(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992777 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.23

(22) Дата подачи заявки
2018.07.20

(51) Int. Cl. ***A61L 15/18*** (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

(54) НОВАЯ РАНЕВАЯ ПОВЯЗКА ДЛЯ ГЕМОСТАЗА

(31) **10 2017 116 511.8**
(32) **2017.07.21**
(33) **DE**
(86) **PCT/EP2018/069761**
(87) **WO 2019/016367 2019.01.24**

(71) Заявитель:
СПИД КЕА МИНЕРАЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Шомбург Йоахим, Лёфлер Марита, Шульц Кристиан, Зальцзидер Экхард, Фрон Вольфганг (DE)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к раневой повязке, которая обладает гемостатическими, стимулирующими коагуляцию и биоцидными свойствами, и, следовательно, может быть использована, в частности, для лечения острых ран. Типичной областью применения для лечения острых ран является, например, лечение огнестрельных ран. Новый тип раневой повязки согласно настоящему изобретению особенно отличается выбранными галлуазитами, которые, например, наносят на текстильные волокна или нетканые материалы.

201992777 A1

201992777 A1

НОВАЯ РАНЕВАЯ ПОВЯЗКА ДЛЯ ГЕМОСТАЗА

Настоящее изобретение относится к раневой повязке, которая обладает гемостатическими, стимулирующими коагуляцию и биоцидными свойствами, и, следовательно, может быть использована, в частности, для лечения острых (свежих) ран. Типичной областью применения для лечения острых ран является, например, лечение огнестрельных ран. Инновационная раневая повязка согласно настоящему изобретению особенно отличается выбранными галлуазитами, которые, например, наносят на текстильные волокна или нетканые материалы.

Состояние технологии

Современный уровень технологии включает несколько раневых повязок для огнестрельных ранений. Многие ресурсы для лечения огнестрельных ранений включают, например, повязки из хлопка или других типов материалов. Кроме того, существуют так называемые марлевые повязки, которые содержат слой-носитель из марли, покрытый хитозаном. Также известны гемостатические повязки, которые покрыты каолином, которые таким образом ускоряют свертывание крови. В дополнение к каолину для покрытия повязок также можно применять гранулы цеолита, трехслойные силикаты или диатомовую землю. При изготовлении раневых повязок на минеральной основе нанесение минерального материала на подложку осуществляют при помощи таких технологий, как окунание или распыление, если необходимо, с применением связующих или химических добавок.

Недостатки состояния технологии

Описанный уровень техники характеризуется множеством недостатков:

- развитие высоких температур (вплоть до 70°C с ожогами в раневой среде) и плохая применимость в случае гранул цеолита и других минеральных гранулятов, а также необходимость очистки раны после гемостаза;

- неоднородности в покрытии или пропитке текстильных раневых повязок, свойственные известным технологиям, и плохая отделяемость от обработанных ран, а также высокие производственные затраты из-за применения различных добавок;

- недостаточность требований к чистоте природных минералов, применяемых в уровне техники; минералы не соответствуют требованиям фармакопеи по чистоте и,

следовательно, должны оцениваться как критические для одобрения медицинского продукта;

- при известных в настоящее время технологиях пропитки и нанесения покрытия может быть достигнута только полная пропитка поверхности текстильной подложки, что может препятствовать быстрому потоку.

Задача настоящего изобретения

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении раневой повязки, которая не обладает недостатками современного уровня техники. В частности, задача настоящего изобретения заключается в обеспечении раневой повязки, которая сочетает свойства гемостаза со свойствами сниженного риска тромбоза. Кроме того, задачей настоящего изобретения является обеспечение того, чтобы раневая повязка очень гибко прилипала к коже и являлась легко отсоединяемой от раны после лечения острой раны и, следовательно, не вызывала какого-либо нового кровотечения. Раневая повязка также должна являться эффективной в случае пациентов, которые принимают препараты, разжижающие кровь, или пациентов, у которых активность свертывания крови является сниженной независимо от указанных препаратов.

Решение задачи

Указанную выше задачу решают при помощи гемостатической раневой повязки, которая содержит текстильную подложку, например, из композитных волокон, и галлуазит. Текстильные подложки включают, в частности, тканую ленту, тканые материалы, трикотажные ткани и/или нетканые материалы. Соответственно, настоящее изобретение относится к новой текстильной раневой повязкой с минеральной пропиткой с удивительно хорошими гемостатическими и биоцидными эффектами в сочетании с пониженным риском тромбоза.

Раневую повязку согласно настоящему изобретению можно на удивление гибко наносить на кожу и очень легко удалять после лечения острой раны, и, следовательно, она не вызывает нового кровотечения. Также удивительно, что использование раневой повязки согласно настоящему изобретению не сопровождается повышением температуры и/или микробной нагрузкой на рану, подлежащую обработке.

Галлуазит может быть удивительно равномерно распределен на текстильной подложке, что обеспечивает хорошее и быстрое поглощение крови и поток через текстильную положку при обработке ран.

Заслуга авторов настоящего изобретения заключается в том, что они показали, что применение галлуазитов приводит к неожиданно улучшенному гемостазу, особенно в случае огнестрельных ран, при нанесении галлуазитов на текстильную подложку в форме раневой повязки.

Не было очевидно, что указанные свойства улучшенного гемостаза связаны с удивительно сниженным риском тромбоза.

Предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения

Предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения обусловлены зависимыми пунктами формулы изобретения.

В предпочтительной форме предполагают, что текстильная подложка, на которую наносят галлуазит, должна содержать композитные волокна. Также удивительно, что композитные волокна особенно хорошо подходят для равномерной абсорбции галлуазитов или для покрытия галлуазитами. Совершенно удивительно, что сочетание композитных волокон и галлуазитов и/или комбинация, полученная из композитных волокон и галлуазитного покрытия, приводит к удивительно хорошему гемостатическому и биоцидному эффекту при уходе за раной.

Слой силикатов каолинита и монтмориллонита, применяемых в настоящее время, является слоистым и монополярным (отрицательные заряды слоя), что, следовательно, означает, что влияние на укорочение естественного коагуляционного каскада меньше по сравнению с трубчатым и биполярным галлуазитом согласно настоящему изобретению.

Дополнительным преимуществом является то, что раневая повязка согласно настоящему изобретению воспринимается пациентом, как более бережная по сравнению с продукцией согласно уровню техники. По этой причине готовность использовать раневую повязку, например, для неотложной медицинской помощи гораздо выше по сравнению с известной в настоящее время продукцией.

Предпочтительные композитные волокна представляют собой, например,

материалы, изготовленные из вискозы, волокон молочного белка и/или водорослей.

Особенно предпочтительные композитные волокна представляют собой регенерированные волокна, такие как, например, лиоцелл, купро, вискоза или модал.

Регенерированные волокна являются предпочтительными волокнами, которые можно получать из природного возобновляемого сырья с применением химических процессов. В частности, они представляют собой производные целлюлозы, например, из древесины.

Синтетические искусственные волокна или природные волокна, конечно, также можно применять преимущественно. В контексте настоящего изобретения синтетические искусственные волокна представляют собой все искусственные волокна, которые можно получать, например, из природных или синтетических полимеров, а также неорганических соединений с применением химико-технических процессов. Например, можно применять синтетические полимеры, такие как полиэфир, полиамид, полиимид, арамид, полиакрил и другие.

Кроме того, также можно использовать волокна из природных полимеров, таких как ацетат, триацетат, альгинат, белковые волокна, хитин или эластодиен. Также предпочтительными являются регенерированные целлюлозные волокна. Полагают, что предпочтительными волокнами вискозы являются волокна, полученные из целлюлозы вискозным способом. Предпочтительные модальные волокна получают при помощи модифицированного вискозного способа, и поэтому они обладают более высокой прочностью по сравнению с сухой или влажной вискозой. Лиоцелл получают при помощи способа мокрого прядения, благодаря чему волокна характеризуются очень высокой прочностью в сухом состоянии и влажном состоянии. В таких случаях предпочтительные волокна молочного белка могут представлять собой линейные макромолекулы с по меньшей мере 85 масс.% звеньев сложного эфира молочной кислоты. Другие предпочтительные волокна представляют собой волокна, которые получают из целлюлозных волокон или белковых волокон, таких как волокна белка бобов модифицированной сои, зеиновые волокна, казеиновые волокна или искусственные волокна, продуцируемые микроорганизмами.

Совершенно неожиданно, что композитные волокна, которые содержат смеси,

выбранные из группы волокон вискозы, водорослей и/или молочного белка, обладают особенно полезными свойствами, связанными с сокращением времени гемостаза. Кроме того, эксперту не было особенно очевидно, что указанные предпочтительные композитные волокна обладают особенно хорошим биоцидным эффектом в сочетании с галлуазитами, и что они при этом не характеризуются недостатками уровня техники. Указанные недостатки включают, в частности, неприятное повышение температуры и нагрев в раневых повязках согласно уровню техники.

В особенно предпочтительной конструкции галлуазиты в форме галлуазитных нанотрубок наносят, например, на указанные выше композитные волокна или на другие текстильные подложки. Неожиданно, что применение нанотрубок приводит к получению особенно эффективных и удобных в применении раневых повязок. Применение нанотрубок приводит к получению раневой повязки, которая позволяет достигать гемостаза особенно быстро и без последующего или послеоперационного кровотечения.

Нанотрубки галлуазита-7Ä и нанотрубки галлуазит-10Å являются особенно предпочтительными. Особенно предпочтительные галлуазитные нанотрубки особенно удивительно подходят для решения проблемы согласно настоящему изобретению. Указанные неожиданный эффект также возникает при применении не однородных нанотрубок из числа указанных предпочтительных нанотрубок, а их смесей. Например, может являться предпочтительным применять смесь галлуазитных нанотрубок, содержащих как галлуазит-7Ä, так и галлуазит-10Å. Эксперту не было особенно очевидно, что предпочтительные нанотрубки обладают удивительно хорошими гемостатическими эффектами и не характеризуются недостатками уровня техники.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения галлуазитные нанотрубки имеют следующие размеры: внутренний диаметр: от 10 до 20 нанометров, внешний диаметр: от 50 до 70 нанометров и/или длина: от 0,3 до 4 микрометров. Совершенно неожиданно, что галлуазитные нанотрубки с особенно предпочтительными размерами особенно хорошо подходят для решения проблемы согласно настоящему изобретению.

Предпочтительно, когда галлуазит и/или галлуазитный материал предварительно обрабатывают при 200° Цельсия. Удивительно, что эффект раневой повязки может быть

дополнительно и неожиданно улучшен при предварительной обработке галлуазита при температуре 200° Цельсия перед нанесением на текстильную подложку или пропитывания им.

Таким образом, предпочтительным способом является обработка при 200° Цельсия с превращением доли галлуазита-10Å в галлуазит-7Å. Указанное превращение может существенно влиять на всю долю галлуазита-10Å или только на его часть. Эксперт способен без применения настоящего изобретения определить, какую долю галлуазита-10Ä следует превратить в галлуазит-7Ä, исходя из продолжительности обработки. Предпочтительно можно заранее осуществлять водно-плазменную обработку для уменьшения дзета-потенциала отдельных галлуазитных трубок и/или галлуазитных нанотрубок и улучшения таким образом их дисперсионной способности.

Таким образом, совершенно неожиданно, что могут быть получены совершенно новые типы текстильных раневых повязок, на которые могут быть нанесены галлуазиты или галлуазитные пасты из предпочтительных нанотрубок с применением различных технологий печати, в частности частичной печати.

Может быть предпочтительным адаптировать применяемые галлуазитные нанотрубки к требованиям по чистоте в отношении содержания побочных продуктов (например, кристаллического силиката) и тяжелых металлов при помощи способов отбора и обработки. Также совершенно неожиданно, что указанные выше галлуазитные нанотрубки можно применять в качестве минеральных компонентов, поскольку они обладают необходимой степенью чистоты, и их предпочтительно наносят на текстильные волокна при помощи технологий печати или непосредственно включают в текстильные подложки при помощи различных процессов производства нетканых материалов, предпочтительно процесса гидросплетения. В случае процесса печати в предпочтительном варианте получают водную суспензию минерального вещества с небольшим количеством акрилатного, тилозного и/или желатинового связующего.

Технология трафаретной печати обеспечивает точную и разнообразную пропитку поверхности текстильной ткани в отличие от известных технологий распыления и окунания согласно уровню техники, поэтому введение дополнительных химических реагентов и агентов, как предусмотрено в уровне техники, может являться полностью распределенным.

Галлуазитные нанотрубки являются биосовместимыми, не попадают под определение наночастиц согласно ЕС (> 50% < 100 нм) и классифицируются Управлением по охране окружающей среды США как нетоксичные/признанные полностью безвредными. Всестороннюю классификацию и отнесение галлуазитов к их возможным применениям можно найти на фиг. 5А.

