



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709412-4 A2**



* B R P I 0 7 0 9 4 1 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 13/01/2007
(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)

(51) *Int.Cl.:*
A61L 15/00 2006.01

(54) Título: **METODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO**

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2006 US 60/743,866

(73) Titular(es): Gustavo Larsen, Raffet Velarde-Ortiz, Ruben Spretz

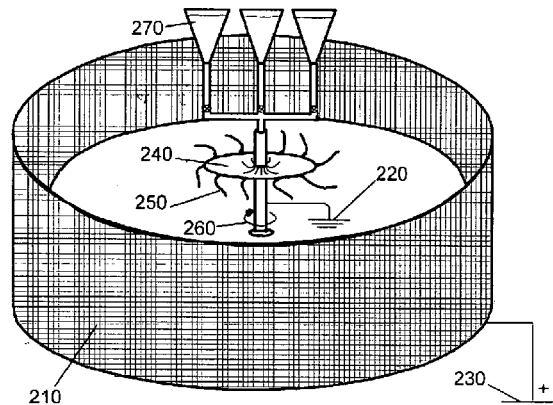
(72) Inventor(es): Gustavo Larsen, Ruben Spretz, affet Velarde-Ortiz, affet Velarde-Ortiz, affet Velarde-Ortiz

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT IB07050107 de 13/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/110783de 04/10/2007

(57) Resumo: MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO Trata-se de um método de manufaturar uma bandagem hemostática fibrosa resistente e flexível ao produzir fibras que expõem ao máximo a área de superfície por unidade de peso de ingredientes ativos como um meio para ajudar no processo de formação de coágulo e como um meio para minimizar o desperdício de ingredientes ativos. O método utiliza um objeto rotativo para fazer girar um precursor de fibra biocompatível líquido, o qual é adicionado em seu centro. As fibras formadas então são depositadas em um coletor localizado a uma distância do objeto rotativo tal que cria uma camada de fibra no coletor. Uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o disco rotativo e o coletor. Então, uma espécie de pró-coagulação líquido é introduzido no centro do disco rotativo de maneira tal que faz girar o disco rotativo e reveste as fibras.



humana (HIV) e os riscos de propagação da hepatite derivados do uso de sangue não-purificado e de derivados do sangue impediu o desenvolvimento seguro de bandagens hemostáticas à base de fibrinogênio humano. No entanto, aperfeiçoamentos
5 posteriores no fibrinogênio recombinante e nas tecnologias de fatores de sangue recombinante, bem como nas técnicas de purificação do plasma, reabriram as oportunidades para o desenvolvimento da bandagem hemostática.

As fibras para as bandagens são feitas tipicamente
10 por métodos, tais como o sopro em fusão, a extrusão, outras técnicas de extração de fibras, e rotação eletrostática, ou simplesmente a eletro-rotação. Neste último método, um polímero é dissolvido em um solvente ou derretido e colocado em um tubo de pipeta de vidro como um líquido precursor, isto
15 é, uma composição líquida formadora de fibras utilizada para produzir as fibras. Um orifício ou um bocal afunilado em uma extremidade do tubo é utilizado para girar ou pulverizar para fora uma corrente líquida que forma uma fibra. Um elevado potencial de voltagem de até 50 quilovolts é aplicado entre a
20 solução do polímero e um coletor perto do bocal. Este processo pode produzir nanofibras com diâmetros tão baixos quanto 50 nanômetros, embora a rede coletada contenha geralmente fibras com diâmetros variando de 30 nanômetros a mais de um micrômetro. A taxa de produção deste processo é lenta
25 e medida frequentemente em quantidades que são menores do que um grama por hora por bocal, e a resistência da fibra é geralmente baixa, criando uma fibra frágil.

Os métodos de eletro-rotação de fibras para as bandagens que contêm proteínas de coagulação também são bem
30 conhecidos. Por exemplo, a publicação de pedido de patente norte-americano n°. 20060013863 concedido a S.W. Shalaby, et al., descreve tais métodos e a formação de bandagens fibrosas de múltiplos componentes, elastoméricas, compatíveis e

hemostáticas. Esta técnica anterior, no entanto, não ensina um revestimento da faixa de micrômetro ou sub-micrômetro das fibras. Ao invés disto, Shalaby ensina a obtenção de fibras de bicomponentes através do controle do peso molecular do polímero; o tipo de solvente de rotação, e desse modo a interação de solvente-polímero; a concentração dos polímeros individuais; e os parâmetros de eletro-rotação. Estas técnicas de fabricação de fibras são diferentes da presente invenção e a fibra de núcleo e bainha produzida não tem dispersão do ingrediente ativo nem ao nível molecular nem próximo deste, de modo que não há nenhuma região distintiva de núcleo-bainha nas fibras produzidas de acordo com a presente invenção.

