas de ganchillo o cambrays.

3. Tecnología de impregnación

35 Para aplicar una pasta que contiene HNT a la capa base textil se prefiere un proceso de impresión (serigrafía, impresión plana). Por lo tanto, esto proporciona la posibilidad de controlar la relación entre la superficie textil impregnada y no impregnada en áreas superficiales amplias, lo cual es importante con respecto a la absorción de sangre y la adhesión a la herida a tratar.

40 La producción de pasta de haloisita se realiza preferentemente mediante la dispersión de polvo de haloisita en agua destilada con la adición de 1 - 5 % de agentes aglutinantes solubles en agua (en base a una composición de celulosa y gelatina). Después de haber completado la impresión se puede omitir la succión, lavado o sacudimiento subsecuente del exceso de producto mineral.

45 La aplicación para el tratamiento de heridas se realiza preferentemente mediante la aplicación directa de gránulos de mineral o en combinación con tela de gasa textil o telas no tejidas, que se recubren de forma integral con partículas de mineral y otros aditivos mediante diversas tecnologías (inmersión, pulverización) (documentos US 2016 0193380 A1, US 907878 B2).

50 Las desventajas esenciales de los apósitos para heridas a base de minerales fabricados de acuerdo con el estado de la técnica son:

- Desarrollo de alta temperatura durante la aplicación (hasta 70 °C, lo que dará como resultado quemaduras en el entorno de la herida) y poca aplicabilidad/dosificación en el caso de gránulos de zeolita y otros gránulos de mineral.
- Heterogeneidad en el recubrimiento o impregnación de apósitos textiles para heridas debido a las tecnologías y materiales tejidos utilizados anteriormente (partículas de mineral de hasta 10 µm de tamaño) y, actualmente, y
- 55 poca capacidad de desprendimiento de las heridas tratadas, así como también los elevados costos de fabricación debido a la proporción de diversos aditivos,
- No se ha proporcionado hasta la fecha la verificación de los requisitos de pureza (contenido de azufre; contaminantes, plomo, arsénico, cadmio, mercurio y contenidos de otras mezclas cristalinas) de los minerales naturales utilizados hasta ahora (por ejemplo, caolinita, montmorillonita) para los cuales especifican diversas
- 60 farmacopeas para productos ubicados en el mercado.

Los apósitos para heridas preferidos no tienen estas desventajas.

65 La variabilidad de la densidad del sustrato textil (30 - 120 g/cm²) y la cantidad de nanotubos de haloisita incorporados en fibra y/o impresos (3 - 60 g/cm²), (menos de 10 g/m² no entra dentro de la invención), permite una clasificación y empaque muy flexibles de los apósitos textiles para heridas, de modo que se puede lograr una variación personalizada

para una amplia gama de aplicaciones tales como, atención de emergencia, primeros auxilios o atención quirúrgica hospitalaria.

Experimentos con animales sobre hemostasia inmediata en heridas con sangramiento abundante

1. Establecer objetivo

El principio implementado en el estudio in situ/vivo fue probar los efectos promotores y/o aceleradores de la coagulación de piezas de tejido recubiertas con haloisita (es decir, diseños preferidos del apósito para heridas de acuerdo con la invención), que anteriormente se habían probado con éxito en experimentos in vitro. Los potenciales apósitos coagulantes para heridas deben probarse en un órgano que sangra profusamente (in situ).

2. Materiales y métodos

2.1 Diseño del estudio

A las ratas Wistar anestesiadas se les proporcionó un catéter para medir la presión arterial para poder registrar continuamente la presión arterial. Durante el experimento se administró una posdosificación de fluidos y anestésicos por medio de un catéter venoso. Se tomó una muestra de sangre después de completar la instrumentación y el subsecuente equilibrio (20 - 30 minutos).

La cavidad abdominal se abrió a lo largo de la línea alba bajo anestesia profunda con aspiración. Se insertó un catéter en la vejiga para prevenir la retención urinaria durante la cirugía. El riñón izquierdo se hizo visible y accesible cubriéndolo con un paño quirúrgico estéril no absorbente y empujando el asa intestinal hacia un lado. El polo renal caudal se desprendió cuidadosamente del tejido adiposo circundante. Ahora se extrajo una pieza de aprox. 2 - 3 mm de grosor del polo renal caudal. Se indujo un sangramiento masivo a partir de este punto temporal de "0 minutos". Inmediatamente después de extraer el polo renal se colocó directamente sobre la herida el apósito para heridas a probar.

Durante el siguiente período de observación de 20 minutos, se registró la presión arterial y subsecuentemente se implementó una sustitución de volumen con solución salina fisiológica + 1 % de BSA (albúmina sérica bovina). Se extrajo la sangre líquida y coagulada en la cavidad abdominal y se midió al final del período de observación y se examinó la sangre en el apósito para heridas.

Se registró la presión arterial media durante todo el período de observación. Los valores medios para 1 minuto respectivamente se formaron dentro de los primeros 10 minutos después de la curación de la herida para la evaluación, seguidos del valor medio para el período de 10-20 minutos después de la curación de la herida.