В предпочтительном варианте реализации галлуазиты и/или галлуазитные нанотрубки можно наносить на тканевую подложку при помощи связующего агента. Хотя на первый взгляд кажется очевидным применение связующей способности для позиционирования и фиксации галлуазита на текстильной подложке при помощи связующего, неожиданно, что полезный эффект галлуазита может быть дополнительно улучшен при помощи связующего.

Таким образом, текстильные волокна и раневые повязки согласно настоящему изобретению представляют собой инновационные разработки. В частности, они основаны на композитных волокнах из вискозы/водорослей и/или вискозы/молочного белка, которые также могут непосредственно содержать вплоть до 30% галлуазитных нанотрубок. Исследования ясно показали неожиданно хорошие биоцидные свойства таких текстильных волокон, которые являются очень полезными в отношении широкого спектра ран, которые подлежат обработке. Кроме того, исследования показали, что более низкая плотность нетканого материала по сравнению с текстилем согласно уровню техники (например, Z-Medica) сокращает время гемостаза.

В особенно предпочтительном варианте реализации раневая повязка характеризуется тем, что следующие волокна были использованы альтернативно или в виде смеси для получения повязки:

a) волокна лиоцелла с добавкой вплоть до 20% (об.%) водорослей (предпочтительно включенной в волокно),

b) смесь волокна вискозы и волокна из молочной кислоты (предпочтительно 50:50),

c) волокно молочного белка, содержащее вплоть до 30% галлуазита (предпочтительно включенного в волокно),

d) волокна молочного белка (предпочтительно 100%).

Предпочтительно, чтобы количество галлуазита, который включен в типы волокон, распределялось во вращающейся массе при помощи процесса в рамках процесса производства волокна и/или процесса прядения перед экструзией и таким образом интегрировалось в матрицу волокон, образующуюся из вращающейся массы.

Особенно предпочтительно, чтобы волокна впоследствии обрабатывали с получением нетканого материала, тканого материала, марли, трикотажного материала, плетеных материалов или сетчатых тканей для связывания с текстильной подложкой.

В указанном случае особенно предпочтительно, чтобы пасту, полученную из галлуазитных нанотрубок, дистиллированной воды и, при использовании, медицински безопасного связующего на основе целлюлозно-желатиновой композиции с максимальной объемной долей 5%, наносили на подложку при помощи процесса плоской печати и, следовательно, фиксировали на подложке без необходимости последующей аспирации, смывания или стряхивания материала, который не зафиксировался на поверхности подложки.

Особенно предпочтительно наносить пасту, содержащую галлуазит, не на всю поверхность подложки, а только на ее часть, составляющую от 30 до 70% подложки.

В частности, подложка, нагруженная галлуазитом, предпочтительно имеет общую массу от 25 до 145 г/м^2, предпочтительно от 50 до 80 г/м^2.

Стерилизацию можно проводить при помощи гамма-излучения или обработки газообразным этиленом после сортировки и упаковывания.

В зависимости от предполагаемого применения раневые повязки согласно настоящему изобретению также могут содержать, например, синтетические и/или природные полимеры, такие как полиакрилаты, антибактериальные вещества, такие как йод, серебро, медь и цинк или их смеси, природные каучуки, хитозаны, альгинаты, гидрогели, гидроколлоиды и/или полиуретаны. Они также могут дополнительно содержать окисляющие неорганические и/или органические соединения, дезинфицирующие химические соединения, обычные наполнители и вспомогательные материалы, ароматизаторы и/или красители для усиления дезинфицирующего эффекта и/или в зависимости от предполагаемого применения. В соответствии с настоящим изобретением описанные покрытия на основе галлуазита применяют для производства ранозаживляющих

материалов, в частности компрессов, пластырей и/или повязок.

Предпочтительные раневые повязки, которые могут содержать вплоть до 30 масс.% галлуазитных нанотрубок и которые наносят на композитные волокна из вискозы/водорослей и/или вискозы/молочного белка, неожиданно хорошо подходят для первоначального лечения огнестрельных ран. Также можно очень эффективно лечить травмы колющим оружием. **Об.% предпочтительно относится к волокнистым композициям, и масс.% относится к пастообразным композициям.**

Сортировка и упаковывание описанной гемостатической раневой повязки неожиданно просты и могут быть осуществлены по-разному, так что для различных применений, таких как неотложная помощь, первая помощь или хирургическая помощь пациентам, могут быть реализованы индивидуализированные сортировка и упаковывание. В дополнение к особым и неожиданным гемостатическим и биоцидным эффектам раневой повязки согласно настоящему изобретению неожиданно простые сортировка и упаковывание являются дополнительными преимуществами указанного оборудования. При уходе за раной крайне важно, чтобы перевязочные материалы для обработки раны могли быть отсортированы, упакованы и предоставлены в соответствии с размером обрабатываемой раны. Это особенно важно, если задействованному человеку требуется продолжать двигаться или область раны подвержена движению. Поскольку в указанных случаях раневая повязка должна допускать движение, важно, чтобы раневая повязка могла быть легко подготовлена в качестве агента для обработки раны. Особенно при применении в полевых условиях или, как правило, в кризисных регионах важно, чтобы упаковка, изготовленная по специальному заказу, была предоставлена за очень короткое время.

Ресурсы для обработки раны согласно настоящему изобретению могут представлять собой галлуазитные текстильные подложки в форме раневой повязки с пористой поверхностью, которую затем помещают на рану. Повязка может являться компонентом пластыря, перевязочного материала, компресса или даже нетугой повязки. Раневая повязка может аналогичным образом накладываться на, содержаться или включаться в компрессы, пластыри или повязки другими способами или может являться неотъемлемой частью перевязочного материала. Указанную обработку можно проводить на людях или животных. Кроме того, предпочтительными вариантами реализации настоящего изобретения являются наборы неотложной помощи при огнестрельных ранениях, одноразовые подгузники для

пациентов с кровотечением, гигиенические салфетки или лактационные вкладыши. Таким образом, согласно настоящему изобретению раневые лактационные материалы также могут представлять собой, например, пасты или пористые или непористые материалы, такие как пленки, например, силоксановые пленки, полиэфирные пленки, полиуретановые пленки. Материал для применения для обработки огнестрельных ран предпочтительно характеризуется тем, что агент для обработки ран покрыт на стороне контакта с раной пористым текстильным волокнистым материалом, в частности нетканым, трикотажным или вязаным материалом, и влагопроницаемой пленкой, которая также может содержать антисептические агенты.

Раневую повязку согласно настоящему изобретению также можно применять в качестве общего источника для производства перевязочных материалов. Таким образом, согласно настоящему изобретению подразумевают материалы, из которых можно изготавливать медицинскую повязку. Поэтому их также упоминают как перевязочный материал или, в разговорной речи, как повязки. Их часто хранят готовыми для применения в виде аптечки первой помощи. Можно провести дополнительно различие между стерильными раневыми повязками или раневыми повязками с низкой микробной нагрузкой и нестерильными связующими или материалами для связывания. Также предпочтительными являются представленные в готовом для применения виде, объединенные комбинации раневых повязок и материала для связывания. Стерильные раневые повязки представляют собой компрессы и перевязочные ткани. Материал для связывания предпочтительно включает марлевые повязки, идеальные повязки, эластичные фиксирующие повязки, трикотажные трубчатые повязки и треугольные ткани.

Представленные в готовом для применения виде повязки предпочтительно представляют собой упаковки бинтов и раневые повязки быстрого нанесения.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации текстильная подложка имеет плотность от 30 г/м^2 до 120 г/м^2, предпочтительно 50 г/м^2. Неожиданно, что предпочтительная плотность приводит к особенно быстрой коагуляции и связыванию крови в ране. Совершенно неожиданно, что заявленные диапазоны параметров приводят к особенно хорошему решению задачи настоящего изобретения.

В другом предпочтительном варианте реализации планируется, что композитные

волокна содержат от 3% до 30% (об.%) водорослей и/или вплоть до 100% молочного белка и альтернативно указано содержание галлуазит в волокнах вплоть до 30%. Таким образом, предпочтительная доля композитных волокон приводит к особенно хорошему решению задачи настоящего изобретения. Особенно выгодно, что указанные предпочтительные варианты реализации могут быть очень легко удалены с раны после острого лечения, не вызывая послеоперационного или последующего кровотечения. Дополнительным преимуществом указанного предпочтительного варианта реализации является то, что ее можно неожиданно эффективно применять на пациентах, которые принимают препараты, разжижающие кровь.

Следовательно, в одном из аспектов настоящее изобретение относится к гемостатическому устройству (гемостатическому агенту), содержащему (a) текстильную подложку, содержащую композитные волокна смеси вискозы, водорослей и/или молочного белка, (b) обработанный температурой галлуазит и/или (c) связующий агент для фиксации галлуазита на текстильной подложке. Применение обычных испытаний позволяет эксперту выбирать и комбинировать указанные компоненты таким образом, чтобы при приведении указанного устройства в контакт с кровью предотвращалась коагуляция и предотвращалось кровотечение из раны, предпочтительно менее, чем за 2 минуты.

В другом предпочтительном варианте реализации связующий агент содержит от 90% до 95% деионизированной воды и от 5% до 10% акрилата. Это преимущественно позволяет обработанному галлуазитному материалу особенно хорошо связываться с подложкой или фиксироваться на подложке. Неожиданно, что для указанной цели не требуются дополнительные добавки. Предпочтительная раневая повязка особенно эффективна при остановке кровотечений в хирургии, при оказании первой помощи, при неотложной помощи или при лечении хронических ран. Для эксперта не было очевидно, что раневая повязка приводит к особенно хорошему лечению острой или хронической раны в соответствии с предпочтительным вариантом реализации.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации связующий агент и/или галлуазитный материал покрывает только часть поверхности текстильной подложки или раневой повязки. Предпочтительно покрывают от 30% до 70% поверхности подложки; связующие агенты и/или галлуазитный материал предпочтительно наносят на подложку при помощи процесса печати (например, трафаретной печати). Предпочтительно, когда

галлуазиты покрывают от 30 до 70% поверхности текстильной подложки, поскольку в указанном случае микробная нагрузка на рану может быть неожиданно снижена не только при лечении острых ран, но и при лечении хронических ран. Важно уменьшить микробную нагрузки, особенно при лечении хронических ран. Биоцидный эффект предпочтительной раневой повязки означает, что ее можно чрезвычайно эффективно применять для острого лечения ран, а также, например, при уходе за пожилыми людьми для лечения хронических ран для быстрого гемостаза и предотвращения вторичного кровотечения.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации гемостатическое устройство содержит от 10 г/м^2 до 60 г/м^2 галлуазитного материала, который предпочтительно подвергали быстрой сушке при 130°C. Неожиданно, что указанная процедура приводит к получению очень гибкой и водостойкой подложки. Особенно важно иметь возможность применять водостойкую раневую повязку для острой неотложной помощи. Раневые повязки согласно уровню техники можно применять только с недостатками при несчастных случаях на открытом воздухе или при огнестрельных ранениях. Несчастные случаи часто происходят при штормах или наводнениях. В указанных случаях раневые повязки согласно уровню техники часто промокают и таким образом теряют свою эффективность. При этом они не являются перманентно подходящими для гемостаза и не оказывают биоцидного эффекта. Неожиданно, что предпочтительную раневую повязку можно очень хорошо применять как при шторме, так и в кризисных ситуациях.

Таким образом, предпочтительно, чтобы гемостатическое устройство или раневую повязку можно было изготавливать с применением обработанного галлуазитного материала, который является стерильным и предпочтительно соответствует критериям фармакопеи для белой глины/медицинского каолина.

Кроме того, предпочтительно обрабатывать галлуазитный материал при 200°C для полного превращения доли предпочтительного галлуазита-10Å в трубки галлуазита-7Å. Кроме того, можно заранее осуществлять водно-плазменную обработку для уменьшения дзета-потенциала отдельных галлуазитных трубок и улучшения их дисперсионной способности. Предпочтительный применяемый галлуазитный материал содержит менее 1% или по существу не содержит инертных минеральных веществ, таких как кварц, кристобалит, полевой шпат, алунит или слюда, которые часто представляют собой обычные

загрязнители или примеси. Неожиданно, что кровотечение также впоследствии останавливается или кровь абсорбируется при расположении галлуазитного материала не слишком далеко от раны, например, посредством нетканого материала или материала, который расположен между галлуазитным материалом и раной. Особое преимущество заключается в том, что благодаря этому рана не покрывается коркой галлуазитного материала и остается чистой. Типичными ситуациями, в которых следует использовать такой предпочтительный продукт для обработки ран, являются ситуации, в которых обычный перевязочный материал, такой как, например, пластырь, является неблагоприятным или нежелательным, например, для людей или животных, аллергически реагирующих на адгезив, и т.д. Также он полезен, когда кровотечение должно быть остановлено очень быстро, или когда рана может быть заражена, например, например в случае укуса животными или несчастных случаев в спорте, или в случае травмы, вызванной огнестрельным оружием или режущим и/или колющим оружием.