Apesar desta técnica anterior, a eletro-rotação de soluções de proteína aquosas é geralmente problemática, porque a solução do produto químico compromete a estabilidade química ou a vida em prateleira das proteínas. Uma abordagem para superar este inconveniente é a rotação da bandagem bem na ferida no momento que isto se faz necessário. O pedido de patente PCT WO/1998/003267 de R.A. Coffee é um exemplo. A eletro-rotação de uma bandagem diretamente em uma ferida teve um apelo inicial de formar as fibras diretamente sem as proteínas de coagulação do sangue, evitando um revestimento protetor fibroso e minimizando os problemas de estabilidade da proteína ou da vida em prateleira nas bandagens pré-fabricadas. No entanto, os problemas práticos com o uso desta abordagem nas situações que envolvem o sangramento arterial são que ela consome muito tempo e requer um nível de habilidade não frequentemente presente nos ambientes tais como os campos de batalha. Para a aplicação direta por meio de eletro-rotativo de soluções de proteína aquosas às feridas, dois problemas adicionais ficaram evidentes: esta abordagem de eletro-rotação utiliza muito mais proteína do

que quando apenas são revestidas fibras de polímeros biocompatíveis, tais como aquelas produzidas a partir de ácido poliláctico; e a eletro-rotação das proteínas em hidrocarbonetos fluoretados é tóxica para as células mesmo se
5 um resquício de hidrocarboneto fluoretado permanecer nas fibras. A presente invenção não produz uma compressa ou bandagem no momento que se faz necessário na situação da emergência. Ao invés disto, ela só é adequada para produzir a bandagem em uma instalação de manufatura, para o seu
10 acondicionamento e envio para um uso posterior.

O método da presente invenção utiliza um disco rotativo e não utiliza um bocal para criar as fibras de uma bandagem. Estas fibras podem formar a bandagem inteira ou podem ser utilizadas como estrutura de suporte ou
15 revestimento protetor fibroso em outras etapas de processamento da bandagem. As bandagens produzidas de acordo com a invenção são caracterizadas pela proximidade de constituintes diferentes de pró-coagulação que devem então reagir prematuramente no contato molecular. As fibras criadas
20 pelo método são flexíveis e muito mais fortes do que pode ser obtido para bandagens eficazes. Uma outra característica importante da presente invenção é uma taxa substancialmente mais elevada de manufatura para fibras do que a eletro-rotação convencional de fluxo através de orifício e métodos
25 de eletro-aspersão.

A presente invenção oferece a capacidade de incorporar, em escalas molecular, de micrômetro e sub-micrômetro, espécies de pró-coagulação, tanto naturais quanto sintéticas, na composição líquida formadora de fibras
30 utilizada para produzir as fibras, e este é um aperfeiçoamento desejável. Além disso, o fibrinogênio e/ou outras espécies de coagulação do sangue são incorporados em uma faixa de revestimento de micrômetro ou de sub-micrômetro

nas fibras da bandagem. Os revestimentos da fibra desta faixa significam tipicamente uma espessura de revestimento de aproximadamente cinco a um centésimo de micrômetro.

Na presente invenção, o líquido formador de fibras
5 é introduzido no centro ou próximo do centro de um disco rotativo de maneira tal que as fibras são giradas para fora da borda do disco. O uso de um dispositivo rotativo assegura taxas adequadas de produção de bandagem. Talvez tão importante ainda, o dispositivo rotativo equipado com
10 múltiplas linhas de alimentação permite a adaptação rápida das fibras em um revestimento protetor utilizando um aparelho, simplesmente desligando uma linha de alimentação e ligando outra. Isto é importante, uma vez que permite a mudança rápida da composição de fibra para uma única
15 bandagem, por exemplo, em uma forma seqüencial, para incluir a espécie de pró-coagulação em um primeiro conjunto de fibras que iriam reagir quimicamente ou então conflitar com a espécie de pró-coagulação em um segundo conjunto de fibras se fossem utilizadas conjuntamente.