2.2 Grupos de prueba

Grupo	Cantidad	Tratamiento
Grupo de prueba 1 = AI	8	Apósito para heridas AI
Controles	8	Apósito para heridas sin recubrir, material básico para AI y AII
Grupo de referencia = Gasa de combate	8	Apósito para heridas, gasa de combate (Cobat
Grupo de prueba 2 = AII	8	Apósito para heridas AII
Grupo de prueba 3= FA2(T)	8	Apósito para heridas FA2(T)

2.3 Parámetros

- Para describir la pérdida de sangre:

Hematocrito (HK) antes y 20 minutos después de la curación de la herida

Cantidad de sangre y coagulación después de 20 minutos en el espacio abdominal

Procedimiento de presión arterial, máxima caída de la presión arterial, tiempo hasta volver a lograr el nivel inicial de la presión arterial

Peso del apósito para heridas antes y después (+20 minutos) de la aplicación

- Para describir el apósito para heridas:

Descripción de la condición antes de la retirada

Descripción del comportamiento antes de la retirada

Observación de sangramiento posterior después de la retirada

3 Resultados

3.1 Pérdida de sangre

3.1.1 Reproducibilidad del tamaño de la herida

Para poder estimar la reproducibilidad del tamaño de la herida en el modelo seleccionado, se determinó el peso del polo renal extraído y de esta manera se obtuvieron los valores medios contenidos en la Tabla 1 para los grupos.

Tabla. 1: Peso de la pieza de riñón extraída (valor medio $\pm$ SD)

	AI	KO	Gasa de combate	AII	FA 2(T)
Peso del polo renal [mg]	109 $\pm$ 36	122 $\pm$ 44	140 $\pm$ 30	115 $\pm$ 30	128 $\pm$ 19

3.1.2. Presión arterial

La caída más alta de la presión arterial de 50 $\pm$ 25 mmHg se midió en el grupo de control (Figura 10). No solo el material de referencia (gasa de combate), sino también los materiales de prueba, dieron como resultado una caída de la presión arterial reducida hasta la mitad. La caída más baja se pudo observar después de aplicar A II (Figura 10). La presión arterial más baja se midió como media después de 2-3 minutos.

Mientras que en el grupo de control el nivel inicial solo se logró inicialmente en promedio después de 18,8 $\pm$ 4,1 minutos y en parte no nuevamente en el animal individual, la presión arterial en AI ya se elevó en promedio después de 7,5 $\pm$ 2,1 minutos y en A II después de 9,1 $\pm$ 7,3 minutos al valor inicial nuevamente (Figura 11, Figura 12).

3.1.3. Hematocrito

La pérdida de sangre en el grupo de control da como resultado una disminución del hematocrito al 89 % del valor inicial. La pérdida del hematocrito durante el período de observación de 20 minutos es leve (91 % del valor inicial) en el grupo de referencia (gasa de combate), en A I (93 %) y en A II (94 %) y significativamente menor en FA2(T) (95 %).

3.1.4. Cantidad de sangre en la cavidad abdominal

La mayor cantidad de sangre y la mayor coagulación se habían acumulado en el grupo de control al final del período de observación. Las cantidades medidas en el objeto de referencia, y especialmente en los grupos de prueba, indicaron una velocidad de sangramiento menor. El efecto fue más pronunciado después de la aplicación de AII (Figura 13).

3.1.5. Capacidad de succión del apósito para heridas

La formación de la diferencia entre el peso final y el peso inicial indicó que el material de control era menos absorbente, gasa de combate, A I y A II unieron más sangre y FA2(T) fue evidentemente el más absorbente y/o promovió más coagulación (Figura 4, Figura 13).

3.2. Observación del apósito para heridas

El apósito para heridas del grupo de control parece ópticamente algo rígido y firme y poco absorbente. Después de un período de observación de 20 minutos, el apósito para heridas queda casi suelto sobre el polo renal. El material de referencia gasa de combate es muy delgado, se colapsa muy fácilmente al contacto con la sangre, se adhiere a la herida y se puede aflojar fácilmente después de 20 minutos, de manera que se induce un ligero sangramiento postoperatorio o subsecuente. Los materiales de prueba A I y A II se adhieren al riñón, pero pueden aflojarse fácilmente después del período de observación y causar sangramiento postoperatorio o subsecuente menor. El

material de prueba FA 2(T) (consulte arriba) se adhiere fácilmente a la herida y la sangre penetra inmediatamente a través de la capa y se coagula. La retirada solo induce un sangramiento postoperatorio o subsecuente menor.

4. Resumen

5 La observación de la presión arterial media después de haber colocado la herida aguda en el riñón y haber aplicado varios materiales indica que FA 2(T) tiene un efecto hemostático que es comparable al del material de referencia y de esta manera reduce la caída de la presión arterial. De la reducción aún más clara de la caída de la presión arterial durante la curación de la herida después de aplicar el apósito A I y especialmente A II, además de la influencia
10 relativamente baja sobre el hematocrito, se puede deducir un efecto favorecedor de la coagulación sanguínea más fuerte de los apósitos para heridas recubiertos con haloisita. La pequeña cantidad de sangre y coágulos de sangre que se acumulan en la cavidad abdominal, así como también la buena capacidad de unir la sangre al material, también demuestran el efecto promotor de la coagulación de la sangre más eficaz, particularmente para A II.