Другим предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения является нанесение галлуазита на текстильную подложку, например, в виде галлуазитной пасты или другого предложенного материала, в частности путем трафаретной печати, типографской печати, гравюрной печати или плоской печати. Предпочтительным способом являются процессы трафаретной печати или плоской печати.

Пример – специальное описание настоящего изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с применением примеров и иллюстраций, но не ограничивается ими.

Расшифровка аббревиатур

Фиг. 1: PES-Vl: - Текстильный полиэфирсульфон, необработанный

- Текстильный полиэфирсульфон, напечатанный только с акриловым связующим агентом

- Текстильный полиэфирсульфон со связующим агентом и галлуазитом MF7 (60 г/м^2), печать с полным покрытием поверхности

PES-V2: - Текстильный полиэфирсульфон, необработанный

- Текстильный полиэфирсульфон, напечатанный только с акриловым

связующим агентом

- Текстильный полиэфирсульфон со связующим агентом и галлуазитом MF7 (30 г/м^2), печать с полным покрытием поверхности

Хлопок-нейлон, необработанный

- Напечатанный только со связующим агентом Tylose

- Напечатанный со связующим агентом Tylose и HNT MF7 после нанесения медного (CU) покрытия при помощи NT-плазмы (биоцид 30: 30 г/м^2; биоцид 60: 60 г/м^2), печать с полным покрытием поверхности

Контроль: Естественное время свертывания без раневой повязки

Фиг. 2:

Хлопок со связующим агентом Tylose и различными природными HNT типов MF2, MF4 (не закаленный) и MF4/200 (закаленный при 200°C), все 50 г/м^2, печать с полным покрытием

Контроль: Естественное время свертывания без раневой повязки

Фиг. 3 и фиг. 4:

- Хлопок со связующим агентом Tylose и HNT MF7 (30 г/м^2), с различными шаблонами печати (Fl - F3), в результате чего происходит изменение отношения областей поверхности с печатью и без (см. фотографию)

- C.Gauze: продукт производства Z-Medica, U.S.A.

- Контроль: Естественное время свертывания без раневой повязки

Фиг. 6:

- FAl: Текстильный арамид без связующего агента и с пастой HNT MF7 (130 г/м^2), напечатанной с полным покрытием поверхности

- FA2: Текстильный арамид без связующего агента и с пастой HNT MF7 (50 г/м^2), напечатанной с полным покрытием поверхности

- FVla: Нетканый материал с акриловым связующим агентом и с HNT MF7 (50 г/м^2), 70% напечатано

- FVlb: Нетканый материал с акриловым связующим агентом и с HNT MF7 (30 г/м^2), 60% напечатано

- FV2: Нетканый материал с добавлением водорослей и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным с полным покрытием поверхности

- FV3: Нетканый материал на основе смеси вискозы и белкового волокна молочной кислоты со **связующим агентом (5%)** с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным с полным покрытием поверхности

- Combat Gauze: Продукт производства Z-Medica, U.S.A.

- Контроль: Естественное время свертывания без раневой повязки

Фиг. 7:

- FVl/5: Нетканый материал лиоцелл с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным с полным покрытием поверхности

- FVl/10a: Нетканый материал на основе лиоцелла с 10% связующего агента (Tylose) и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным по шаблону (примерно 70% площади поверхности)

- FVl/10b: Нетканый материал на основе лиоцелла с 10% связующего агента (акрилового) и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным по шаблону (60% площади поверхности)

- FA2/5a: Арамид с 5% акрилового связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), 70% напечатано

- FA2/5b: Арамид с 5% акрилового связующего агента и с HNT MF7 (50 г/м^2), 60% напечатано

- FM1: Нетканый материал с оксидом цинка (16%) и 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным с полным покрытием поверхности (fcp)

- FM2: Нетканый материал с оксидом цинка (8%) и 5% HNT MF7 (30 г/м^2), fcp

- FM4: Нетканый материал (арамид 50%, вискоза 42%, оксид цинка 8%) с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м)^2), fcp

- FM5: Нетканый материал (вискоза 96%, водоросли 4%) с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), fcp

- FM8: Арамид в виде трикотажного материала с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), fcp

- Combat G.: Продукт производства Z-Medica, U.S.A.

Фиг. 8/фиг. 9:

- Quikclot: Продукт производства Z-Medica, U.S.A.

- f-speed: Лиоцелл с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), напечатанным с частичным покрытием поверхности (примерно 60%)

- MF4: Лиоцелл с 5% связующего агента и с HNT MF4 (30 г/м^2), напечатанным с полным покрытием поверхности

- Контроль: Естественное время свертывания без раневой повязки

Расшифровка аббревиатур для экспериментальных испытаний на животных (фиг. 10-14)

KO: Контроль текстильного хлопка без соответствующей печати

AI: Хлопок с 10% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), печать с полным покрытием поверхности

AII: Хлопок с 5% связующего агента и с HNT MF7 (30 г/м^2), печать с полным покрытием поверхности

FA2(T): Хлопок с 10% связующего агента и с HNT MF7 (60 г/м^2), Cu покрытие при помощи NT плазмы, печать с полным покрытием поверхности

Combat Gauze: Продукт производства Z-Medica, U.S.A.

На фигуре 1 представлено влияние текстильных подложек, пропитанных галлуазитными нанотрубками и связующими агентами, на время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме типичного здорового донора крови по сравнению с необработанными исходными материалами, содержащими только связующие агенты, а

также дополнительными хлопковыми подложками, пропитанными биоцидом 30 и/или биоцидом 60. Биоцид 30 и биоцид 60 представляют собой компоненты, которые относятся к галлуазитному материалу, покрытому медью с применением технологии NT плазма. Фигура иллюстрирует неожиданно хорошее влияние текстильных подложек, которые пропитаны галлуазитными нанотрубками и связующими агентами, на время коагуляции.

На фигуре 2 показано испытание новых минералов на основе галлуазита на время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме от двух типичных здоровых доноров крови. Минералы на основе галлуазита оказывают значительное влияние на время коагуляции или свертывания. В некоторых случаях в зависимости от обработки минералов на основе галлуазита указанное влияние может быть дополнительно улучшено. Обработка минералов на основе галлуазита может представлять собой, например, обработку при 200° Цельсия. На фигуре 3 представлено испытание новых образцов пропитанных минералом текстильных подложек (FROHN) на время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме типичных здоровых доноров крови (при 37°C) по сравнению с непокрытым материалом подложки и продуктами согласно уровню техники (Combat Gauze). По сравнению с непокрытым материалом подложки пропитанные минералом текстильные подложки согласно настоящему изобретению демонстрируют неожиданно улучшенное влияние на время коагуляции. Пропитанные минералом текстильные подложки согласно настоящему изобретению не демонстрируют многих недостатков согласно уровню техники и при этом все же достигают положительного эффекта особенно эффективных или особенно хороших конкурирующих продуктов согласно уровню техники. Полезные результаты могут быть проверены на различных пациентах (см. фигуру 4). Предпочтительные свойства минералов, которые применяли для пропитки текстильных подложек, представлены на фигурах 5 (A-C).

Ниже представлен пример изготовления предпочтительной раневой повязки. Поставленная задача состояла в нанесении мелкодисперсного минерала галлуазита на нетканый материал при изготовлении предпочтительной раневой повязки.

- Технология: производство водорастворимой пасты для печати. Нанесение пасты на текстильную подложку в процессе трафаретной печати. Нанесенную пасту впоследствии высушивали.

- Трафаретная печать
  - Спецификация шаблона

    Обозначение производителя: Saatilene HI-R / PE AM 34.100 PW

    Монофиламентная полиэфирная ткань, полотняное переплетение

    Количество нитей на см: 34

    Диаметр нитей: 100 мкм

    Ширина сетки: 185 мкм

    Площадь открытой поверхности: 43%

    Толщина ткани: 173 мкм

    Теоретические объемы красителя: 71 $см^3/м^2$

    Удельное поперечное сечение: 0,267 $мм^2/см$

    Тип печати: точечная печать
  - Спецификация устройства

    Обозначение производителя: BUSER Hydromag F7 2100/20/08

    С газовой сушилкой F 128.201 OG

    Спецификация технического оборудования:

    Максимальная ширина печати, см: 1700 мм

    Количество задействованных типографий: 1

    Система трафаретной печати: шаблон плоской печати

    Температура сушилки: примерно 120°C

    Рабочая скорость: примерно 8 пог.м/минута

    Скорость ракеля: примерно 1,2 м/сек
- Состав пасты
  - Базовая смесь

Вода:	900-950 г
Связующий агент:	50-100 г

Продукты последующей обработки могут быть идентифицированы путем добавления маркера в состав.

Итого:	1000 г

Осторожно при перемешивании добавляйте галлуазит в базовую смесь, избегая образования комков, до достижения требуемой вязкости пасты (63 дПа•с в соответствии с Haake VT02).

Количество галлуазита, применяемого в качестве стандартного нормативного значения: примерно от 250 до 300 г

Примеры гемостатических эффектов раневых повязок согласно настоящему изобретению

Измерения *in vitro* гемостатического эффекта пропитанных минералом текстильных раневых повязок

1. Экспериментальная методика

Доноров крови для испытаний *in vitro* выбирали из здоровых нормальных людей и пациентов, которые из-за повышенного риска тромбоза по клиническим показаниям получали лечение ингибитором агрегации тромбоцитов или антагонистами витамина K. Образцы крови отбирали путем прокалывания вены в изгибе руки с применением системы Vacutainer System производства Becton Dickinson (USA). Образцы крови хранили в пробирках с цитратом натрия и пробирках с сывороткой, которые также получали в Becton Dickinson. Образцы плазмы, которые требовались для испытаний, при помощи пипеток отбирали из пробирок с цитратом натрия после центрифугирования и переносили в 50 мл пробирки для центрифугирования. В серии испытаний свежеполученные образцы плазмы, а также образцы плазмы хранили при -70°C вплоть до 6 месяцев.

Для измерения влияния пропитанных минералом раневых повязок из образцов для испытаний вырезали большие куски размером 1 $см^2$ и совместно с 1 мл цитратной плазмы переносили в 12 х 75 мм пробирки для испытаний из прозрачного пластика с круглым основанием. После уравновешивания в течение 10 минут при 37°С на водяной бане коагуляцию инициировали путем добавления 500 мл свежеприготовленного 25 ммоль/л раствора $CaCl_2$ для инициирования рекальцинирования плазмы. Образцы перемешивали при помощи пластиковых мешалок с короткими интервалами во время последующего инкубирования при 37°С. Время коагуляции, считываемое на секундомере, являлось временем, когда в соответствующих пробирках для испытаний образовывался четко различимый сгусток с ответвлениями. Поскольку коагуляция в смесях с различными схемами испытаний иногда начиналась через короткие интервалы, каждый из исследователей работал одновременно не более, чем с 3 пробирками для испытаний.

1 мл аликвоту немедленно переносили в пробирки для испытаний с испытываемыми образцами пропитанных минералом раневых повязок после забора крови для измерения из-за коагуляции, начинающейся непосредственно в пробирках с сывороткой. Дополнительную обработку испытываемых смесей с образцами цельной крови и определение времени коагуляции осуществляли так же, как в испытываемых смесях с рекальцинированной цитратной плазмой, как описано выше. В предварительных испытаниях для определения наиболее эффективных минералов их тестировали в тех же условиях перед пропиткой ткани в виде порошка или гранул, а затем добавляли в образцы плазмы и цельной крови в концентрации 100 мг на миллилитр.

2. Задействованные материалы

Как упоминалось в разделе, посвященном экспериментальной методике, для образцов крови использовали систему Vacutainer System производства Becton Dickinson с 7 мл пробирками с цитратом натрия и сывороткой того же производителя.

Следующие минералы использовали в виде порошка или гранул: MF2, MF4, MF4/200, MF7, QuikClot, f-speed и Kaolinit.

Применяемые текстильные образцы, с минеральной пропиткой и без нее, включали: PES-V1, PES-V1-MF7, PES-V2, PES-V2-MF7, Cotton, Cotton-MF7, Vokano, 1764 Natural, 1764 White, 5150 Petra, 1611/014, 1144, 1267/400, 1267/500 (хлопчатобумажная ткань с

различной плотностью ткани и толщиной волокон), AI, AII, AIII, AIV, BI, BII, BIII, BIV, FR1, FR2, FR3, FR4, FA1, FA2, FV1a, FV1b, FV2, FV3, FV1/5, FV1/10a, FV1/10b, FA2/5a, FA2/5b, FM1, FM2, FM4, FM5, FM8 и Combat Gauze.

