



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0621164-0 B1



(22) Data do Depósito: 19/12/2006

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: PÓ HEMOSTÁTICO, BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS E MÉTODO DE MANUFATURA DE UM PÓ HEMOSTÁTICO

(51) Int.Cl.: A61K 31/722; A61L 15/28; A61L 26/00.

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2005 GB 05265053.

(73) Titular(es): MEDTRADE PRODUCTS LIMITED.

(72) Inventor(es): CRAIG HARDY; EDWIN LEE JOHNSON; PAUL LUKSCH.

(86) Pedido PCT: PCT GB2006004776 de 19/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/074327 de 05/07/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/06/2008

(57) Resumo: PÓ HEMOSTÁTICO, BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS, MÉTODO DE MANUFATURA DE UM PÓ HEMOSTÁTICO E MÉTODO DE ESTANCAMENTO DO FLUXO SANGUÍNEO. A presente invenção refere-se a um pó hemostático que compreende um sal de quitosana juntamente com pelo menos um tensoativo medicinal. Pelo menos um material inerte pode ser opcionalmente incluído. O pó hemostático pode ser incorporado em bandagens para feridas.

PÓ HEMOSTÁTICO, BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS E
MÉTODO DE MANUFATURA DE UM PÓ HEMOSTÁTICO

A presente invenção refere-se a um material
5 hemostático para ser utilizado no controle de sangramento.

Tradicionalmente, a principal técnica adotada para
estancar o fluxo do sangue é a aplicação de pressão contínua
à ferida. Isto permite que fatores de coagulação sejam
coletados no local da ferida e formem uma massa de sangue
10 solidificada para estancar o fluxo do sangue. No entanto,
esta técnica não é apropriada para ferimentos graves e
feridas que têm múltiplos pontos do sangramento. Portanto, o
sangramento continua a ser uma causa principal de morte.

A morte causada por sangramento é um problema
15 particular no campo de batalha. Tipicamente, as feridas que
surgem nesta situação são acompanhadas por um sangramento
significativo, e muitas resultam em morte. O sangramento
também é uma causa significativa de morte entre a população
civil depois do trauma.

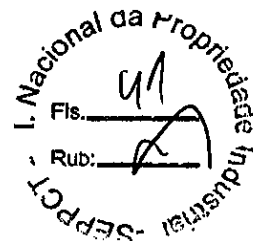
Foram feitas tentativas para obter os produtos que
20 facilitam o estancar do fluxo do sangue de uma ferida. Estes
incluem um produto vendido sob o nome comercial Quick-clot®.
O Quick-clot® compreende um composto de zeólito que absorve a
água do sangue que flui de uma ferida de maneira tal que os
25 fatores de coagulação presentes no sangue ficam concentrados
e o sangue coagula mais rapidamente, e desse modo o zeólito e
o sangue coagulados formam conjuntamente um coágulo para
estancar o fluxo do sangue.

Embora seja eficaz, o Quick-clot® não deixa de
30 apresentar problemas. Após a aplicação à ferida e enquanto o
zeólito absorve a água, o Quick-clot® gera calor. Realmente,
o Quick-clot® alcança rapidamente temperaturas em torno de
50°C. Devido ao fato que é necessário aplicar uma pressão



5 constante ao local da ferida depois da aplicação do Quick-clot®, tais temperaturas dificultam bastante a aplicação de pressão, uma vez que os médicos precisam se separar do local da ferida com qualquer material disponível para impedir o desconforto acompanhado com a geração de calor. Além disso, quando o médico alcança o material para a colocação entre ele e a área quente da ferida ele tem que liberar a pressão. Isto pode acarretar o aparecimento de canais no coágulo em desenvolvimento através dos quais o sangue podem escapar. Se isto acontecer, então é necessário remover outra vez o Quick-clot® e começar novamente. Idealmente, é necessária a presença de uma segunda pessoa para assegurar que uma compressão constante seja aplicada. Outros problemas associados com o Quick-clot® também estão relacionados ao calor gerado pelo contato com a água. Por exemplo, uma vez que o produto é um pó, inevitavelmente um pouco desse pó sedimenta na pele que circunda a ferida. Se a pele estiver molhada, o calor gerado pode causar queimaduras. A utilização do Quick-clot® no tempo úmido e com ventos também é problemática, uma vez que pode causar desconforto ou até mesmo queimaduras a uma pessoa que estiver na proximidade.