REIVINDICACIONES

1. Un apósito hemostático para heridas,
caracterizado porque
- comprende un sustrato textil y
- haloisita,
en donde el apósito para heridas contiene un contenido de haloisita de 10 g/m² - 60 g/m².
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1,
caracterizado porque
el sustrato textil comprende fibras compuestas,
en donde las fibras compuestas comprenden mezclas seleccionadas del grupo que comprende fibras de viscosa, algas y/o proteína láctea.
3. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
las fibras compuestas son fibras regeneradas.
4. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
las haloisitas se seleccionan del grupo de haloisita de 7 Å, haloisita de 10 Å y/o mezclas naturales de las mismas,
en donde en particular las haloisitas seleccionadas cumplen los requisitos de pureza con respecto a las proporciones de componentes traza y metales pesados.
5. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
la haloisita es nanotubos de haloisita que tienen las siguientes dimensiones: diámetro interior: 10 - 20 nm (nanómetros), diámetro exterior: 50 -70 nm, longitud: 0,3-4 µm (micras).
6. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
la haloisita está presente en el sustrato textil al que se ha aplicado por medio de un aglutinante y el aglutinante comprende 90 % - 95 % de agua desionizada y 5 % en masa - 10 % en masa de acrilato o gelatina.
7. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque
el sustrato textil tiene una densidad entre 30 g/m² y 120 g/m², preferentemente 50 g/m²
y/o el sustrato textil es una tela no tejida, una tela tejida, una gasa, una tela de punto, una tela de ganchillo
y/o una tela unidireccional.
8. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
las fibras compuestas tienen entre un 3 % en volumen y un 30 % en volumen de algas y/o consisten hasta un 100 % en volumen en proteínas lácteas.
9. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
las fibras compuestas tienen un contenido de haloisita de hasta un 30 % en volumen.
10. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
la haloisita se aplica al sustrato textil por medio de procesos de impresión, en particular por medio de serigrafía, impresión tipográfica, huecograbado y/o impresión planográfica,
preferentemente serigrafía o impresión planográfica.
11. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
la haloisita cubre toda la superficie o preferentemente 30 % - 70 % de la superficie del sustrato.

12. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la haloisita se trata previamente a una temperatura de 200 °C.
- 5 13. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la hemostasia.
14. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la promoción de la coagulación, en particular también en pacientes que están tomando medicamentos anticoagulantes.
- 10 15. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar
- 15 - como apósito biocida para heridas y/o
- en la atención de heridas de personas y/o animales y/o
- como apósito para heridas para la atención de heridas agudas, especialmente para heridas de bala y/o heridas por astillas.