3. Представление результатов и оценка данных

Наиболее эффективные порошковые минералы и текстильные подложки определяли с точки зрения снижения времени коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме и в цельной крови в первой серии исследований с применением описанных тестовых систем *in vitro*. Пропитанные минералом раневые повязки FA2, FV3 и FM5 являлись лучшими примерами с точки зрения сочетания указанных результатов и их применения в дополнительных разработках, поскольку они показали наилучшие результаты в отношении сокращения времени коагуляции, использованной текстильной повязки и стабильности минеральной пропитки (фиг. 6 и 7). На ФИГУРЕ 6 показано: испытание *in vitro* влияния пропитанных минералом хлопковых подложек из серий FA и FV на время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме типичного здорового донора крови по сравнению с конкурирующим продуктом Combat Gauze.

На ФИГУРЕ 7 показано: испытание *in vitro* влияния пропитанных минералом хлопковых подложек из серий FV1, FA2 и FM на время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме типичного здорового донора крови по сравнению с конкурирующим продуктом Combat Gauze.

Оптимизированные образцы пропитанного минералом хлопка FA2, FV3 и FM5 позволили сократить время коагуляции *in vitro* как в рекальцинированной цитратной плазме, так и в цельной крови здоровых доноров крови с 6-8 до чуть менее 2 минут. По сравнению с продуктом Combat Gauze USA предпочтительные раневые повязки согласно настоящему изобретению снижают время коагуляции аналогично или в немного большей степени в зависимости от донора крови. При проведении испытаний *in vitro* в прозрачной рекальцинированной цитратной плазме стало очевидно, что конкурирующий продукт Combat Gauze приводит к значительному помутнению плазмы в течение нескольких секунд из-за минерала, отделяющегося от текстильной подложки. Поэтому можно предположить, что при практическом применении Combat Gauze отделяющийся минерал вымывается из области раны, и, тем самым, снижается гемостатический эффект конкурирующего

продукта. Такой тип помутнения плазмы не наблюдается в предпочтительных раневых повязках согласно настоящему изобретению, т.е. указанные раневые повязки характеризуются более высокой стабильностью минеральной пропитки по сравнению с конкурирующим продуктом.

Особая важность настоящего изобретения заключается в том, что определенное при помощи тестовой системы *in vitro* время коагуляции в цельной крови и цитратной плазме пациентов с риском тромбоза может быть сокращено до 2 минут путем лечения при помощи антикоагулянтов с предпочтительными раневыми повязками согласно настоящему изобретению в качестве здорового контроля. При отсутствии пропитанных минералом раневых повязок время коагуляции в контрольных испытаниях возрастало до 20 минут у указанных пациентов в результате введения ингибитора агрегации тромбоцитов и антагонистов витамина K по сравнению с 6-8 минутами у здоровых доноров крови. Следовательно, это означает, что у пациентов с риском тромбоза с повышенной склонностью к кровотечению прием так называемых “препаратов, разжижающих кровь” с применением разработанных оптимизированных гемостатических раневых повязок позволил сократить время коагуляции на 90%.

На ФИГУРЕ 8 показано: влияние гемостатических порошковых минералов на время коагуляции в цельной крови здорового донора крови по сравнению с типичным пациентом с риском тромбоза, получающим лечение ASS, ингибитором агрегации тромбоцитов.

На ФИГУРЕ 9 показано: влияние гемостатических порошковых минералов на время коагуляции в цельной крови здорового донора крови по сравнению с типичным пациентом с риском тромбоза, получающим лечение Falithrom, антагонистом витамина K.

Вывод:

Пропитанные минералом раневые повязки согласно настоящему изобретению, такие как FA2, FV3 и FM5, являются эквивалентными конкурирующему продукту Combat Gauze по своему гемостатическому эффекту, но также характеризуются более высокой стабильностью минеральной пропитки.

Раневые повязки согласно настоящему изобретению также способны полностью преодолевать фармакологическое ингибирование коагуляции, вызываемое антагонистами витамина K и ингибиторами агрегации тромбоцитов, и связанную с этим тенденцию к

кровотечению и, таким образом, сокращать время коагуляции у пациентов с риском тромбоза, получающих лечение указанными лекарственными средствами, до 2 минут, как в случае со здоровыми донорами крови.

Процессы печати и/или пропитки текстильной подложки

Применяемая текстильная подложка представляет собой нетканый материал, который изготовлен при помощи процесса гидросплетения, или, альтернативно, нетканый материал иглопробивного типа.

Волокна связывают при помощи струи воды под высоким давлением в процессе гидросплетения и волокна связывают при помощи игл в случае нетканого материала иглопробивного типа.

Применение валика для тиснения позволяет получать поверхность с перфорированной структурой на нетканых материалах, что облегчает отделение раневой повязки от раны, которую подвергают обработке.

Кроме того, галлуазитный порошок уже может быть распределен во вращающейся массе молочного белка в процессе прядения волокна, так что получаемая пряденая нить может содержать вплоть до 30% галлуазита. Применяемые нетканые материалы могут быть нагружены иным образом и могут содержать волокна, которые можно комбинировать.

Текстильная подложка может содержать лиоцелл, или другие волокна, полученные из целлюлозы, волокна, полученные из молочного белка, и/или их смеси, а также примеси галлуазита и/или водорослей, которые уже внедрены в волокна во время процесса прядения волокон.

Для печати методом трафаретной печати пасту для печати готовят из галлуазитного порошка (250-300 г), воды (950 г) и связующего агента (50 г), а затем наносят на текстильную подложку при помощи шаблона для плоской печати при скорости лезвия ракеля 1,2 м/сек и высушивают при примерно 120°C. В качестве водорастворимых связующих агентов применяют целлюлозно-желатиновые смеси или сополимеры на основе стирола и сложных эфиров акриловой кислоты. Вязкость пасты составляет 60 дПа•с в соответствии с Haake.

Сортировку и упаковывание текстильных подложек с печатью осуществляют при

помощи ножевидного резака, лазерного резака или ультразвукового резака для получения точных линий обреза. Затем осуществляют стерилизацию и упаковывание.

Другой приведенный в качестве примера процесс изготовления раневой повязки осуществляли в соответствии со следующими стадиями:

1. Активный минерал: нанотрубки природного галлуазита (HNT)

Путем применения соответствующей температуры при обработке 7 А-формы и дополнительно в низкотемпературной плазме с биоцидными свойствами, предназначенной для применяемого природного галлуазита, проводили проверку на соответствие требованиям по чистоте для белой глины/медицинского каолина. Галлуазитные нанотрубки являются биосовместимыми, не попадают под определение наночастиц согласно ЕС (> 50% < 100 нм) и классифицируются Управлением по охране окружающей среды США как нетоксичные/признанные полностью безвредными (4a).

2. Применяемые текстильные нити и нетканые материалы

Следующие волокна также предпочтительно применять в виде смеси:

e) волокна лиоцелла с добавкой вплоть до 20% (об.%) водорослей (включенной в волокно)

f) смесь волокна вискозы и волокна из молочной кислоты (50:50)

g) волокна из молочной кислоты, содержащие вплоть до 30% галлуазита (включенного в волокно)

h) нетканый материал, изготовленный на 100% из волокон из молочной кислоты.

Галлуазиты распределяют в процессе изготовления волокон/вращающейся массы и, таким образом, интегрируют в матрицу волокон, получающихся из вращающейся массы.

Для обеспечения возможности получения текстильной подложки из волокон впоследствии получают нетканые материалы, тканые материалы, марлю, трикотажные материалы, плетеные материалы или сетчатые ткани в соответствии с приведенными в качестве примера и другими возможными предпочтительными способами производства.

3. Технология пропитки

Процесс печати (трафаретной печати, плоской печати) предпочтителен для

нанесения пасты на текстильную подложку, которая содержит HNT. Таким образом, он обеспечивает возможность контролировать отношение пропитанной и непропитанной текстильной поверхности на больших областях поверхности, что является важным с точки зрения поглощения крови и адгезии к ране, подлежащей обработке.

Производство галлуазитной пасты предпочтительно осуществляют путем диспергирования галлуазитного порошка в дистиллированной воде с добавлением 1-5% водорастворимых связующих агентом (на основе целлюлозно-желатиновой композиции). После завершения печати не требуется последующая аспирация, смывание или стряхивание избытка минерального продукта.

Применение для обработки ран предпочтительно осуществляют путем непосредственного нанесения минеральных гранул или в сочетании с текстильным марлевым материалом или нетканными материалами, которые целостно покрыты минеральными частицами и другими добавками при помощи различных технологий (окунание, распыление) (документы № US 2016 0193380 A1, № US 907878 B2).

Существенными недостатками раневых повязок на основе минералов, изготовленных в соответствии с уровнем техники, являются:

- развитие высоких температур при нанесении (вплоть до 70°C, что приводит к ожогам в раневой среде) и плохая применимость/дозирование в случае гранул цеолита и других минеральных гранул.

- неоднородности в покрытии или пропитке текстильных раневых повязок из-за применяемых ранее и в настоящее время технологий и сплетенных материалов (вплоть до 10 промилле крупных минеральных частиц) и плохая отделяемость от обработанных ран, а также высокие производственные затраты из-за применения различных добавок,

- до настоящего времени не были предоставлены результаты проверки на соответствие требованиям по чистоте (содержание серы; содержание загрязняющих веществ, свинца, мышьяка, кадмия, меди и других кристаллических смесей) для применяемых в настоящее время природных минералов (например, каолинита, монтмориллонита), для которых определены различные требования фармакопеи для продуктов, представленных на рынке.

Предпочтительные раневые повязки не обладают указанными недостатками.

Вариативность плотности текстильной подложки (30-120 г/см^2) и количества включенных в волокна и/или напечатанных галлуазитных нанотрубок (3-60 г/см^2) обеспечивает очень гибкую сортировку и упаковывание текстильных раневых повязок, поэтому для широкого спектра применений, таких как неотложная помощь, первая помощь или хирургическое лечение в стационаре, могут быть реализованы индивидуализированные варианты.

Исследования на ЖИВОТНЫХ острого гемостаза с сильно кровоточащими ранами

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Принцип, реализованный для исследования *in situ/vivo*, заключался в испытании стимулирующих коагуляцию и/или ускоряющих эффектов кусочков ткани, покрытых галлуазитом (т.е. предпочтительных конструкций раневой повязки согласно настоящему изобретению), которые ранее были успешно испытаны в экспериментах *in vitro*. Потенциальную коагуляцию раневых повязок следует испытывать на органе, который обильно кровоточит *(in situ)*.

2. МАТЕРИАЛ И СПОСОБЫ

2.1. План исследования

Анестезированным крысам линии Вистар вводили катетер для измерения артериального давления для обеспечения возможности непрерывной регистрации кровяного давления. Жидкость и анестетик после введения дозы вводили через венозный катетер во время эксперимента. Образец крови отбирали после завершения установки измерительных приборов и последующего уравновешивания (20-30 минут).

Брюшную полость вскрывали по белой линии под глубокой анестезией с аспирацией. В мочевой пузырь вводили катетер для предотвращения задержки мочи во время операции. Левую почку делали визуально видимой и доступной путем покрытия ее неабсорбирующей стерильной хирургической салфеткой и отталкивания кишечной извилины в сторону. Каудальный полюс почки осторожно отделяли от окружающей жировой ткани. Удаляли фрагмент каудального полюса почки толщиной примерно 2-3 мм. С указанного момента времени, обозначаемого как “0 минут”, индуцировали массивное

кровотечение. Сразу после удаления полюса почки подлежащую испытанию раневую повязку помещали непосредственно на рану.

В течение последующего периода наблюдения, составляющего 20 минут, регистрировали кровяное давление, а затем осуществляли объемное замещение физиологическим солевым раствором + 1% раствор BSA (бычий сывороточный альбумин). Жидкую и коагулировавшую кровь в брюшной полости собирали и измеряли в конце периода наблюдения и исследовали кровь на раневой повязке.

Среднее артериальное давление регистрировали в течение всего периода наблюдения. Для оценки получали средние значения для каждой минуты в течение первых 10 минут после заживления раны и среднее значение для периода 10-20 минут после заживления раны.

2.2. Испытательные группы

Группа	Количество	Лечение
Испытательная группа 1 = AI	8	Раневая повязка AI
Контрольная группа	8	Непокрытая раневая повязка, базовый материал для AI и AII
Группа сравнения = Combat Gauze	8	Раневая повязка, Combat Gauze (Combat Medical Systems)
Испытательная группа 2 = AII	8	Раневая повязка AII
Испытательная группа 3 = FA2(T)	8	Раневая повязка FA2(T)

2.3. Параметры

- Для описания потери крови:	Гематокрит (НК) до и через 20 минут после заживления раны
	Количество крови и коагулировавшей крови через 20 минут в брюшной полости
	Кровяное давление, максимальное
	Падение кровяного давления, время до повторного достижения начального уровня кровяного давления
	Масса раневой повязки до и после (+20 минут) нанесения
- Для описания раневой повязки:	Описание состояния до удаления
	Описание поведения до удаления
	Наблюдение за кровотечением после удаления

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Потеря крови

3.1.1. Воспроизводимость размера раны

Для обеспечения возможности оценки воспроизводимости размера раны в выбранной модели определяли массу удаленного полюса почки и, таким образом, для групп получали средние значения, представленные в таблице 1.