Um outro produto que compreende quitosana é descrito no pedido de patente WO 02/102276. O produto é uma bandagem em folha que compreende uma camada de quitosana. A bandagem é aplicada ao local de uma ferida e forma uma vedação. A quitosana faz com que o sangue coagule, o que, juntamente com a vedação formada pela folha, estanca o fluxo do sangue. No entanto, tais produtos devem ser aplicados diretamente à fonte de sangramento, isto é, a uma artéria. Tal aplicação requer habilidade e precisão. Os médicos militares e os atendentes primeiros socorros não têm as habilidades necessárias para identificar a fonte do sangramento e para aplicar a bandagem à mesma. Em qualquer



eventualidade, deve ser extremamente difícil executar uma operação tão delicada em um campo de batalha ou em um local de trauma.

As patentes GB 2.095.995 e GB 2.129.300 apresentam
5 o uso do acetato de quitosana puro como um material hemostático. No entanto, o gel que se forma a partir do sal puro é muito fino, uma vez que somente a superfície mais externa do material fica disponível para agir em um curto período de tempo. Com bastante frequência, este material não
10 pára o sangramento e mesmo quando consegue fazer isto o coágulo é muito fino e fraco de modo que, quando o paciente é movido, o coágulo fica comprometido e o sangramento é retomado.

Portanto, um objetivo da presente invenção consiste
15 na provisão de um material hemostático que estanque rapidamente o fluxo do sangue de uma ferida e que seja de uso fácil e seguro.

De acordo com a presente invenção, é apresentado um pó hemostático que compreende um sal de quitosana junto com
20 pelo menos um tensoativo médico.

Vantajosamente, o pó hemostático da presente invenção pode ser aplicado por uma pessoa apenas com um treinamento básico. É uma questão de simplicidade a aplicação do pó à área da ferida seguida pela pressão.

25 Além disso, o pó da presente invenção não gera calor depois da aplicação ao local da ferida. Portanto, as desvantagens acima mencionadas do produto Quick-clot® não são observadas com o pó da presente invenção.

Os produtos que tiram vantagem de processos
30 biológicos tendem a ser dependentes da temperatura. Frequentemente, os pacientes que sofrem perda de sangue ficam muito quentes devido aos esforços no campo de batalha ou muito frios porque ficaram expostos a condições frias. Os



produtos em pó atualmente disponíveis são menos eficazes em tais extremos da temperatura. Vantajosamente, o pó da presente invenção não é afetado por flutuações da temperatura e, portanto, tem um desempenho igualmente bom a temperaturas
5 acima e abaixo das temperaturas corpóreas normais (37°C).

A quitosana é um derivado de resíduo sólido do processamento de animais marinhos de conchas e pode ser extraída da cultura de fungo. A quitosana é um material polimérico catiônico insolúvel em água. Portanto, a quitosana
—0 para ser utilizada com a presente invenção é convertida primeiramente em um sal solúvel em água. Portanto, o sal de quitosana é solúvel no sangue para formar um gel que estanca o fluxo do sangue.

Os sais de quitosana são idealmente apropriados
15 para as aplicações aqui descritas, uma vez que a quitosana é decomposta imediatamente no corpo. A quitosana é convertida em glucosamina pela enzima lisozima e, portanto, é excretada do corpo naturalmente. Não é necessário remover a quitosana do corpo.

20 Além disso, os sais de quitosana exibem propriedades anti-bacterianas suaves, e dessa maneira o seu uso reduz o risco de infecção.

Os sais de quitosana apropriados para serem utilizados com a presente invenção incluem alguns dos
25 seguintes, sozinhos ou em combinação: acetato, lactato, succinato, malato, sulfato, acrilato. Os exemplos acima são fornecidos apenas a título de exemplificação e não se prestam à limitação de nenhuma maneira.

Preferivelmente, o sal de quitosana da presente
30 invenção é o succinato de quitosana.

O sal de quitosana é preparado ao combinar a quitosana com o ácido apropriado. O ácido pode ser qualquer ácido inorgânico ou orgânico que resulte em um sal de



quitosana solúvel. Por exemplo, o fosfato de quitosana é insolúvel e desse modo o ácido fosfórico é inadequado.

O sal de quitosana constitui preferivelmente pelo menos 5% em peso do pó da presente invenção.