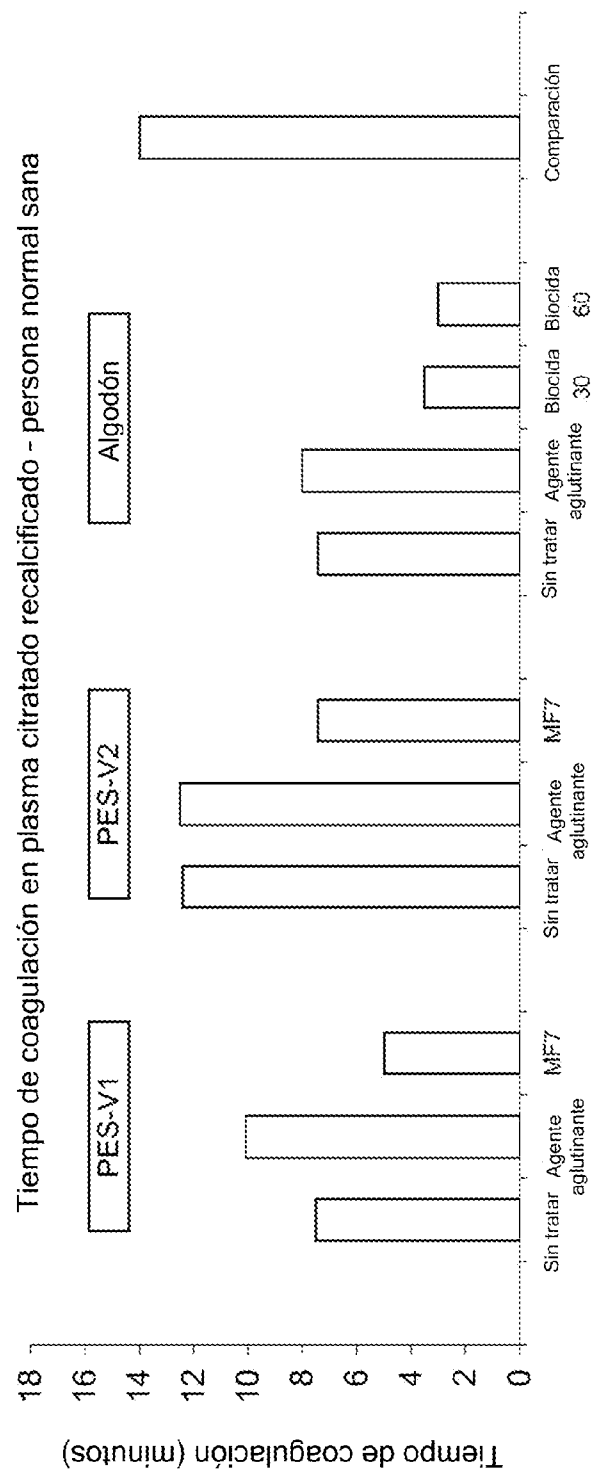


Figura 1

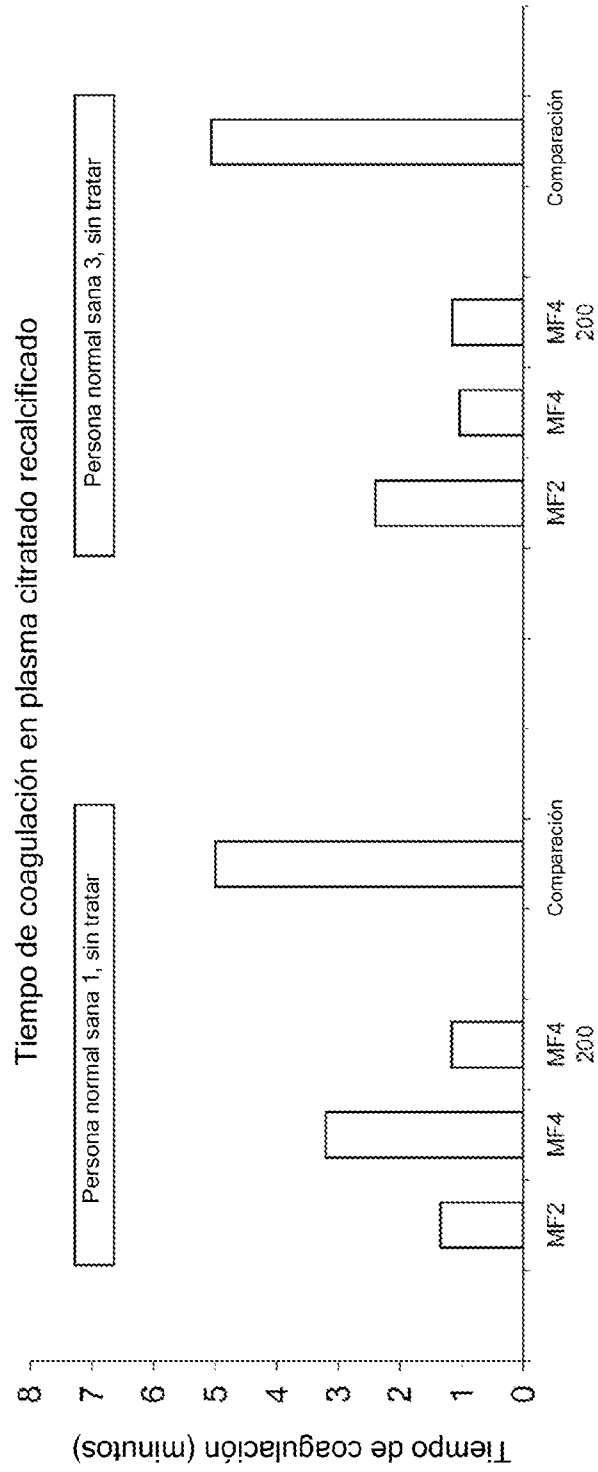


Figura 2

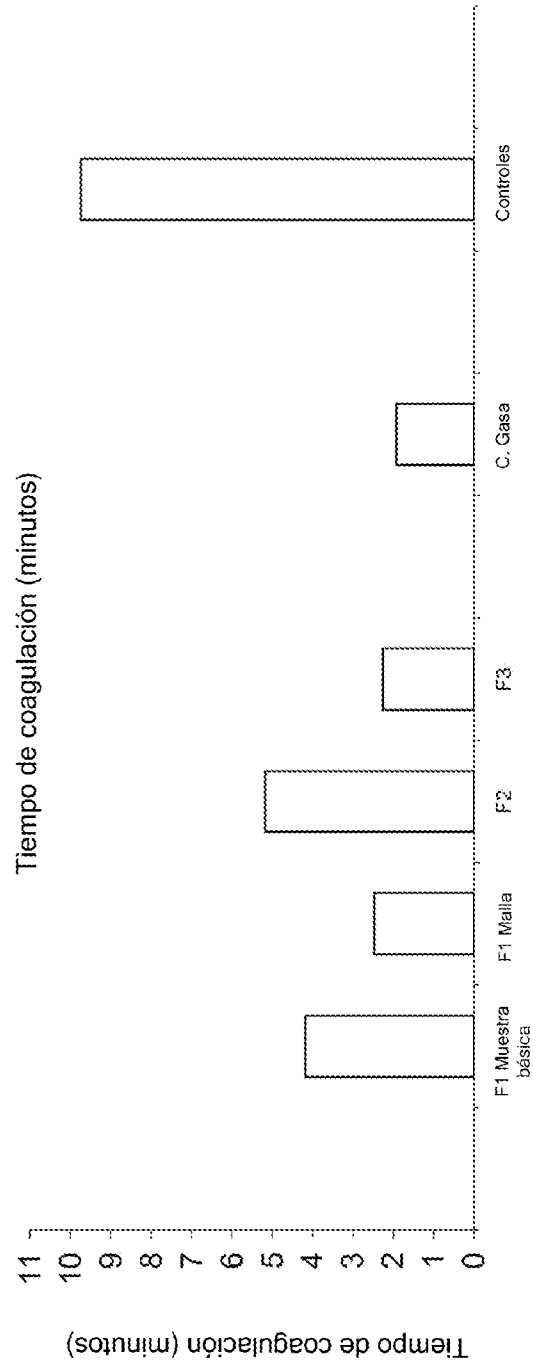


Figura 3

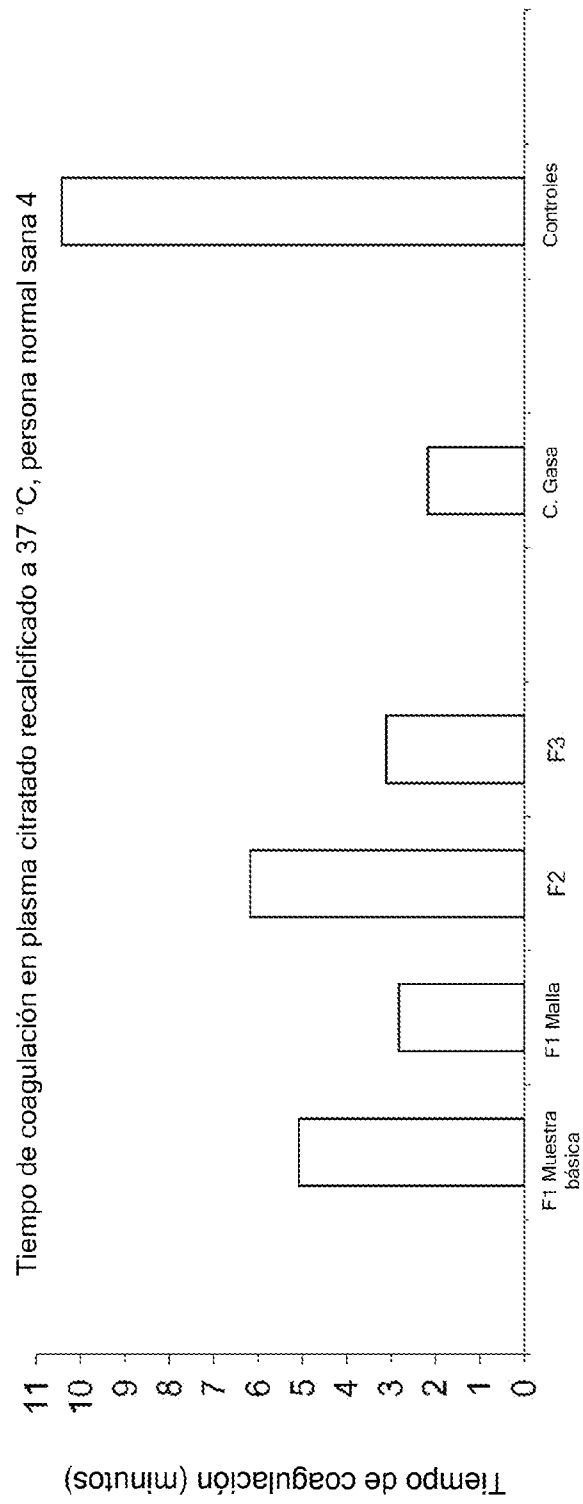


Figura 4

Propiedades	Haloisita
Dureza (Mohs)	2,0
Densidad del mineral	2,6 g/cm ³
Densidad bruta	Ø 0,3 g/cm ³
Índice de ruptura	1,55
Área superficial interna	20 – 60 m ² /g
Morfología (tubos)	Normal > 90 % < 2µm Longitud <1-2 µm Ø exterior <50 µm Ø interno <10 - 20 µm
Relación de aspecto	5 – 30 < 50 nm < 10 - 20 nm
Valor de pH	5 - 7
Color	Gris - Ultra blanco (> 90 % filtro azul)
Crudeza	Muy bajo (cuando hay presencia de óxido de sílice cristalino)

Figura 5

Propiedades	Haloisita
Dioxina/Furano (de origen natural)	Muy bajo (grado de sustitución < 0,5 ng/kg {d.s.})
Contiene metales pesados (de origen natural)	Total de menos de 100 - 300 ppm
Resistente contra ácidos	Alto
Estabilidad térmica	Hasta 500 °C (Comienzo de la pérdida de agua de cristalización a aprox. 14 %)
Tipos de haloisita de origen natural	Haloisita de 10 Å Haloisita de 7 Å (deshidratada)

Clasificación de producto alimenticio	Si (E 558)
Clasificación IACR	Si (Clase 3)
Clasificación EPA	Si (Clase 4A no tóxico)
Farmacopea (UE, EE. UU., RU)	Designado como (Bolus alba sintético, Caolinita {Español: Arcilla de China})