20 Um componente significativo da técnica anterior que inclui o fibrinogênio ou outras espécies de coagulação do sangue em uma bandagem não são revestimentos da fibra, mas são tipicamente em camadas múltiplas na bandagem total, o que é geralmente evidente a olho nu. Uma faixa de revestimento de
25 micrômetro ou de sub-micrômetro nas fibras é uma distribuição mais completa da espécie de coagulação do sangue e não pode ser discernida a olho nu. Na técnica anterior, a superfície de cada uma de tais camadas distintas da bandagem expõe a espécie de coagulação do sangue ao sangue e ao ar
30 circundante. Cada uma de tais camadas distintas tem uma dimensão característica, tais como a espessura e o tamanho de grão, que é maior do que o diâmetro médio da fibra e a espessura do revestimento da espécie de coagulação do sangue

em todas as fibras na presente invenção.

Em um desvio da tecnologia de camada de bandagem distinta, a patente norte-americana 6.056.970 concedida a K.E. Greenawalt, et al. apresenta uma bandagem fibrosa na qual a proteína de coagulação é dispersa por toda a composição hemostática, mas não em um revestimento de escala molecular na carga volumosa das fibras na bandagem. Ao invés disto, Greenawalt descreve a dispersão dentro das fibras de uma maneira que captura domínios comparativamente maiores da proteína dentro da estrutura da fibra. Greenawalt também ensina a compressão das fibras como composições parecidas com papel para impedir a ativação do fibrinogênio durante o processamento. A presente invenção é um aperfeiçoamento, uma vez que a proteína é capturada dentro de uma fibra e como um revestimento da faixa de micrômetro ou de sub-micrômetro nas fibras, de maneira tal que aumenta significativamente a área de superfície de exposição da proteína de coagulação para o sangue.

O método da presente invenção oferece eficiências significativas de manufatura na utilização de um único aparelho para produzir uma bandagem fibrosa com fibras revestidas. A evitar etapas de processamento que empregam equipamentos diferentes, ele propicia uma eficiência e uma velocidade não disponíveis no estado da técnica atual.

O método da presente invenção oferece flexibilidade de manufatura, uma vez que etapas de revestimento diferentes para a espécie de coagulação do sangue podem ser facilmente executadas com o mesmo aparelho. Essencialmente, o que é requerido são linhas separadas de alimentação para introduzir as espécies de coagulação do sangue diferentes no centro do disco rotativo. Além de flexibilidade, linhas de alimentação separadas e revestimentos separados permitem a colocação das proteínas de coagulação do sangue em bastante proximidade

umas das outras, até mesmo quando tais proteínas não podem coexistir juntas na solução ou em contato molecular íntimo. Por exemplo, o fibrinogênio e a trombina podem ser utilizados em revestimentos separados sem reação significativa em
5 fibrina.

Estas capacidades são traduzidas em um rendimento substancialmente mais elevado do que a eletro-rotação de fluxo através de orifício convencional e os métodos de eletro-aspersão. O revestimento protetor de fibra e a espécie
10 de coagulação do sangue podem ser produzidos e sequencialmente aplicados a uma única bandagem utilizando o mesmo aparelho, e a flexibilidade em adaptar as bandagens para aplicações particulares é intensificada ao permitir escolhas na ordem pela qual as etapas de revestimento de
15 fibra e de espécie de coagulação do sangue são introduzidas na bandagem.

Como um exemplo de tal aplicação seqüencial em uma única bandagem, a presente invenção permite a formação de fibras de biopolímero que contêm fibrinogênio e, uma vez
20 secas, a formação de fibras contendo biopolímero de trombina. Esta bandagem, portanto, tem duas camadas de fibras secas contendo espécies de pró-coagulantes diferentes. A bandagem é criada ao utilizar uma unidade de manufatura de bandagem simples e modular que opera continuamente. As fibras
25 produzidas em cada corrida podem ser produzidas tão finas quanto vários micrômetros cada uma. Um outro exemplo são as fibras de biopolímero produzidas primeiramente e então revestidas com fibrinogênio, revestidas outra vez com biopolímero para servir como um revestimento de separação, e
30 a seguir revestidas com trombina.