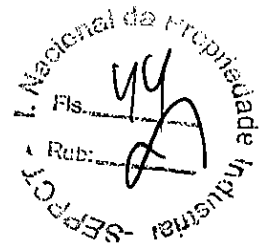
5 Com mais preferência, o sal de quitosana constitui pelo menos 20% em peso do pó da presente invenção.

Os tensoativos médicos apropriados para serem utilizados com a presente invenção incluem qualquer um dos seguintes, sozinhos ou em combinação: copolímeros de bloco à
10 base de óxido de etileno e óxido de propileno (por exemplo, Plurronics® da BASF), ácido láurico, ácido oléico, outros ácidos graxos e sais de ácidos graxos, tensoativos e emulsificantes à base de silicone.

O dito tensoativo médico constitui preferivelmente
15 de 0,001 a 10% em peso da presente invenção.

Mais preferivelmente, o tensoativo medido constitui de 0,5 a 1% em peso da presente invenção.

Vantajosamente, a presença de um tensoativo acarreta excelentes propriedades de umectação. A maneira na
20 qual o pó da presente invenção umedece é crucial para o seu desempenho. Isto é, se o pó absorver inicialmente o sangue rapidamente demais, o sangue e o pó simplesmente se misturam sem que a formação de um gel suficiente tenha ocorrido para formar um coágulo de gel que possa estancar o fluxo do
25 sangue. Por outro lado, se o pó absorver o sangue lentamente demais, a formação de gel ocorre somente em uma pequena quantidade de pó, geralmente até os primeiros milímetros de profundidade de pó mais próximos do local da ferida. Neste caso, o coágulo de gel que se forma é fraco e não é
30 suficientemente denso para estancar o fluxo do sangue por um período de tempo suficiente para permitir que o paciente seja movido para um centro médico. Tipicamente, tal coágulo de gel irá se romper quando o paciente for movido, e o sangramento



irá recomeçar.

Um outro fator que foi verificado que é importante para o desempenho do pó é o tamanho da partícula do sal de quitosana. O tamanho da partícula é medido pelo tamanho do crivo que ele irá atravessar ou pelo qual será retido.

Preferivelmente, o sal de quitosana tem um tamanho de partícula em uma faixa tal que irá passar através de uma tela de malha 5, mas será retido por uma tela de malha 80.

Com mais preferência, o sal de quitosana tem um tamanho particular em uma faixa tais que irá passar através uma tela de malha 20, mas será retido por uma tela de malha 50.

Com maior preferência, o tamanho de partícula do tensoativo irá combinar com aquele do sal de quitosana.

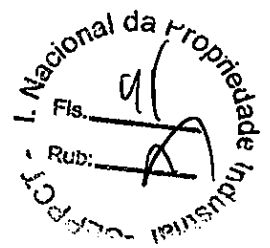
O tamanho de partícula correto é obtido ao triturar o sal de quitosana e ao classificar por qualquer meio apropriado, por exemplo, por meio de peneiragem. Tais processos de dimensionamento são bem conhecidos por um técnico no assunto e não serão descritos mais.

Foi verificado surpreendentemente que, com a adição de um material inerte ao pó, ou seja, a diluição com efeito do pó, o desempenho do pó é realmente intensificado. O material inerte intensifica ainda mais as propriedades do tensoativo médico.

Portanto, a presente invenção compreende opcionalmente um material inerte.

O material inerte pode compreender qualquer hemostato sem formação rápida de gel, ou seja, um hemostato que forme gel dentro de trinta segundos a um minuto de aplicação a uma ferida com sangramento.

Os materiais inertes apropriados incluem qualquer um dos seguintes, tanto sozinhos quanto em combinação: quitosana, quitina, celulose ou farelo de milho triturado.



O material inerte pode ser adicionado ao pó em uma quantidade de até 95% em peso da composição total, tipicamente até 90% em peso, e mais tipicamente até 80% em peso.

5 O pó da presente invenção tem preferivelmente um pH de 3,5 a 6,0.

A presente invenção também apresenta um método de estancar o fluxo do sangue.

Portanto, de acordo com um aspecto adicional da
10 presente invenção, é apresentado um método de estancar o fluxo do sangue, o qual compreende as etapas de: limpeza de uma área da ferida onde possível; aplicação à dita área da ferida de um pó hemostático que compreende pelo menos um sal de quitosana junto com pelo menos um tensoativo médico; e
15 aplicação de pressão constante na área da ferida até formar um coágulo de gel.