Таблица. 1: Масса удаленного фрагмента почки (среднее значение ± СКО)

	AI	KO	Combat Gauze	AII	FA 2(T)
Масса полюса почки [мг]	109 ± 36	122 ± 44	140 ± 30	115 ± 30	128 ± 19

3.1.2. Кровяное давление

Наибольшее падение кровяного давления, составляющее 50 ± 25 мм рт. ст., наблюдали в контрольной группе (фиг. 10). Не только материал сравнения (Combat Gauze), но и испытываемые материалы приводили к снижению падения кровяного давления до половины. Наименьшее падение наблюдали после нанесения AII (фиг. 10). Наименьшее кровяное давление наблюдали в среднем через 2-3 минуты.

Тогда как начальный уровень в контрольной группе повторно достигался в среднем только через 18,8 ± 4,1 минут и частично повторно не достигался у отдельных животных, кровяное давление в случае AI снова повышалось до начального уровня в среднем уже через 7,5 ± 2,1 минут и в случае AII – через 9,1 ± 7,3 минут (фиг. 11, фиг. 12).

3.1.3. Гематокрит

Потеря крови в контрольной группе приводила к снижению гематокрита до 89% от начального значения. Снижение гематокрита в течение периода наблюдения, составляющего 20 минут, являлось незначительным (91% от начального уровня) в группе сравнения (Combat Gauze), в случае AI (93%) и в случае AII (94%) и являлось значительно более низким в случае FA2(T) (95%).

3.1.4. Количество крови в брюшной полости

Наибольшее количество крови и наибольшее количество коагулировавшей крови в конце периода наблюдения скапливалось в контрольной группе. Измеренные количества в объекте сравнения, и особенно в испытываемых группах, свидетельствовали о более низкой скорости кровотечения. Эффект был наиболее выражен после применения AII (фиг. 13).

3.1.5. Всасывающая способность раневой повязки

Формирование разницы между конечной массой и начальной массой показало, что контрольный материал являлся менее абсорбирующим, Combat Gauze, AI и AII связывали больше крови, а FA2(T), очевидно, являлся наиболее абсорбирующим и/или стимулировал большее количество коагулянта (фиг. 4, фиг. 13).

3.2. Визуальное обследование раневой повязки

Раневая повязка в контрольной группе визуально выглядела более жесткой и твердой и не очень абсорбирующей. Раневая повязка лежала почти свободно на полюсе почки после периода наблюдения, составляющего 20 минут. Материал сравнения Combat Gauze являлся очень тонким, очень легко разрушался при контакте с кровью, прилипал к ране и легко терял плотность прилегания через 20 минут, в результате чего возникало небольшое послеоперационное или последующее кровотечение. Испытываемые материалы AI и AII прилипали к почке, но легко теряли плотность прилегания после периода наблюдения и вызывали незначительное послеоперационное или последующее кровотечение. Испытываемый материал FA2(T) (см. выше) легко прилипал к ране, и кровь немедленно проникала через него и коагулировала. Удаление вызывало только незначительное послеоперационное или последующее кровотечение.

4. Вывод

Наблюдение за средним артериальным давлением после острой раны, нанесенной на почку, и наложение различных материалов продемонстрировали, что FA2(T) обладает гемостатическим эффектом, который сравним с эффектом материала сравнения, и, таким образом, снижает падение кровяного давления. Благодаря еще более заметному снижению падения кровяного давления при заживлении раны после нанесения повязки AI и особенно AII, а также относительно низкому влиянию на гематокрит можно достичь более сильного эффекта, стимулирующего коагуляцию крови, путем применения раневых повязок, покрытых галлуазитом. Небольшое количество крови и сгустков крови, которые накапливаются в брюшной полости, а также хорошая способность связывать кровь с материалом также являются свидетельством наиболее эффективного эффекта, стимулирующего коагуляцию крови, особенно в случае AII.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1 Гемостатическая раневая повязка,

характеризующаяся тем, что

- она имеет текстильную подложку и

- содержит галлуазит.

2 Оборудование по п. 1,

отличающееся тем, что

текстильная подложка содержит композитные волокна.

3 Оборудование по п. 1 или п. 2,

отличающееся тем, что

композитные волокна включают смеси, которые выбраны из группы, включающей волокна вискозы, водорослей и/или молочного белка.

4 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

композитные волокна представляют собой регенерированные волокна, особенно лиоцелл, купро, вискозу и/или модал.

5 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазиты выбраны из группы, состоящей из галлуазита-7Å, галлуазита-10Å и/или природных смесей, содержащих указанные соединения.

6 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазит представляет собой галлуазитные нанотрубки со следующими размерами: внутренний диаметр: от 10 до 20 нм (нанометр), внешний диаметр: 50-70 нм, длина: 0,3-4 мкм (микрометр), соответственно.

7 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазиты наносят на текстильную подложку при помощи связующего агента.

8 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

текстильная подложка имеет плотность от 30 г/м^2 до 120 г/м^2, предпочтительно 50 г/м^2.

9 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

текстильная подложка представляет собой нетканый материал, тканый материал, марлю, трикотажный материал, плетеный материал и/или сетчатую ткань.

10 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

композитные волокна имеют в своем составе от 3 об.% до 30 об.% водорослей и/или вплоть до 100 об.% молочного белка.

11 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

доля галлуазита в композитных волокнах составляет вплоть до 30 об.%.

12 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

связующий агент содержит 90 масс.% - 95 масс.% деионизированной воды и 5 масс.% - 10 масс.% акрилата или желатина.

13 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазит наносят на текстильную подложку при помощи процесса печати, в частности путем трафаретной печати, типографской печати, гравюрной печати и/или плоской печати, предпочтительно путем трафаретной печати или плоской печати.

14 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

оно покрыто галлуазитом по всей площади поверхности, или предпочтительно покрыто 30% - 70% площади поверхности подложки.

15 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

предварительную обработку галлуазит осуществляют при температуре 200° Цельсия.

16 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

оборудование содержит галлуазит в количестве 10 г/м^2 - 60 г/м^2 и предпочтительно снабжено рентгеноконтрастной полосой.

17 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для коагуляции.

18 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для промотирования свертывания крови.

19 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов в качестве биоцидной раневой повязки.

20 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов в качестве раневой повязки для лечения острой раны, особенно в случае огнестрельных ран и/или порезов.

21 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для лечения ран у людей и/или животных.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ (Ст. 19)

1 Гемостатическая раневая повязка,

характеризующаяся тем, что

- она имеет текстильную подложку и

- содержит галлуазит,

при этом раневая повязка не содержит, в частности, добавок на основе ионов кальция.

2 Оборудование по п. 1,

отличающееся тем, что

текстильная подложка содержит композитные волокна.

3 Оборудование по п. 1 или п. 2,

отличающееся тем, что

композитные волокна включают смеси, которые выбраны из группы, включающей волокна вискозы, водорослей и/или молочного белка.

4 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

композитные волокна представляют собой регенерированные волокна, особенно лиоцелл, купро, вискозу и/или модал.

5 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазиты выбраны из группы, состоящей из галлуазита-7Å, галлуазита-10Å и/или природных смесей, содержащих указанные соединения,

при этом, в частности, выбранные галлуазиты соответствуют нормативным требованиям по чистоте композиции, содержания сопутствующих минералов и содержания тяжелых металлов.

6 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазит представляет собой галлуазитные нанотрубки со следующими размерами: внутренний диаметр: от 10 до 20 нм (нанометр), внешний диаметр: 50-70 нм, длина:

0,3-4 мкм (микрометр), соответственно.

7 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазиты наносят на текстильную подложку при помощи связующего агента.

8 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

текстильная подложка имеет плотность от 30 г/м^2 до 120 г/м^2, предпочтительно 50 г/м^2.

9 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

текстильная подложка представляет собой нетканый материал, тканый материал, марлю, трикотажный материал, плетеный материал и/или сетчатую ткань.

10 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

композитные волокна имеют в своем составе от 3 об.% до 30 об.% водорослей и/или вплоть до 100 об.% молочного белка.

11 Оборудование по любому из предшествующих пунктов, **отличающееся тем, что**

доля галлуазита в композитных волокнах составляет вплоть до 30 об.%.

12 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

связующий агент содержит 90 масс.% - 95 масс.% деионизированной воды и 5 масс.% - 10 масс.% акрилата или желатина.

13 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

галлуазит наносят на текстильную подложку при помощи процесса печати, в частности путем трафаретной печати, типографской печати, гравюрной печати и/или плоской печати, предпочтительно путем трафаретной печати или плоской печати.

14 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

оно покрыто галлуазитом по всей площади поверхности, или предпочтительно покрыто 30% - 70% площади поверхности подложки.

15 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

предварительную обработку галлуазит осуществляют при температуре 200° Цельсия.

16 Оборудование по любому из предшествующих пунктов,

отличающееся тем, что

оборудование содержит галлуазит в количестве 10 г/м^2 - 60 г/м^2 и предпочтительно снабжено рентгеноконтрастной полосой.

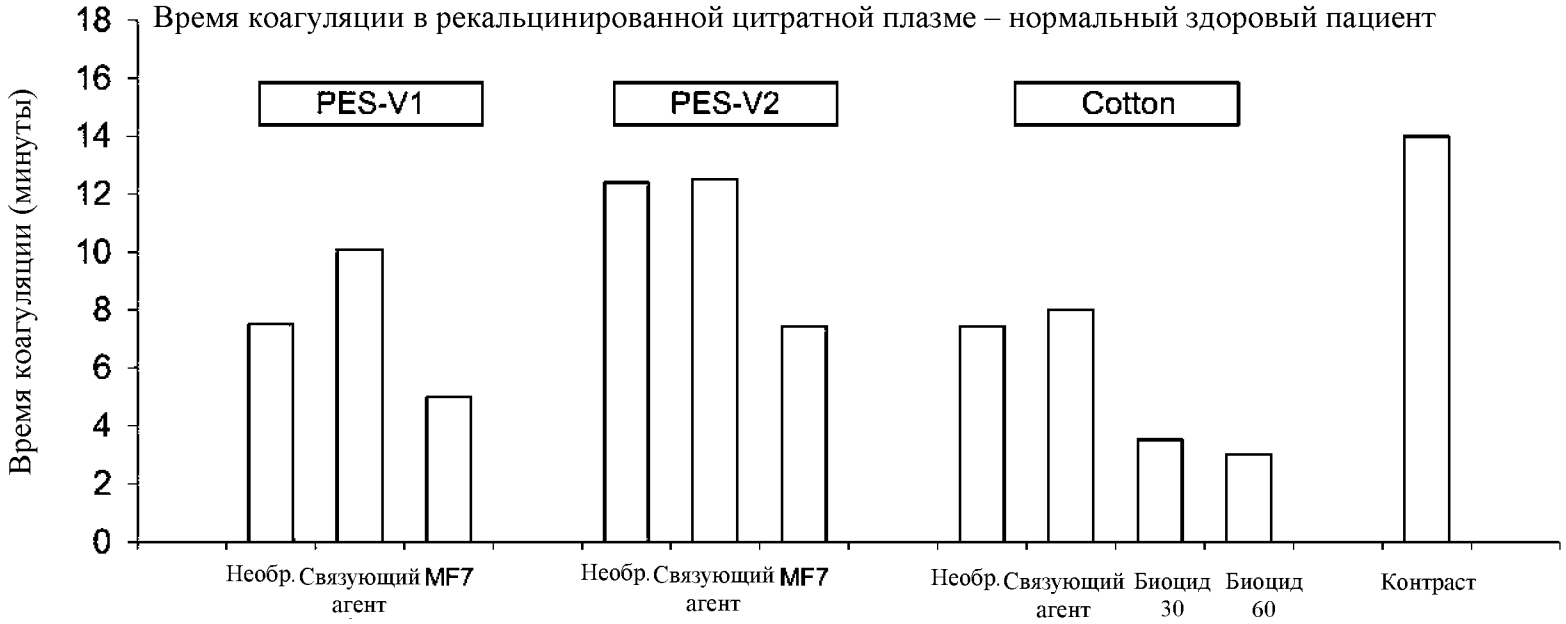
17 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для коагуляции.

18 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для промотирования свертывания крови, особенно в случае пациентов, принимающих лекарственные средства, разжижающие кровь.