Três elementos chaves representam o aperfeiçoamento em relação à técnica anterior que trata de estruturas de bandagens fibrosas de trombina-fibrinogênio. Primeiramente, a

dispersão dos revestimentos de proteína na faixa de micrômetro e de sub-micrômetro garantem uma grande área de superfície por unidade de peso exposta ao sangue transbordante que sai de uma ferida arterial, que é essencial para a formação de coágulo da ordem de segundos. Em segundo lugar, proteínas tais como a trombina e o fibrinogênio que deveriam iniciar reações em cascata de coagulação do sangue no contato molecular, desse modo reduzindo significativamente a vida em prateleira da bandagem hemostática, são mantidas em revestimentos separados mas, mais importante ainda, a distâncias que variam de um micron a um milímetro para assegurar a interação muito rápida entre essas duas proteínas da cascata de coagulação no contato com o sangue de uma ferida. Em terceiro lugar, o revestimento de fibras biocompatíveis ultrafino deve propiciar um efeito forte de suporte durante a formação de um coágulo de sangue no sítio da ferida arterial.

Há uma série de agentes sintéticos que podem aumentar potencialmente o desempenho das bandagens hemostáticas à base de fibrinogênio, além daqueles naturais tais como a trombina, a pretrombina, o fator XIIIa e os outros fatores de coagulação do sangue. Muito recentemente, o uso do galato de propila e outros derivados de galato foram apresentados como intensificadores do desempenho de bandagens hemostáticas à base de fibrinogênio com os revestimentos protetores de bandagens hemostáticas produzidos, entre outras coisas, a partir de colágeno. A patente norte-americana 6.891.077 concedida a S.W. Rothwell, et al. é um exemplo que descreve este uso. O galato de propila também é utilizado na indústria de alimentos como um aditivo antioxidante para óleos e gorduras. A presente invenção cria recentemente a opção de obturar o galato de propila e os seus derivados dentro das fibras da bandagem. A patente de Rothwell ensina

um método de adicionar uma solução de galato de propila a uma bandagem, mas não ensina o uso do galato de propila disperso no volume total das fibras.

O exército dos Estados Unidos vem utilizando recentemente uma bandagem de fibrinogênio com um revestimento protetor de quitosana nos campos de batalha. Além da quitosana, que é um biopolímero derivado de quitina nos crustáceos, outros polímeros tais como, mas sem ficar a eles limitados, o ácido poliláctico e o ácido poliláctico-co-glicólico e as combinações dos mesmos, podem ser vistos como bons precursores de fibras para uma bandagem de ferida contendo fibrinogênio. O ácido poliláctico e o ácido poliláctico-co-glicólico degradam in vivo pela hidrólise (atividade da esterase) em ácido láctico e ácido glicólico, respectivamente, que são incorporados então no ciclo metabólico do ácido tricarbóxico. Além do ácido poliláctico e do ácido poliláctico-co-glicólico, outros polímeros bioabsorvíveis tais como, mas sem ficar a eles limitados, a policaprolactona, e os copolímeros resultantes das combinações destes, podem ser utilizados como precursores de fibras para bandagens hemostáticas, e a presente invenção permite a utilização plena destes materiais misturados completamente nas fibras da bandagem.

O fibrinogênio foi processado recentemente como fibras através da eletro-rotação de soluções de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol. Além de serem solúveis em água, as proteínas são frequentemente solúveis em álcoois perfluoretados, tais como 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 2,2,2-trifluoroisopropanol. A toxicidade aguda de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, no entanto, é bem documentada. Apesar dos problemas de toxicidade aguda, uma série de pedidos de patentes descrevem ainda métodos para a eletro-rotação direta de soluções de proteínas em solventes orgânicos para produzir

bandagens hemostáticas e de feridas. Por exemplo, dois destes incluem a publicação de pedido de patente norte-americano 20040037813 para o colágeno eletro-girado e 20040229333 para a fibrina eletro-processada.

5 O despejar de um fluido no centro ou próximo do centro de um disco rotativo na presença de campos elétricos como um meio para a atomização líquida é bem conhecido. Além de seu uso tradicional para a pintura de apersão, Balachandran e Bailey, por exemplo (W. Balachandran e A. G. Bailey, 'The Dispersion of Liquids Using Centrifugal and Electrostatic Forces', IEEE Transactions on Industry Applications, Vol. 1A-20, n°. 3, 682-686 (1984)), descreveram os modos por meio dos quais óleos de hidrocarboneto de valores de resistividade variados são acelerados da borda do disco rotativo para um contra-eletrodo anular.