Figura 5A

Criterios/Parámetros	Variabilidad en las haloisitas analizadas originarias de todo el mundo
Haloisita contenida	50 - 90 %, principalmente mezclas de los tipos de haloisita de 10 Å y 7 Å
Óxido de silicato contenido	< 0,5 - 15 % (Cuarzo, Cristobalita)*
Alunita contenida	Hasta 20 % (solo 3 casos no tienen alunita)
Otros minerales contenidos	Por ejemplo, caolinita hasta un máximo de 60 % feldespato, mica, esmectitas, sulfuros, sulfatos, minerales ferrosos hasta 10 %
Distribución del tamaño de grano	60 - 100 % menos de 2 µm
Geometría de los nanotubos	Longitud: 0,5 - 6 µm; diámetro exterior: 60 - 120 µm
Relación de aspecto	5 - 30 nm

*El óxido de silicato cristalino se clasifica en el Grupo 1 de IARC, información más detallada acerca del contenido > 0,1 % se puede encontrar en la bibliografía de referencia 1.

Figura 5B

HNT	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	Morfología			Relación de aspecto
			Ø diámetro (nm)			
			Longitud	Interno	Exterior	
HNT 1	34,5	2,0	0,5 - 1,0	15	90	~10
HNT 2	25,0	23,0	0,3 - 1,0	25	120	~8
HNT 3	35,0	0,2	6,5 - 1,2	20	120	~10
HNT 4	37,5	0,4	0,6 - 1,2	20	100	~10
HNT 5	31,1	0,7	0,4 - 1,0	15	80	~10
HNT 6	35,5	0,3	0,5 - 1,5	25	90	~12
HNT 7	35,9	1,3	0,5 - 3,5	15	60	~30
HNT 8	36,0	0,8	0,3 - 1,0	20	100	~10