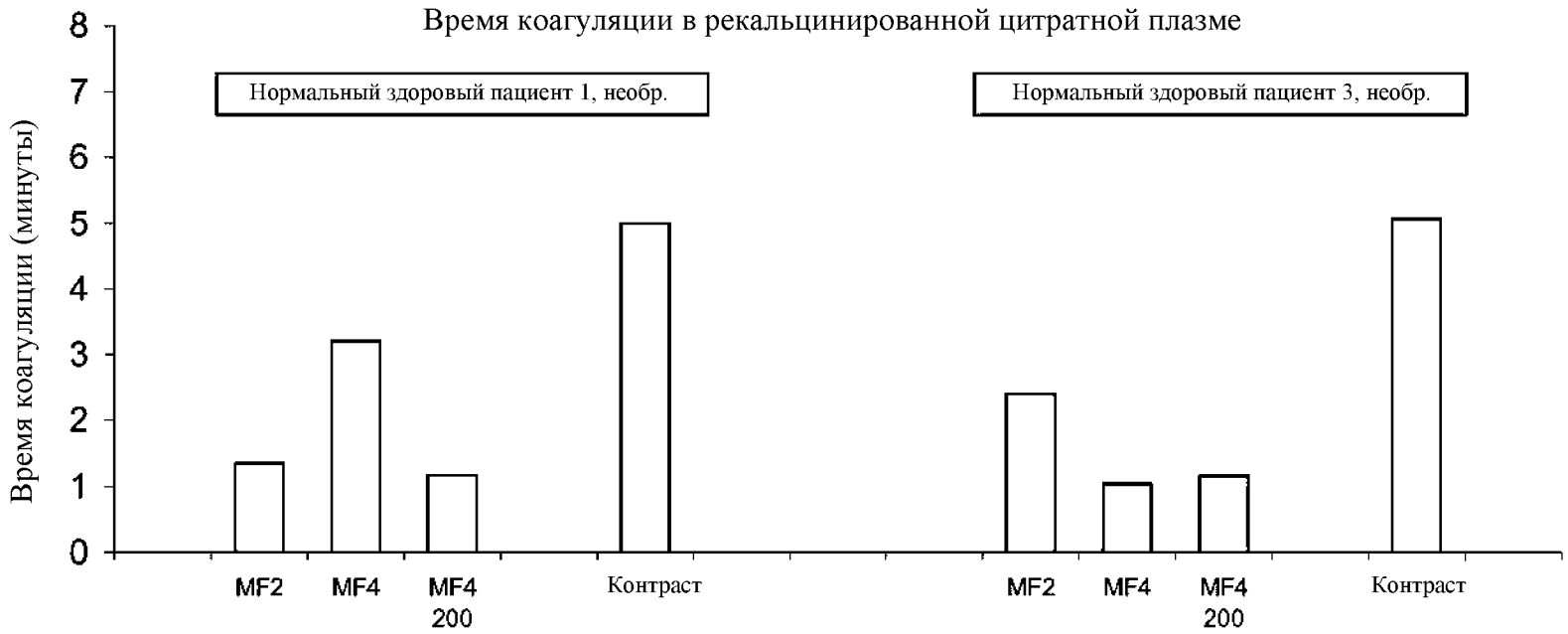
19 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов в качестве биоцидной раневой повязки.

20 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов в качестве раневой повязки для лечения острой раны, особенно в случае огнестрельных ран и/или порезов.

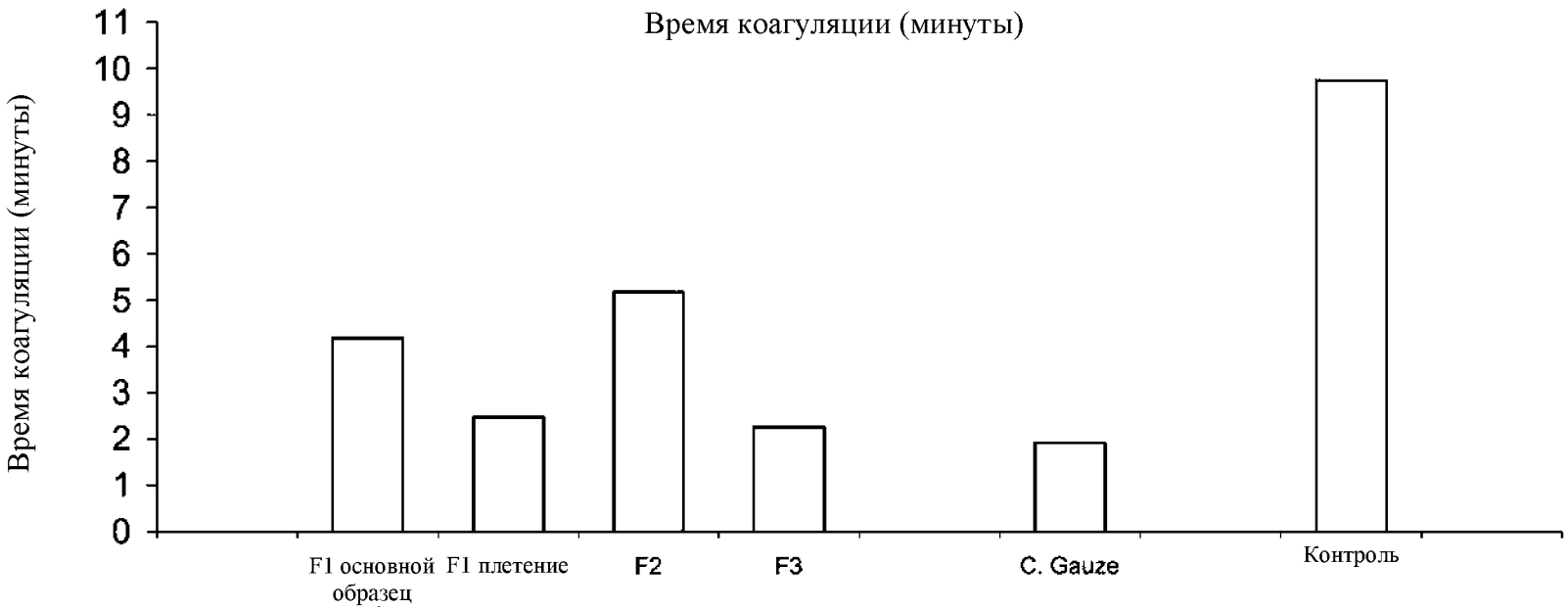
21 Применение оборудования по любому из предшествующих пунктов для лечения ран у людей и/или животных.


Время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме – нормальный здоровый пациент
Время коагуляции (минуты)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
PES-V1
PES-V2
Cotton
Необр.
Связующий агент
MF7
Необр.
Связующий агент
MF7
Необр.
Связующий агент
Биоцид 30
Биоцид 60
Контраст

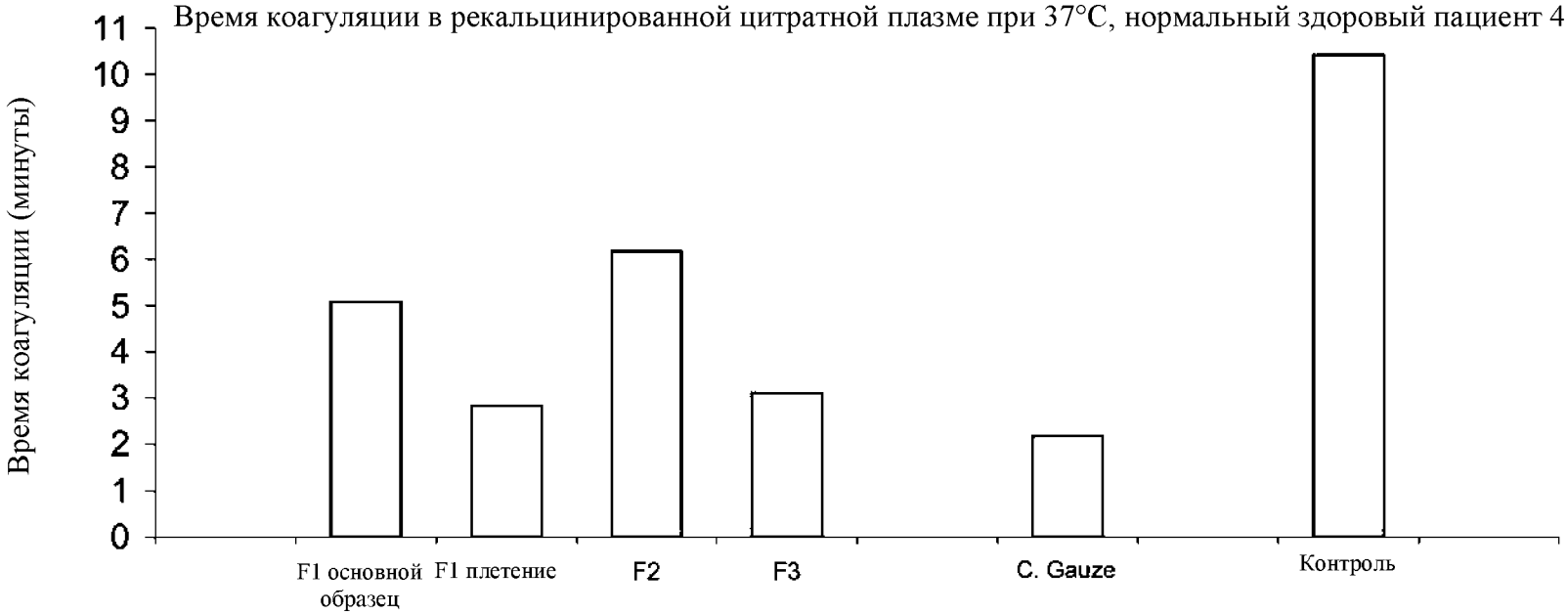
Фиг. 1


Время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме
Время коагуляции (минуты)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Нормальный здоровый пациент 1, необр.
Нормальный здоровый пациент 3, необр.
MF2
MF4
MF4 200
Контраст
MF2
MF4
MF4 200
Контраст

Фиг. 2


Время коагуляции (минуты)
Время коагуляции (минуты)
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
F1 основной образец
F1 плетение
F2
F3
C. Gauze
Контроль

Фиг. 3


Время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме при 37°C, нормальный здоровый пациент 4
Время коагуляции (минуты)
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
F1 основной образец
F1 плетение
F2
F3
C. Gauze
Контроль

Фиг. 4

Свойства	**Галлуазит**
Твердость (по Мосу)	2,0
Плотность минерала	2,6 г/см^3
Плотность в разрыхленном состоянии	Ø 0,3 г/см^3
Показатель преломления	1,55
Площадь внутренней поверхности	20-60 м^2/г
Морфология (трубки)	Нормальное распределение >90% < 2 мкм Длина < 1-2 мкм Внешний Ø < 50 мкм Внутренний Ø < 10-20 мкм
Отношение сторон	5-30
Значение pH	5-7
Цвет	Серый – крайне белый (>90% синий светофильтр)
Необработанность	Очень низка (при присутствии кристаллического оксида кремния)
Диоксид/фуран (встреч. в природе)	Очень низкое (<0,5 нг/кг степень замещения {d.s.})
Содержание тяжелых металлов (встреч. в природе)	Суммарно менее 100-300 ppm
Устойчивость к кислотам	Высокая

Термическая стабильность	Вплоть до 500°C (начало потери крист. воды примерно 14%)
Встреч. в природе типы галлуазитов	Галлуазит-10 Å Галлуазит-7 Å (дегидратированный)

Фиг. 5

Классификация продуктов питания	Да (E 558)
Классификация IACR	Да (класс 3)
Классификация EPA	Да (класс 4A, не токсичный)
Фармакопея (EU, US, UK)	Обозн. как (синтетическая белая глина, каолинит {Англ.: китайская глина})

Фиг. 5A

Критерий/параметры	**Изменчивость в анализируемых галлуазитах из международных источников**
Содержание галлуазита	50-90%, в основном смеси галлуазитов-10 Å и -7 Å
Содержание оксида кремния	<0,5-15% (кварц, кристобалит)*
Содержание алунита	Вплоть до 20% (только в 3 случаях без алунита)
Содержание других минералов	Например, каолинита вплоть до 60%, полевой шпат, слюда, смектиты, сульфиды, сульфаты, ферроматериалы вплоть до 10%
Гранулометрический состав	60-100% менее 2 мкм