15 Esta técnica anterior não ensina a manufatura de uma bandagem nem descreve os elementos necessários para criar uma bandagem hemostática funcional composta de fibras revestidas ou de fibras de múltiplos componentes montadas em uma bandagem. A presente invenção aplica um aparelho de disco rotativo sob um conjunto inovador de condições de controle para manufaturar uma bandagem hemostática fibrosa com os atributos que estão faltando, e precisam ser aperfeiçoados, na técnica de manufatura de bandagens hemostáticas.

25

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

Há uma necessidade quanto a uma bandagem que exponha o sangue a uma grande área de superfície por unidade de peso da proteína de coagulação, uma vez que o emprego de grandes quantidades de proteínas da cascata de coagulação em uma bandagem hemostática é proibitivo em termos de custo, e de desenvolver um produto eficiente para ser usado em mercados militares e civis.

30

Há uma necessidade quanto a um método de manufatura de fibras utilizadas para uma bandagem hemostática que seja rápido e eficiente na promoção da coagulação do sangue.

5 Há uma necessidade quanto a um método de manufatura de fibras utilizadas para uma bandagem hemostática que permita a adaptação rápida das fibras utilizando um aparelho.

Há uma necessidade quanto a um método de manufatura de bandagens que seja confiável e que possa permitir a produção contínua de fibras utilizadas para bandagens
10 hemostáticas.

Há uma necessidade quanto a um método de manufatura de fibras utilizadas para uma bandagem hemostática que permita a inclusão da espécie de coagulação do sangue dentro das fibras.

15 Há uma necessidade quanto a um método de manufatura de fibras utilizadas para uma bandagem hemostática que permita revestir as fibras com as espécies de coagulação do sangue.

Há uma necessidade quanto a um método de manufatura
20 de fibras utilizadas para uma bandagem hemostática que sejam suficientemente resistentes e flexíveis para se adaptar às variedades de sítios de ferida.

SOLUÇÃO TÉCNICA

Um método de manufatura de uma bandagem hemostática
25 fibrosa resistente e flexível mediante a produção de fibras que expõem ao máximo a área de superfície por unidade de peso de ingredientes ativos como um meio para ajudar no processo de formação de coágulo e como um meio para minimizar o desperdício de ingredientes ativos. As fibras da bandagem são
30 revestidas ou contêm em uma escala molecular dentro das fibras, a espécie de pró-coagulação biológica ou abiológica ativa. O método emprega um disco rotativo circundado por um coletor entre os quais há uma diferença de potencial

elétrico. Um precursor de fibra biocompatível líquido é aplicado no centro ou próximo do centro do disco, que está girando, preferivelmente a uma velocidade em uma faixa de aproximadamente 300 a 100.000 rotações por minuto. O precursor de fibra líquido contém opcionalmente uma ou mais espécies de pró-coagulação biológica ou abiológica ativa. O coletor preferido é composto por uma malha de arame e o tamanho da malha é determinado de acordo com a textura desejada da esteira fibrosa. O precursor de fibra líquido que é aplicado no centro ou próximo do centro do disco é acelerado para a borda do disco pela ação combinada do campo elétrico e das forças centrífugas que agem sobre o disco rotativo. Uma diferença de potencial elétrico preferida fica compreendida na faixa de 3 a 60 quilovolts, e a faixa preferida do fluxo é de aproximadamente 5 a 5.000 mililitros por hora para discos com diâmetros na faixa de 5 a 70 milímetros, e separações entre a borda do disco e o coletor 5 a 100 centímetros. As fibras são então revestidas opcionalmente com uma espécie de coagulação de sangue. A etapa de revestimento é executada por uma dentre diversas técnicas incluindo: (a) a introdução da espécie de pró-coagulação no centro do objeto rotativo de maneira tal que o dito líquido pode fazer girar o objeto rotativo e revestir as fibras; (b) a aspersão das fibras utilizando eletroaspersão a seco ou a úmido; (c) a imersão das fibras em uma solução que contém a espécie de pró-coagulação, causando a impregnação a úmido das fibras.

EFEITOS VANTAJOSOS

A presente invenção soluciona os problemas técnicos acima mencionados. Ela permite a manufatura de uma bandagem com uma grande área de superfície por unidade de peso de ingredientes ativos expostos para efetuar rapidamente a coagulação do sangue nas piores feridas, tal como uma ferida

caracterizada pelo sangramento arterial. As bandagens produzidas de acordo com a invenção são caracterizadas pela proximidade dos constituintes de pró-coagulação diferentes que deveriam reagir prematuramente no contato molecular.