Figura 5C

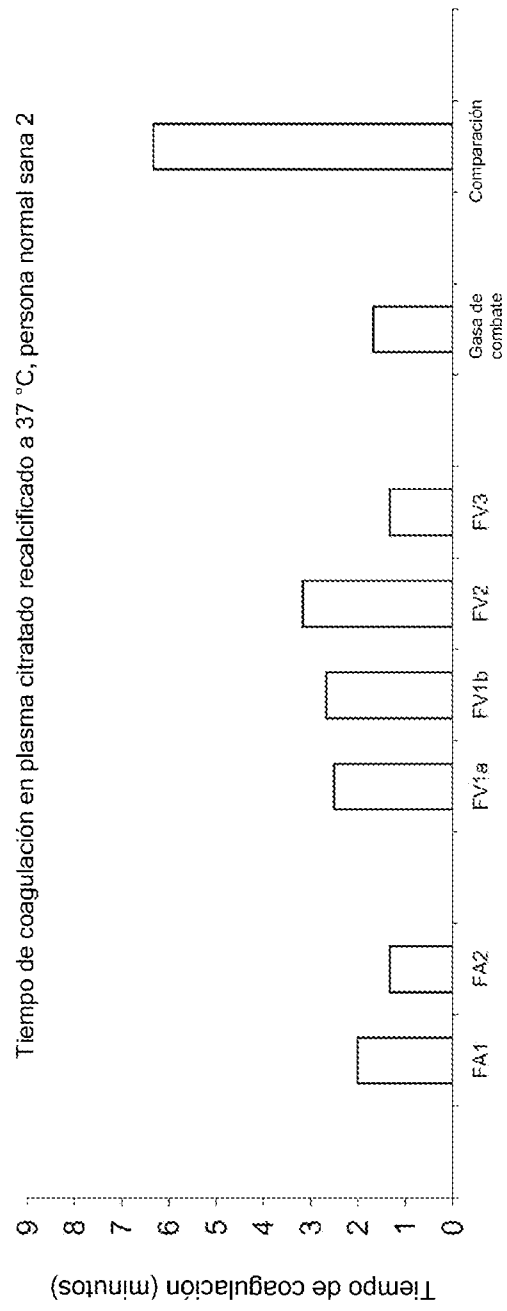


Figura 6

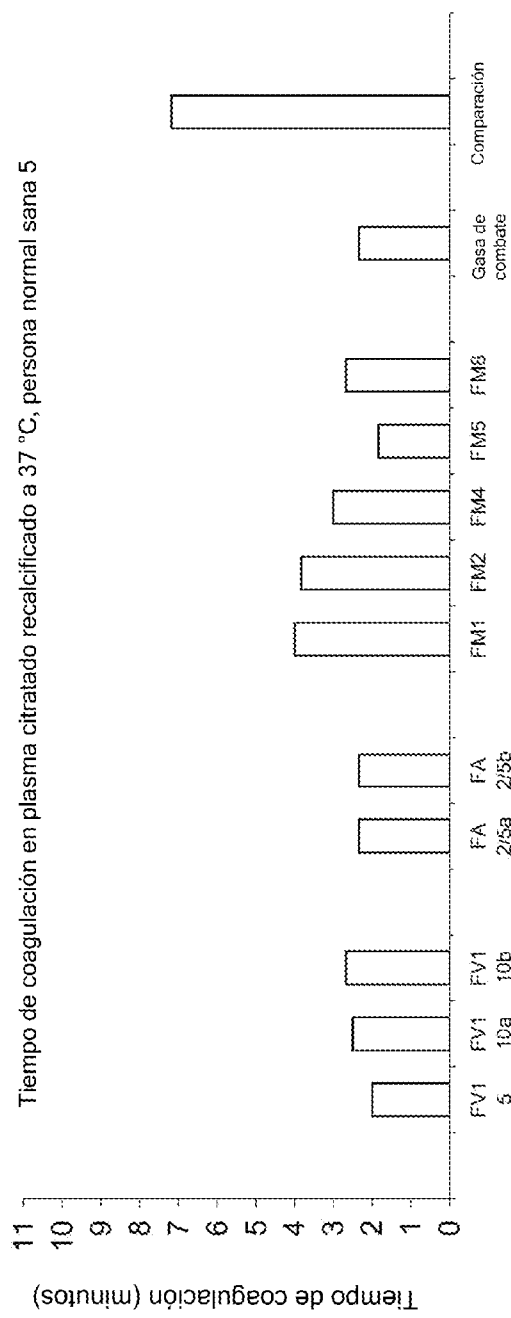


Figura 7

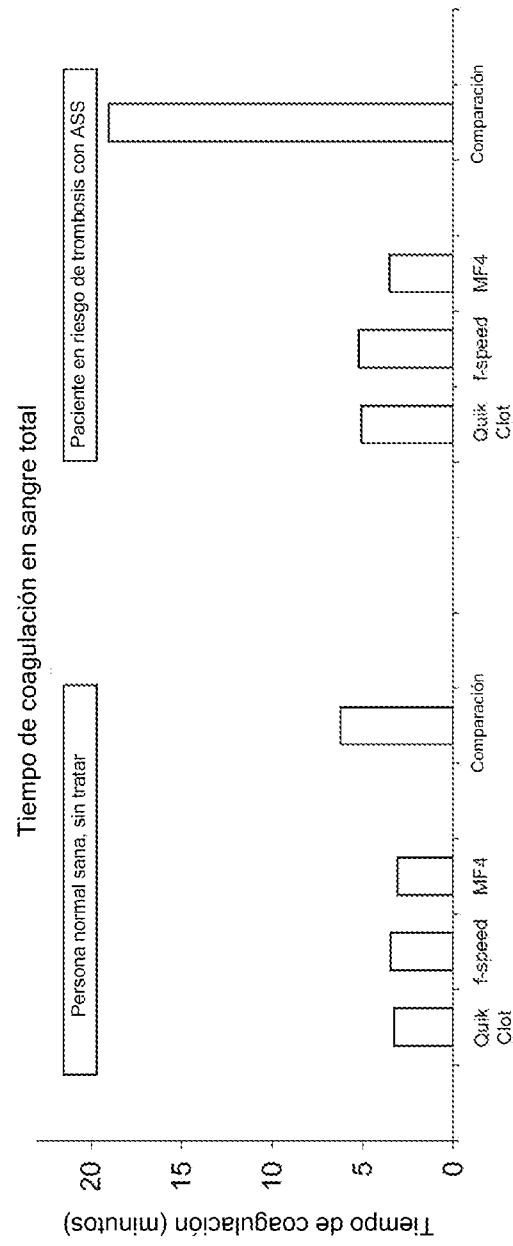


Figura 8

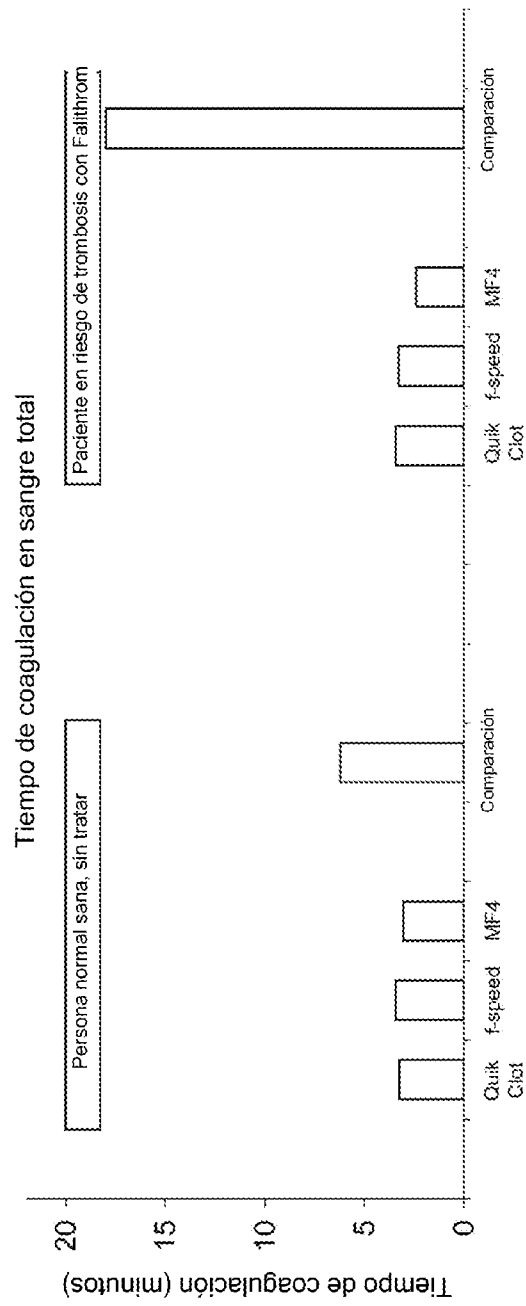


Figura 9

Valores medios de la pérdida de presión arterial máxima

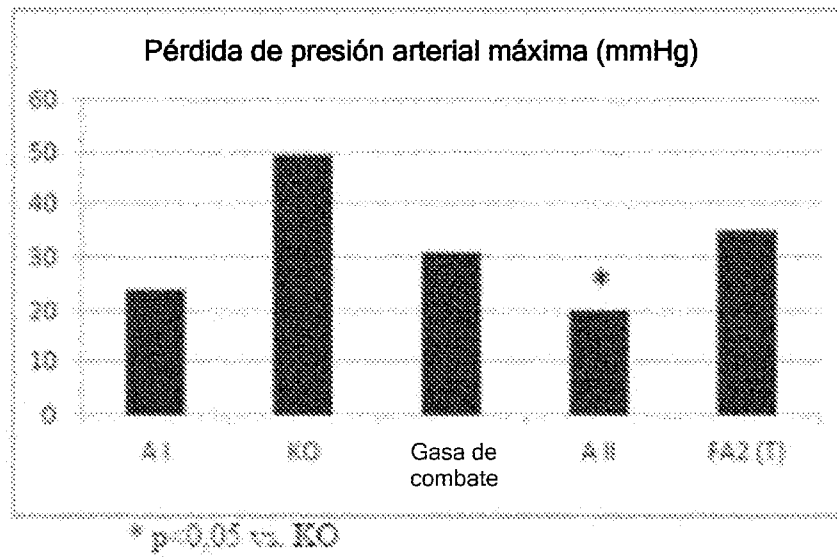