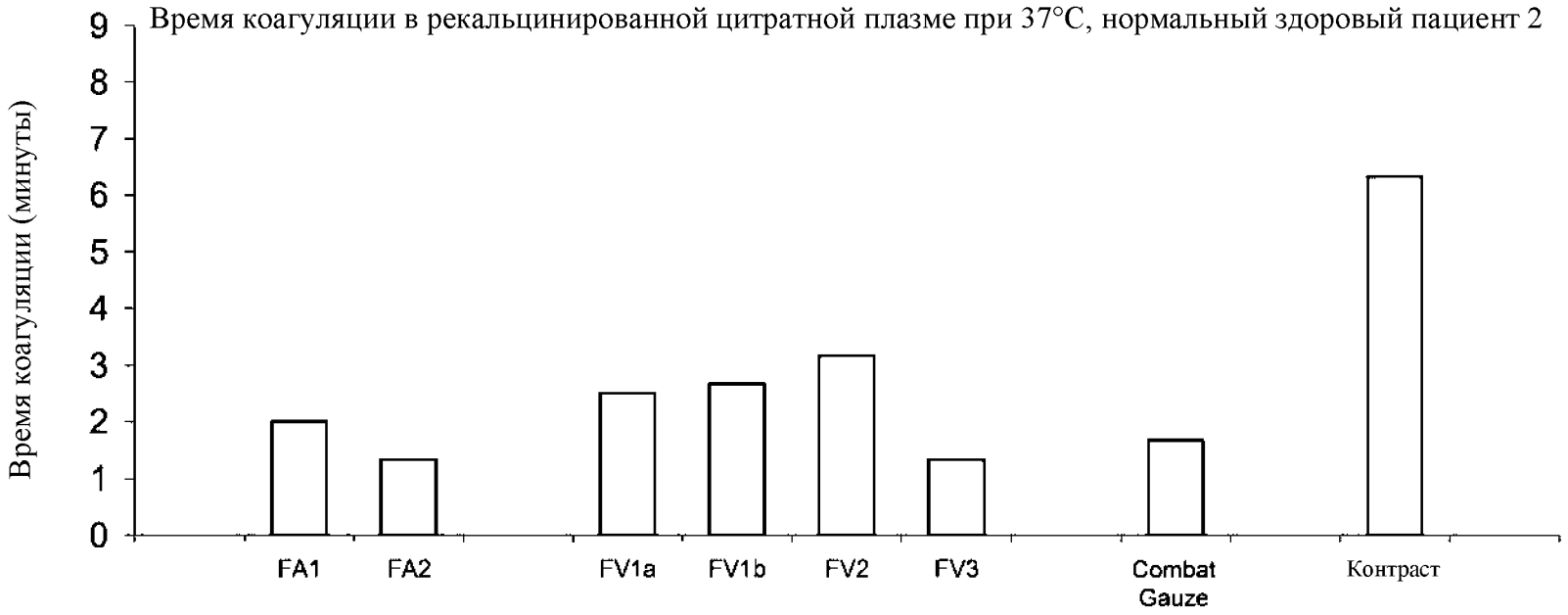
Геометрия нанотрубок	Длина: 0,5-6 мкм; внешний диаметр: 60-120 мкм
Отношение сторон	5-30

* Кристаллический оксид кремния классифицируют в группу 1 согласно IARC, более подробную информацию относительно содержания >0,1% можно найти в литературной ссылке 1.

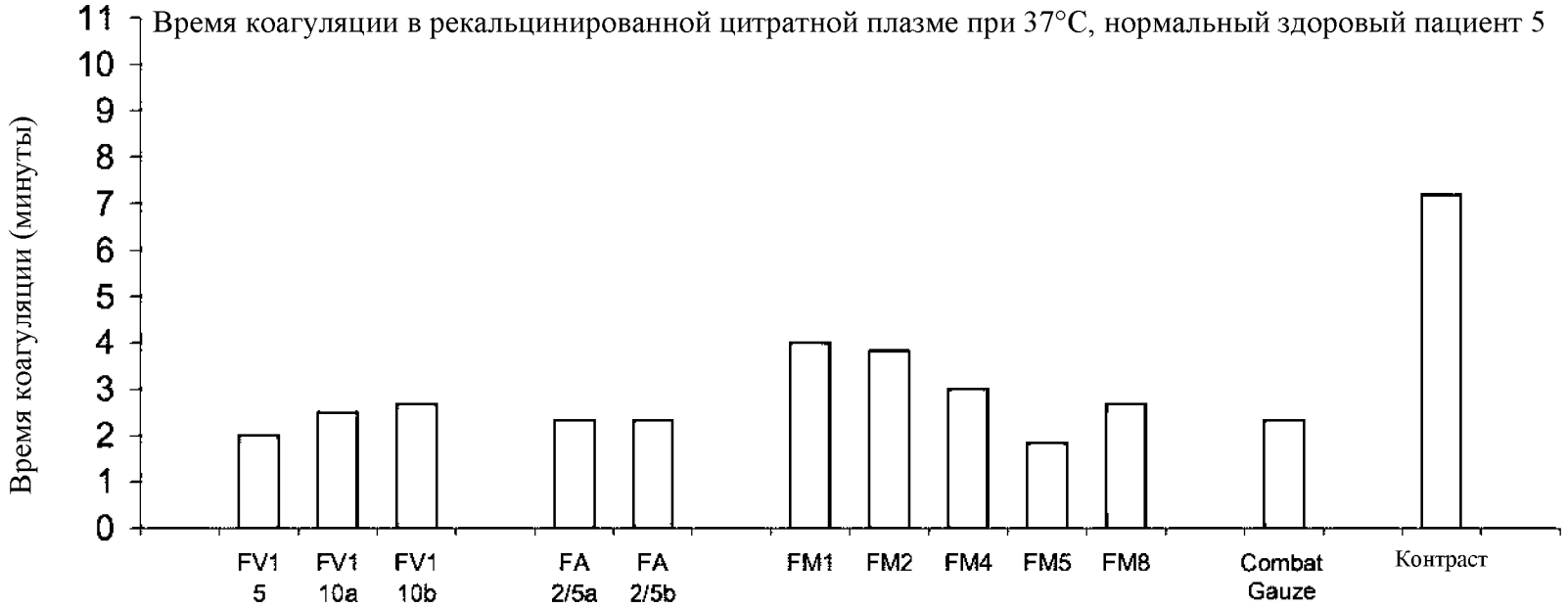
Фиг. 5B

HNT	**Al_2O_3**	**Fe_2O_3**	**Морфология**			
			Ø диаметр (нм)			Отношение сторон
			Длина	Внутренний	Внешний	
HNT1	34,5	2,0	0,5-1,0	15	90	~10
HNT2	25,0	23,0	0,3-1,0	25	120	~8
HNT3	35,0	0,2	6,5-1,2	20	120	~10
HNT4	37,5	0,4	0,6-1,2	20	100	~10
HNT5	31,1	0,7	0,4-1,0	15	80	~10
HNT6	35,5	0,3	0,5-1,5	25	90	~12
HNT7	35,9	1,3	0,5-3,5	15	60	~30
HNT8	36,0	0,8	0,3-1,0	20	100	~10

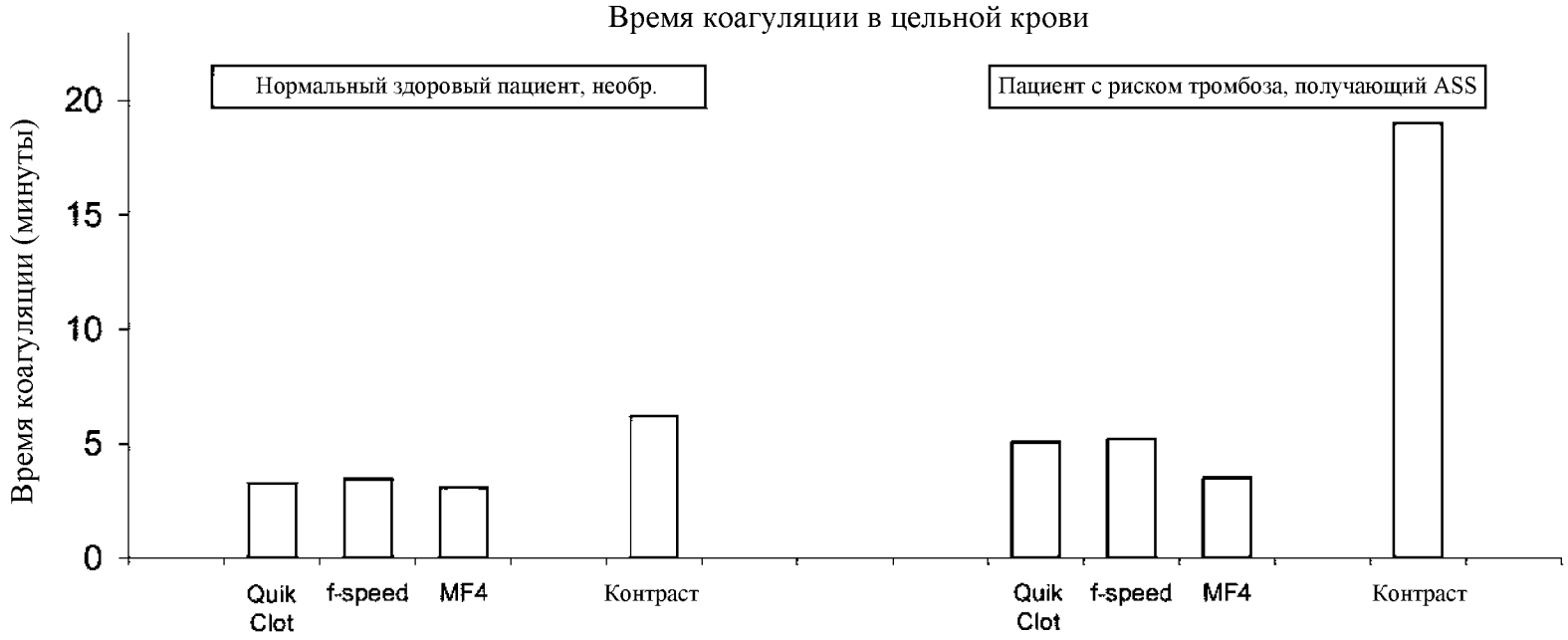
Фиг. 5C


Время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме при 37°C, нормальный здоровый пациент 2
Время коагуляции (минуты)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
FA1
FA2
FV1a
FV1b
FV2
FV3
Combat Gauze
Контраст

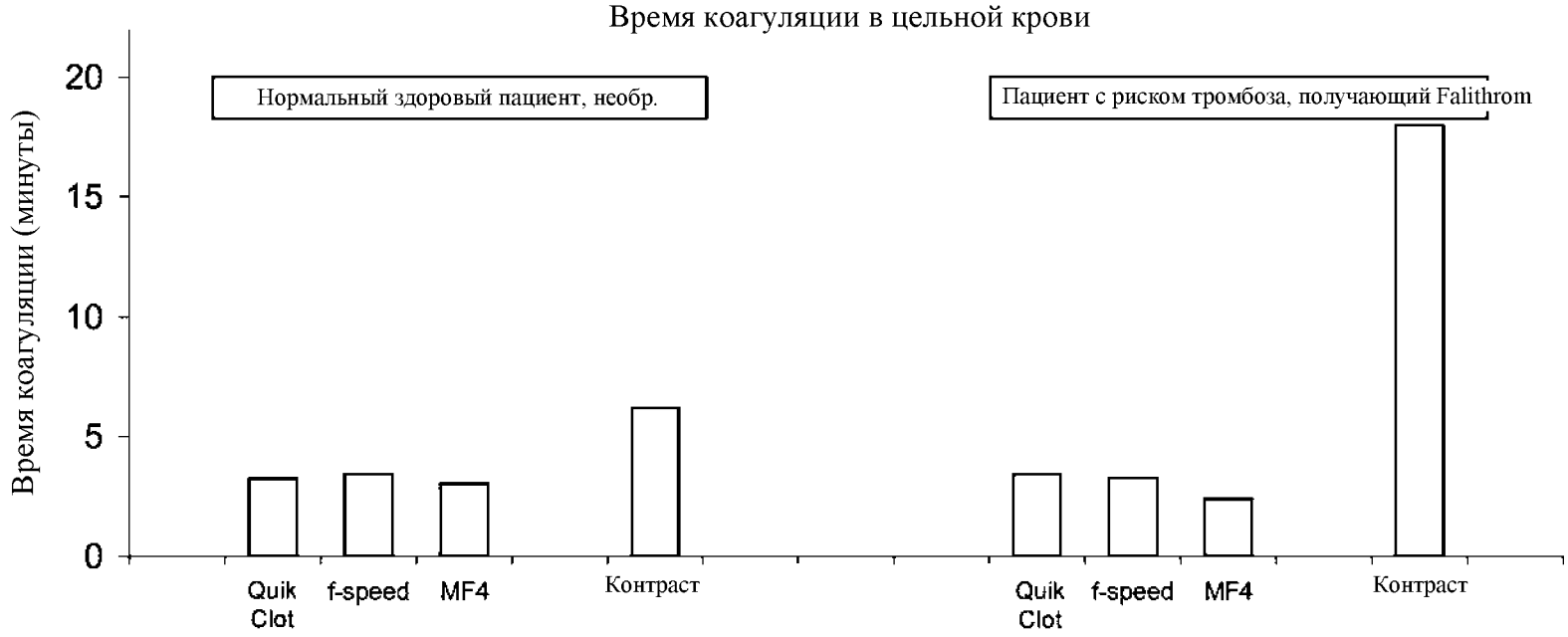
Фиг. 6


Время коагуляции в рекальцинированной цитратной плазме при 37°C, нормальный здоровый пациент 5
Время коагуляции (минуты)
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
FV1 5
FV1 10a
FV1 10b
FA 2/5a
FA 2/5b
FM1
FM2
FM4
FM5
FM8
Combat Gauze
Контраст