5 A presente invenção permite a manufatura das fibras utilizadas para uma bandagem hemostática a uma velocidade mais rápida do que é possível ao utilizar os métodos atuais de eletro-rotação baseados em bocal ou em orifício, e os seus efeitos de suporte das esteiras de fibras ultrafinas são
10 especialmente importantes na formação do coágulo do sangue em períodos de tempo curtos.

A presente invenção permite a rápida adaptação das fibras para uma bandagem hemostática, utilizando
15 opcionalmente um aparelho, enquanto impede que a espécie de pró-coagulação em um primeiro conjunto de fibras reaja adversamente com a espécie de pró-coagulação em um segundo conjunto de fibras no mesmo revestimento protetor.

A presente invenção apresenta uma capacidade de manufaturar bandagens separadas em uma operação de manufatura
20 contínua que emprega dispositivos de manufatura de bandagens modulares. A modularidade assegura que a invenção possa ser desdobrada em um arranjo de manufatura em múltiplas linhas operando independentemente para criar a redundância na manufatura de bandagens e incrementar desse modo a eficiência
25 e a operação continuada do processo até mesmo quando um ou mais dos dispositivos experimentam problemas operacionais.

A presente invenção permite que a espécie de coagulação do sangue seja incluída dentro das fibras utilizadas para uma bandagem hemostática. Ela permite o uso
30 do galato de propila, seus derivados, e outros produtos químicos auxiliares de coagulação abiológicos, mediante a dispersão destes produtos químicos dentro das fibras utilizadas para uma bandagem hemostática.

A presente invenção permite a manufatura de fibras de polímeros biocompatíveis utilizadas para uma bandagem hemostática que são suficientemente resistentes e flexíveis para se adaptar às variedades de sítios de feridas. A flexão
5 de uma bandagem hemostática fibrosa grossa de sub-milímetro preparada ao empregar os métodos da presente invenção deve fazer um remendo mais grosso e mais resistente para tratar uma ferida com sangramento.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

10 A FIGURA 1 é um diagrama de blocos das etapas das realizações preferidas da invenção.

A FIGURA 2 ilustra o dispositivo utilizado nas realizações preferidas da invenção.

15 A FIGURA 3 é uma micrografia das fibras criadas ao utilizar um método da invenção.

MELHOR MODO

Embora a presente invenção seja suscetível a realizações em muitas formas diferentes, são mostradas nos desenhos e estão aqui descritas em detalhe as realizações
20 preferidas da invenção com a compreensão que a presente descrição deve ser considerada como uma exemplificação dos princípios da invenção e não se presta a limitar o amplo aspecto da invenção às realizações ilustradas.

As realizações da invenção aqui descritas utilizam
25 um precursor de fibra biocompatível líquido, que também é indicado como polímeros biocompatíveis em solução, para produzir fibras que compõem uma bandagem hemostática. O termo "líquido" deve ter uma definição ampla. Um líquido é obtido tipicamente pela suspensão ou dissolução de um ou mais
30 precursores de fibras biocompatíveis em um solvente. O solvente pode incluir componentes terapêuticos e auxiliares de processamento. Desse modo, o termo "líquido" abrange uma solução ou uma suspensão de precursor de fibra biocompatível

e também pode conter a espécie terapêutica, ou as combinações destes.

As soluções solventes típicas incluem o acetato de etila, o glicerol, o etanol, a água, a acetona, plastificantes, o polietileno glicol, o glicerol, outros polióis, albumina, líquidos supercríticos, ou as suas misturas. Um exemplo de um fluido supercrítico é o dióxido de carbono e a água. Tais solventes e auxiliares de processamento são conhecidos no estado da técnica. Os mais novos de tais solventes são os fluidos supercríticos que foram propostos como solventes para fibras biocompatíveis através de eletro-rotação, tal como mostrado por Tepper, et al. em Virginia Tech "Supercritical CO₂ - Assisted Electrospinning", The Journal of Supercritical Fluids, 31(3), 329-334 (2005). Os fluidos super-críticos são produzidos tipicamente a pressões muito altas e a altas temperaturas e se comportam como líquidos para as finalidades da presente invenção. Uma vantagem tecnológica no uso de fluidos supercríticos como um solvente é que, depois que as fibras foram produzidas, a câmara de processamento é despressurizada e o solvente é removido das fibras pela evaporação natural a pressões mais baixas.