A pressão constante é aplicada preferivelmente à área da ferida por aproximadamente três minutos.

O pó da presente invenção pode ser incorporado em
20 uma fibra de quitosana. As fibras podem então ser utilizadas na preparação de uma bandagem para ferida para o sangramento sem risco de vida superficial.

Portanto, de acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é apresentado um pó hemostático para ser
25 utilizado na manufatura de uma bandagem de ferida hemostática, em que o dito pó compreende pelo menos um sal de quitosana junto com pelo menos um tensoativo médico.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é apresentada uma bandagem para ferida hemostática
30 que compreende pelo menos um sal de quitosana junto com pelo menos um tensoativo médico.

Durante a manufatura do material da presente invenção, uma base ativa é preparada ao preparar uma mistura

de quitosana e ácido em um solvente em que a quitosana é insolúvel (geralmente 80:20 de etanol:água). Onde utilizado, um tensoativo também pode ser adicionado a esta mistura. O solvente é evaporado para se obter um material base ativo
5 substancialmente seco. O material base ativo é combinado então com outros materiais tais como materiais inertes para formar o pó da presente invenção.

A invenção será descrita agora por meio de exemplo somente com referência aos seguintes exemplos e figuras:

■ 10 a Figura 1 é uma representação diagramática do teste de penetrabilidade aqui descrito.

A Figura 1 mostra um tubo de ensaio 1 que compreende uma camada aquosa 2 e uma camada de pó hemostático 3. A distância percorrida pela camada aquosa 2 é mostrada
15 como faixa 4.

Exemplo 1 - Processo do pó

O etanol (ou qualquer outro solvente em que a quitosana não irá se dissolver) e a água são misturados. O ácido é dissolvido na combinação do etanol e da água. O
20 tensoativo é dissolvido na mesma solução.

O pó de quitosana cru é adicionado à solução e misturado em um misturador do estilo de massa de pão por quinze minutos.

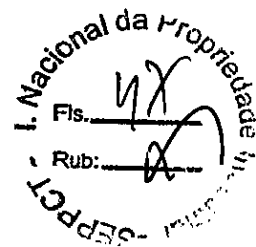
A pasta resultante é secada a 60°C para remover o
25 etanol e a água.

Os sólidos resultantes são passados através de um triturador para produzir o tamanho de partícula requerido.

Este sal de quitosana pode então ser misturado e combinado com o pó inerte seco para produzir o hemostato
30 final.

Exemplo 2 - Revestimento de fibra

Uma solução de quitosana em água com o ácido requerido é formada. Tensoativos e/ou plastificantes podem



ser adicionados.

Isto pode então ser aplicado a um tecido existente, tal como gaze, através de aspersão ou revestimento, etc.

O tecido resultante é então secado.

- 5 Um processo de texturização final pode ser utilizado para amaciar o tecido.

Exemplo 3 - Tecido de quitosana

—0 O etanol (ou qualquer outro solvente em que a quitosana não irá se dissolver) e a água são misturados. O ácido é dissolvido na combinação do etanol e da água. Um tensoativo pode ser dissolvido na mesma solução.

A solução resultante pode ser aplicada a uma fibra ou um tecido feito de fibras ou a uma mistura de fibras de quitosana com qualquer outra fibra.

- 15 A massa de fibra úmida resultante é secada para remover o etanol e água.

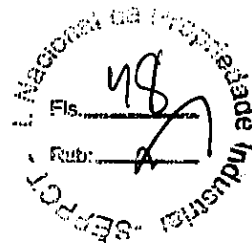
Caso necessário, um processo de texturização final pode ser utilizado para amaciar qualquer tecido resultante.

- 20 A Tabela 1 mostra algumas das várias misturas preparadas e a sua eficácia na penetrabilidade hemostática.

A 'Base Ativa 15' é preparada mediante a formação de uma pré-mistura de 59% de quitosana e 41% de ácido succínico em uma solução 80:20 de etanol:água. O solvente é então removido por meio de secagem a 60°C.