Фиг. 7

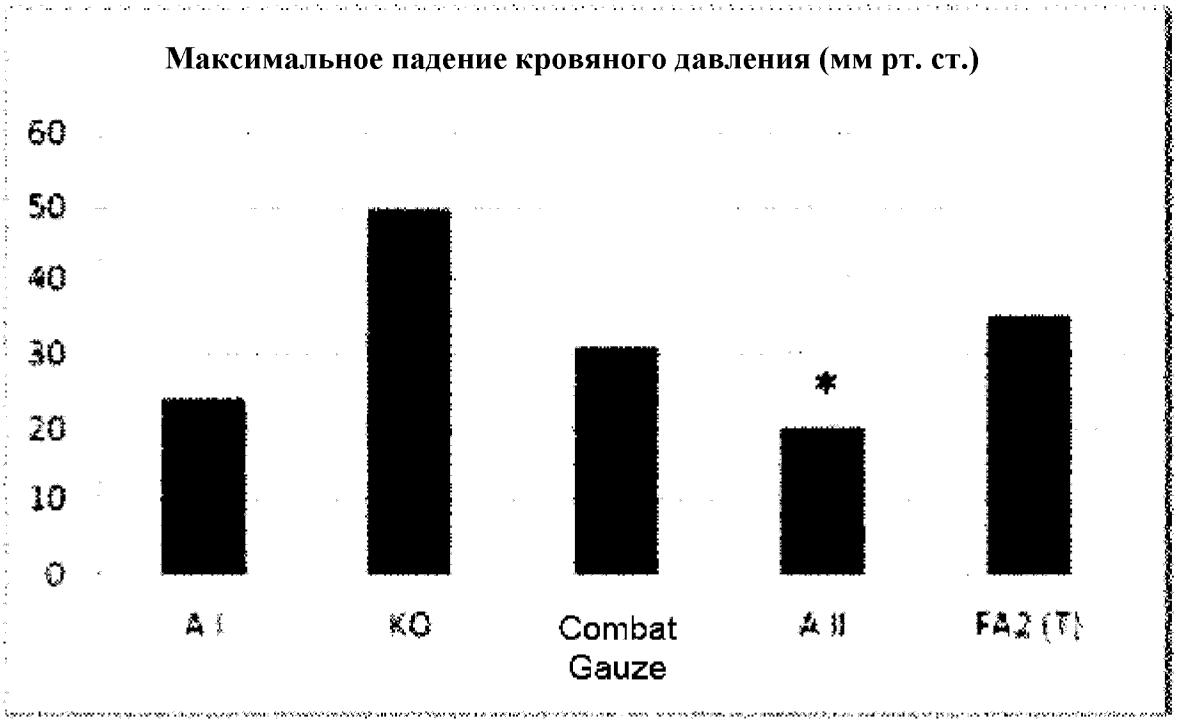

Время коагуляции в цельной крови
Нормальный здоровый пациент, необр.
Пациент с риском тромбоза, получающий ASS
Время коагуляции (минуты)
20
15
10
5
0
Quik Clot
f-speed
MF4
Контраст
Quik Clot
f-speed
MF4
Контраст

Фиг. 8


Время коагуляции в цельной крови
Время коагуляции (минуты)
20
15
10
5
0
Нормальный здоровый пациент, необр.
Пациент с риском тромбоза, получающий Falithrom
Quik Clot
f-speed
MF4
Контраст
Quik Clot
f-speed
MF4
Контраст

Фиг. 9

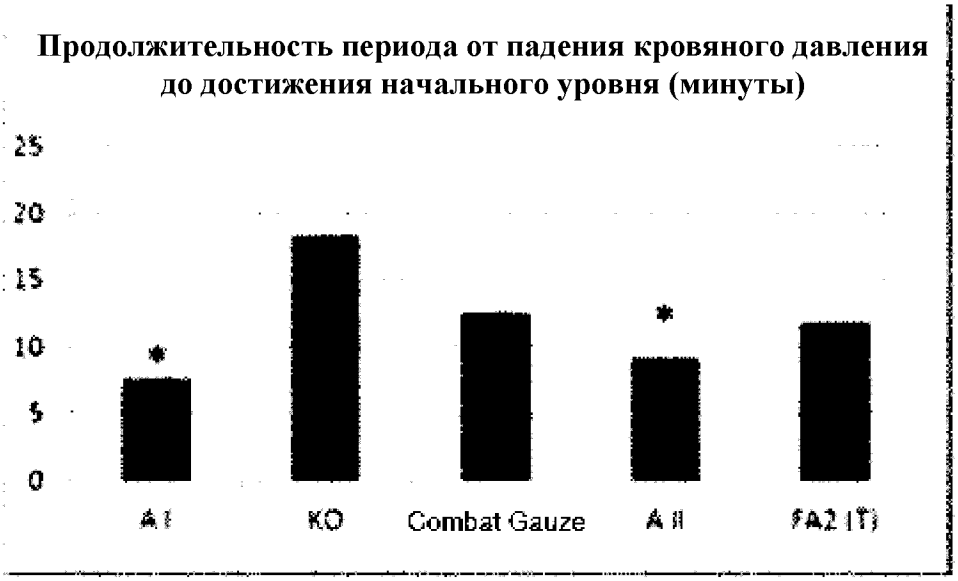
Средние значения максимального падения кровяного давления



* p<0,05 по сравнению с KO

Фиг. 10

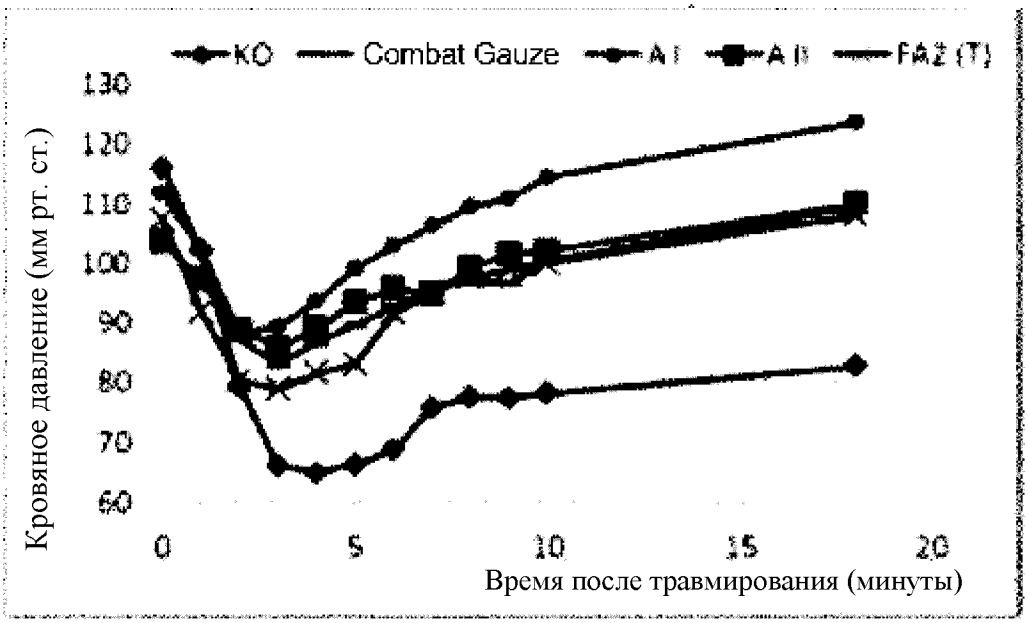
Средние значения продолжительности падения кровяного давления



* p<0,05 по сравнению с KO

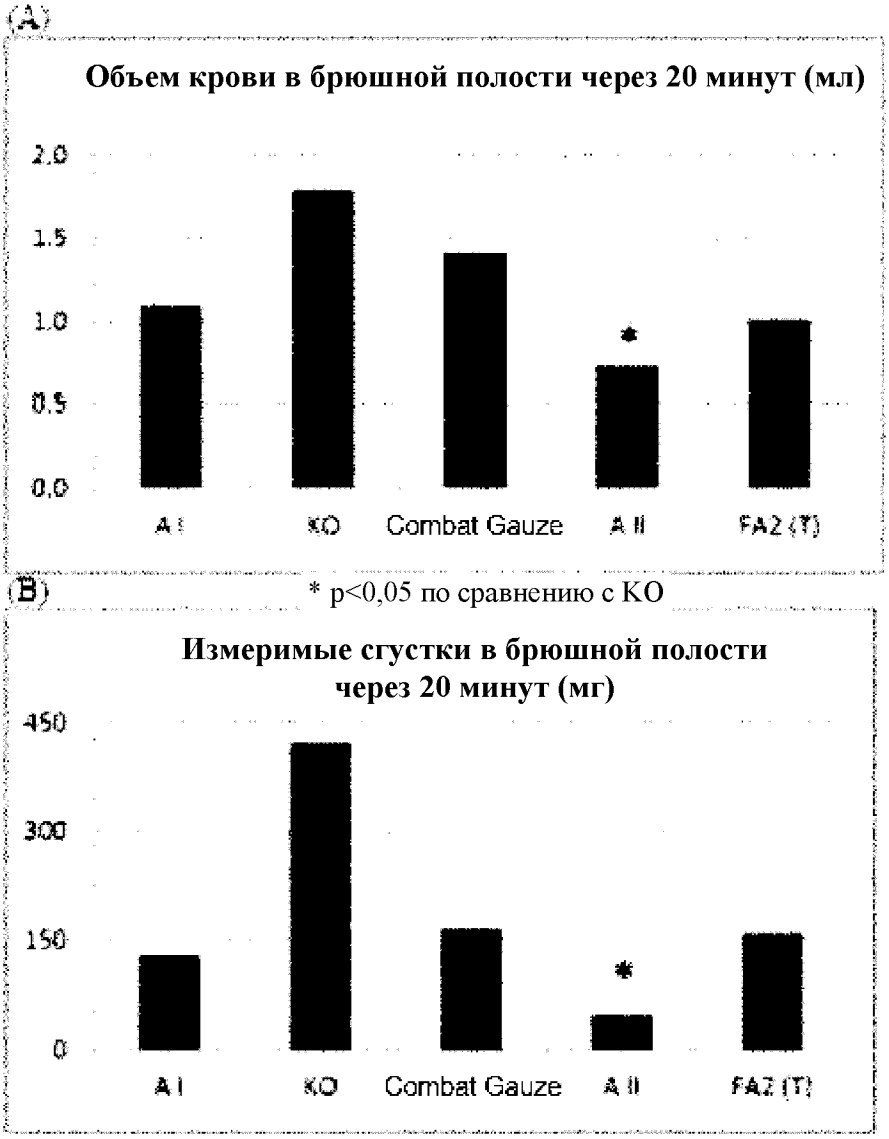
Фиг. 11

Кривые средних значений изменения кровяного давления



Фиг. 12

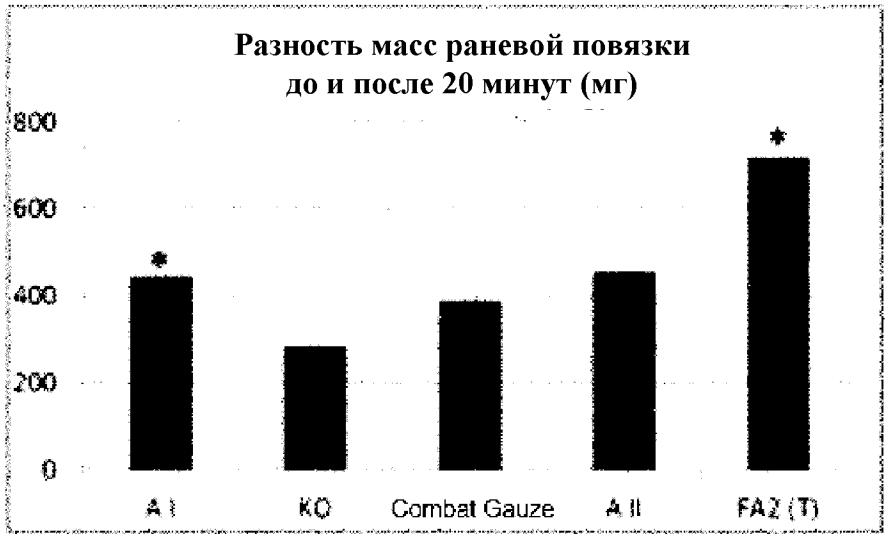
Средние значения количеств жидкой (A) и коагулировавшей крови (B), собранной в брюшной полости



* $p<0,05$ по сравнению с KO

Фиг. 13

Средние значения разности масс раневой повязки до и после периода наблюдения, составляющего 20 минут



* $p<0,05$ по сравнению с KO

Фиг. 14