Figura 10

Valores medios de la duración de la caída en la presión arterial

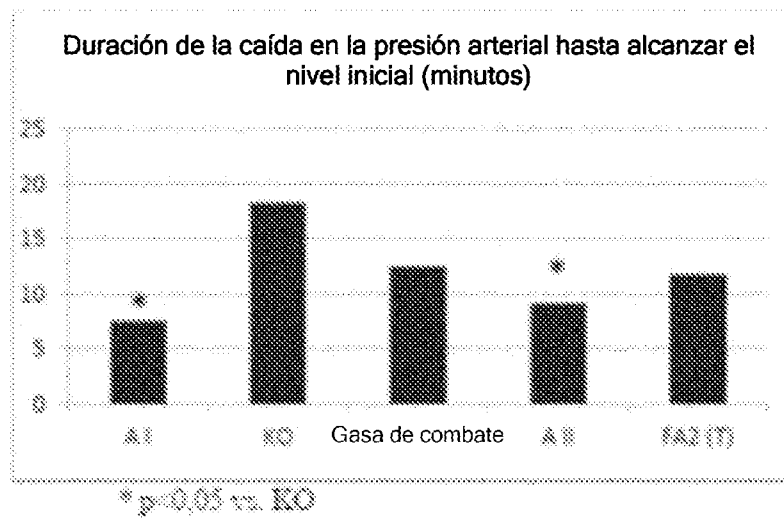


Figura 11

Curvas de valores medios de las progresiones de la presión arterial

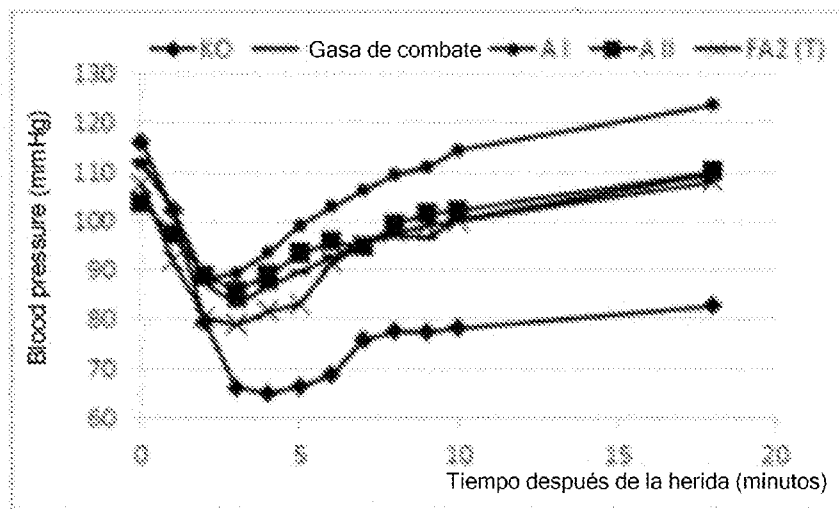


Figura 12