25 Tabela 1

Base ativa 15	Quitosana insolúvel	Quitina	Farelo de milho	Alginato de cálcio	Aquasorb A400 CMC	Eficácia hemostática (ml requerido)	Penetrabilidade (altura, cm)
100	-	-	-	-	-	0,15	0,3
50	50	-	-	-	-	0,2	1,5
50	-	5	-	-	-	0,2	2,5
25	-	75	-	-	-	0,35	3,0
50	-	-	5	-	-	0,25	3,0
50	-	-	-	50	-	0,2	3,0
25	-	-	-	75	-	0,4	3,0
75	-	-	-	25	-	0,2	2,5
50	-	-	-	-	50	0,3	2,5



As propriedades de eficácia hemostática e de penetrabilidade da presente invenção foram determinadas pelos seguintes testes:

Penetrabilidade

5 5 ml de água destilada foram adicionados a um tubo de ensaio. Uma gota de corante vermelho de alimento foi adicionada à água. 3 g do pó hemostático foram despejados delicadamente sobre a água de uma maneira tal que uma camada foi formada (vide a Figura 1).

—0 Após um minuto, a distância percorrida pela água no pó hemostático foi medida.

A amostra foi monitorada quanto ao bloqueio do gel.

Uma distância de 0,5 cm ou mais indica uma hemostase eficaz para as finalidades da presente invenção.

15 Eficácia hemostática

A capacidade de um hemostato de se ligar com partículas tais como a bentonita é uma medida de sua eficácia hemostática.

20 A um recipiente contendo 30 ml de água destilada, foi adicionado 0,5 g do pó hemostático. A mistura foi agitada moderadamente por três minutos ao utilizar uma barra de agitação magnética e um agitador. A mistura agitada foi filtrada então através de um papel filtro Whatman #1.

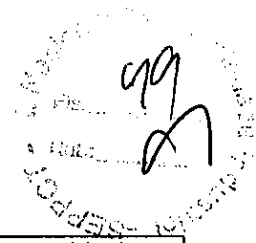
25 A quantidade de material filtrado requerida para flocular 50 ml de uma solução a 0,5% de bentonita sedimentada foi determinada.

O uso de menos de 1 ml do material filtrado indica um hemostato eficaz para as finalidades da presente invenção.

30 A Tabela 2 a seguir mostra várias composições de base ativa, juntamente com os resultados dos testes da penetrabilidade e da eficácia hemostática:

Tabela 2

Amostra	Quitosana	Ácido	Tensoativo	Teste de	Eficácia hemostática
---------	-----------	-------	------------	----------	----------------------



		succínico		penetrabilidade (altura, cm)	(ml requeridos)
A	58,93	41,07	Nenhum	1,5	0,25
B	58,93	41,07	Nenhum	1,4	0,25
C	58,90	41,04	0,06 de ácido láurico	3,5	0,15
D	58,59	40,83	0,58 de Pluronic F58	3,3	0,15

Naturalmente, deve ser compreendido que a presente invenção não se presta a ficar restringida aos exemplos acima que são descritos apenas a título de exemplificação.

REIVINDICAÇÕES

1. PÓ HEMOSTÁTICO, caracterizado por compreender um sal de quitosana juntamente com pelo menos um tensoativo medicinal.

5 2. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo sal de quitosana compreender um ou mais do grupo que consiste em: acetato de quitosana, lactato de quitosana, succinato de quitosana, malato de quitosana, sulfato de quitosana e acrilato de quitosana.

10 3. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo sal de quitosana compreender o succinato de quitosana.

15 4. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo sal de quitosana constituir pelo menos 5% em peso do pó hemostático.

5. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo sal de quitosana constituir pelo menos 20% em peso do pó hemostático.

20 6. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por pelo menos um tensoativo medicinal compreender um ou mais do grupo que consiste em: copolímeros de bloco à base de óxido de etileno e óxido de propileno, ácidos graxos, sais de ácidos graxos, tensoativos à base de silicone e emulsificantes.

25 7. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por pelo menos um tensoativo medicinal ser um ácido graxo selecionado entre o ácido láurico e o ácido oléico.

30 8. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma as reivindicações anteriores, caracterizado por pelo menos um tensoativo medicinal constituir de 0,001 a 10% em peso do pó hemostático.

9. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação

8, caracterizado por pelo menos um tensoativo medicinal constituir de 0,5 a 1% em peso do pó hemostático.

10. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo sal de quitosana compreender partículas que irão passar através uma
5 tela de malha 5 mas serão retidas por uma tela de malha 80.

11. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo sal de quitosana compreender partículas que irão passar através uma tela de malha 20 mas
10 serão retidas por uma tela de malha 50.

12. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo tamanho de partícula do sal de quitosana e o tamanho de partícula de pelo menos um tensoativo medicinal serem substancialmente
15 equivalentes.

13. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo pó hemostático também compreender pelo menos um material inerte.

14. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por pelo menos
20 um material inerte compreender um ou mais do grupo que consiste em: quitosana, quitina, celulose e farelo de milho triturado.

15. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 ou 14, caracterizado pelo material inerte constituir até 95% em peso do pó hemostático.

16. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo material inerte constituir até 90% em peso do pó hemostático.

17. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo material inerte constituir até 80% em peso do pó hemostático.

18. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma

das reivindicações anteriores, caracterizado pelo pó hemostático ter um pH de 3,5 a 6.

19. PÓ HEMOSTÁTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por servir para ser utilizado na manufatura de uma bandagem hemostática para feridas.

20. BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS, caracterizada por compreender um pó hemostático, conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.

10 21. BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pela bandagem hemostática para feridas compreender fibras.

15 22. BANDAGEM HEMOSTÁTICA PARA FERIDAS, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelas fibras serem fibras de quitosana.

23. MÉTODO DE MANUFATURA DE UM PÓ HEMOSTÁTICO, caracterizado por compreender as etapas de: preparação de uma mistura de quitosana e um ácido em um solvente em que a quitosana é insolúvel, evaporação do solvente, e misturação do sal de quitosana resultante com pelo menos um tensoativo medicinal.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo solvente consistir em 80:20 de etanol:água.

25 25. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 ou 24, caracterizado pelo método incluir a etapa de adição de pelo menos um material inerte.

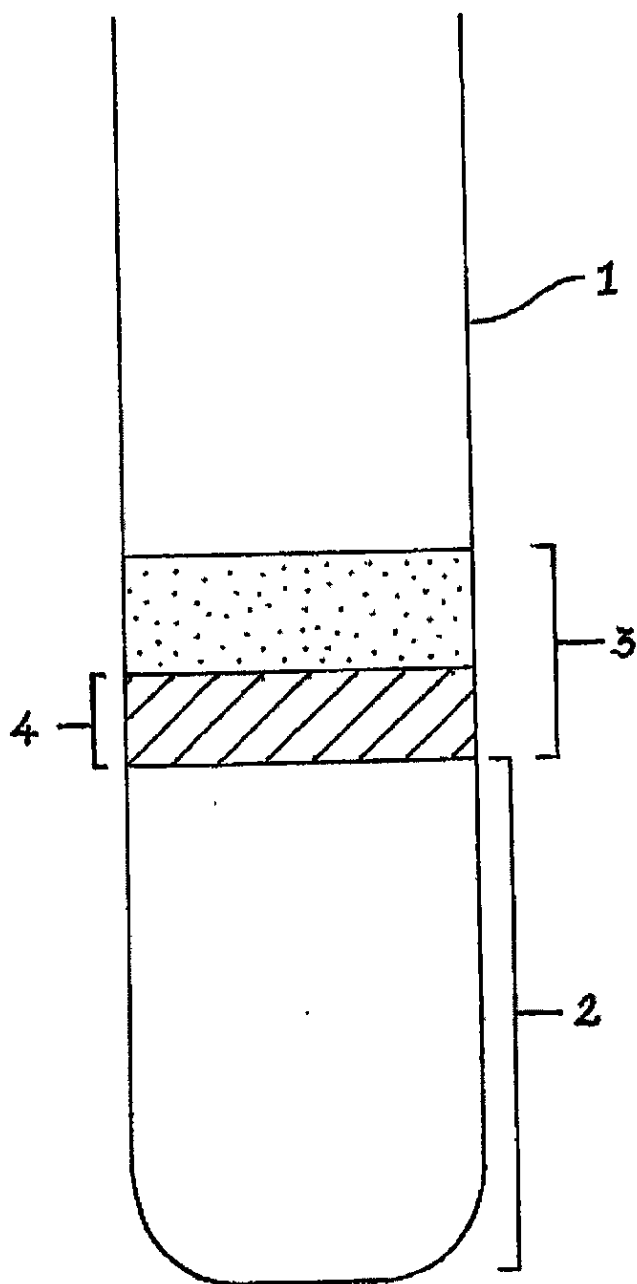
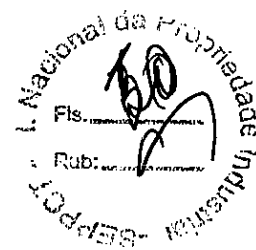


FIG. 1