O precursor de fibra biocompatível líquido pode conter a espécie de coagulação do sangue biológica ou abiológica, também indicada como espécie de pró-coagulação ou ingredientes de pró-coagulação. As fibras produzidas de acordo com a invenção também podem ter um revestimento de escala molecular de uma espécie de pró-coagulação. Quando uma bandagem, que é feita a partir de fibras produzidas de acordo com a invenção, faz o primeiro contato com sangue, o sangue é exposto a uma área significativamente maior por unidade de peso da espécie de pró-coagulação do sangue do que é possível com as bandagens atuais. O emprego de qualquer um dos

processos da invenção resulta em uma bandagem hemostática biocompatível flexível de fibras que promove a coagulação do sangue quando aplicada a uma ferida.

Os precursores de fibras biocompatíveis preferidos são o ácido polilático, o ácido polilático-glicólico, a quitosana, a quitina, a policaprolactona, o óxido de polietileno, o polietileno glicol, polissacarídeos modificados e não-modificados, poliaminoácidos sintéticos modificados e não-modificados, proteínas, ácido poli(beta-hidroxi-
10 hidroxi-butírico), ácido poli(beta-hidroxi-valérico), polidioxanona, polifosfazeno, tereftalato de polietileno, ácido politartrônico, ácido polimálico, proteínas hemostáticas, e as combinações destes. Os copolímeros aleatórios e de bloco que resultam dos polímeros listados na
15 sentença precedente também podem ser utilizados. Outros agentes terapêuticos que não afetam adversamente a função hemostática da bandagem também podem ser incluídos.

As espécies de coagulação do sangue biológicas são as proteínas naturais extraídas do plasma de sangue humano ou
20 animal que induzem a coagulação do sangue. Tais proteínas também são obtidas de animais superiores transgênicos ou através dos métodos de engenharia genética recombinante utilizando microorganismos. Uma proteína preferida de tal espécie de coagulação do sangue é o fibrinogênio. O
25 fibrinogênio de plasma humano quase invariavelmente é associado molecularmente com uma outra cascata de coagulação do sangue, ou seja, o fator XIII, de modo que um revestimento de fibras de fibrinogênio derivado de seres humanos em uma bandagem de acordo com a invenção é acompanhado por uma outra
30 espécie de coagulação do sangue, por exemplo, em um revestimento de fibras separado, ou misturada dentro da estrutura molecular da fibra. Outras proteínas das espécies de coagulação do sangue que podem ser utilizadas sozinhas, ou

em combinação somente se a combinação não for comprometer a funcionalidade biológica de nenhum constituinte da proteína na mistura quando aplicada a uma ferida, incluem: trombina, protrombina, pretrombina, fator de von Willebrand, fator 5 XIII, fator XIIIa, fibronectina, fibrina, aprotinina, antiplasmina, alfa-2 macroglobulina, plasminogênio, alfa-1-antitripsina, e inibidores de ativador de plasmina, tais como, mas sem ficar a eles limitados, PAI-1 ou PAI-2, e as combinações destes. A trombina catalisa a conversão do 10 fibrinogênio em fibrina na presença de umidade, que é essencialmente a estrutura de suporte do coágulo de sangue. Desse modo, estas duas proteínas não podem ser utilizadas juntas na mistura homogênea nem no precursor nem em uma mistura de revestimento, a menos que as suas soluções aquosas 15 sejam manipuladas a temperaturas abaixo de zero grau Celsius, tal como discutido no pedido de patente PCT/IB2006/053526. Outras proteínas que reagem adversamente quando misturadas juntas não podem ser combinadas em uma mistura.

As espécies de coagulação de sangue abiológicas são 20 os produtos químicos que não-proteínas que ajudam na coagulação do sangue e na estabilização do coágulo e incluem tipicamente sais de cálcio, o galato de propila e outros derivados de ácido gálico, ácido épsilon-aminocapróico, ácido tranexâmico, ácido p-aminometil benzóico, e outros 25 medicamentos hemostáticos. O galato de propila e os seus derivados químicos são considerados como agentes de agregação de plaquetas do sangue.