Valores medios de las cantidades de sangre líquida (A) y coagulada (B) acumulada en la cavidad abdominal

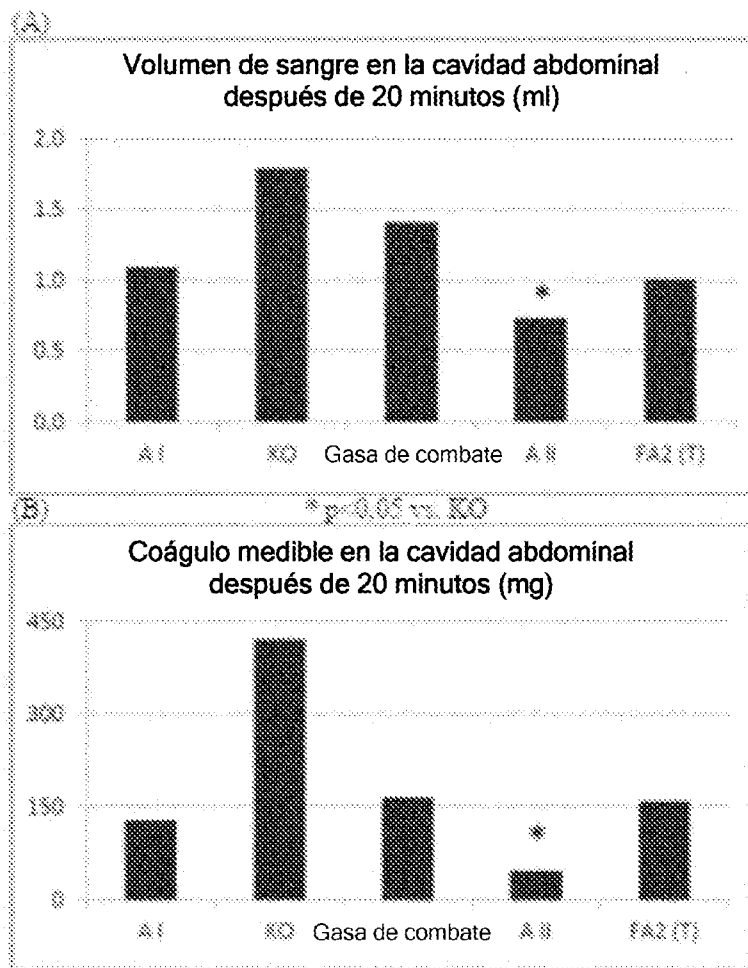


Figura 13

Valores medios de las diferencias de peso en el apósito para heridas antes y después del tiempo de observación de 20 minutos

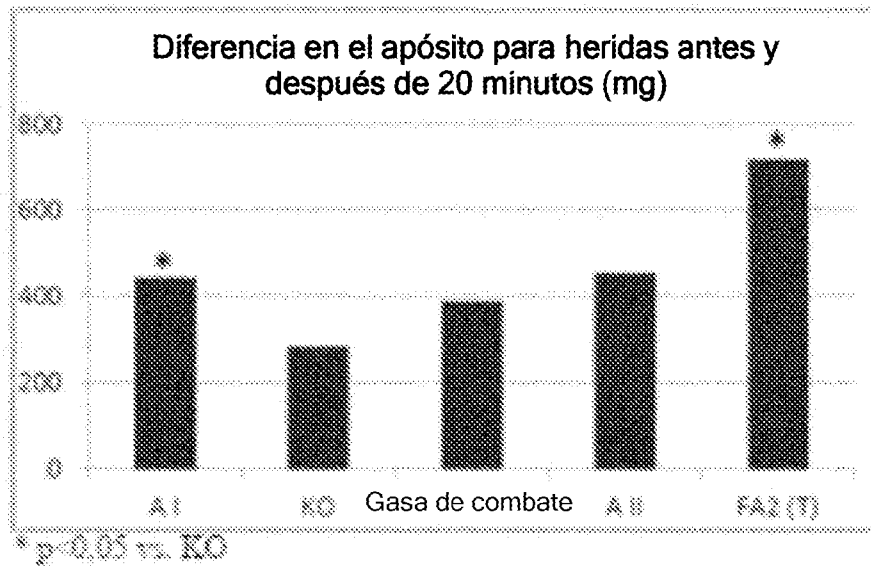


Figura 14