Quando uma bandagem da presente invenção é aplicada a uma ferida, os ingredientes de pró-coagulação na fibra ou 30 revestindo a fibra complementam e suplementam as proteínas indutoras de coagulação naturalmente presentes no sangue liberado de uma ferida. Estes ingredientes de pró-coagulação interagem quimicamente no ambiente aquoso do sangue para

promover rapidamente a formação de um coágulo. Os componentes do plasma do sangue denominados fatores de coagulação respondem em uma cascata complexa para formar cordões de fibrina. Em uma ferida arterial, os fatores limitadores de taxa para formar um coágulo forte dentro de segundos a alguns minutos são a disponibilidade dos ingredientes de pró-coagulação, especialmente o fibrinogênio e a trombina, em quantidades suficientes.

A FIGURA 2 ilustra o aparelho utilizado com os dois métodos preferidos da invenção. O aparelho é essencialmente um objeto rotativo (240), preferivelmente com um formato de disco tal como mostrado, pelo menos um conjunto de reservatório e tubo (270) para conduzir ou introduzir o líquido no centro do disco rotativo em sua superfície, e um coletor (210) ou parede de coleta, tipicamente uma superfície de malha de arame que circunda o disco rotativo para coletar as fibras criadas quando os filamentos líquidos (250) são girados para fora da borda do disco. O disco rotativo e a parede de coleta estão a potenciais elétricos diferentes, o que ajuda na formação e na coleta das fibras. A FIGURA 2 mostra o disco rotativo ligado à terra (220) e na parede de coleta que tem um potencial elétrico positivo (230), mas isto pode ser invertido com o disco rotativo em um potencial elétrico positivo e a parede de coleta ligada à terra.

O objeto rotativo (240) englobado na invenção pode assumir qualquer configuração que gira tipicamente fora dos filamentos líquidos que se transformam em fibras em trânsito para um coletor. Por exemplo, o objeto rotativo pode utilizar múltiplos discos empilhados uns em cima dos outros para criar uma pilha de discos em que cada disco individual pode girar as fibras. Além disso, o corpo rotativo pode ser de várias formas, de uma forma de taça a uma forma de bacia de cabeça para baixo ou de qualquer outra forma que possa girar as

5 fibras. Embora não haja nenhum limite no diâmetro rotativo do corpo, para a maior parte das operações preferidas um disco tem tipicamente aproximadamente 2 centímetros de diâmetro. Similarmente, não há nenhum limite na velocidade de rotação do corpo rotativo e, para a maior parte das operações preferidas, um disco está girando a uma velocidade na faixa de 300 a 100.000 rotações por minuto. A rotação (260) através de seu eixo, por exemplo, pode ser conseguida com forças pneumáticas, elétricas ou outras ainda.

10 Embora um único conjunto de reservatório e tubo (270) possa ser utilizado, a FIGURA 2 mostra três conjuntos de reservatório e tubo conectados em um distribuidor de aplicação de fluxo para ilustrar uma realização com uma pluralidade de reservatórios. Neste caso, os furos em torno da circunferência de um eixo rotatório oco introduzem o líquido na superfície do objeto rotativo. Alternativamente, os tubos podem se estender para baixo com bastante proximidade da superfície. Em um ou outro caso, o distribuidor de aplicação de fluxo simplifica o processo de revestimento seqüencial de múltiplos precursores de fibras e fatores de pró-coagulação biológicos e abiológicos. Ele permite a manufatura de uma formulação padronizada de uma bandagem hemostática com um aparelho adicionando uma seqüência de revestimentos nas fibras pela ativação seqüencial de válvulas para interromper o fluxo ou para distribuir os materiais de reservatórios separados. Por exemplo, um conjunto de reservatório e tubo pode conter uma solução de um polímero biocompatível, tal como o ácido poliláctico, o conjunto seguinte podem conter uma solução de fibrinogênio, e um terceiro conjunto pode conter uma solução de trombina.

25 A invenção engloba qualquer configuração para o coletor (210), mesmo uma parede retilínea menos do que ideal

que não intercepte todas as fibras ou espécies de pró-coagulação que saem do corpo rotativo. O coletor pode ser uma correia circular móvel, ou uma correia de outras formas que permita a manufatura contínua das bandagens.

5 Uma diferença no potencial elétrico satisfatória típica entre o objeto rotativo e a parede de coleta fica compreendida em uma faixa de 3 a 60 quilovolts. O coletor pode ser eletricamente positivo e o objeto rotativo ligado à terra, ou o coletor pode ser ligado à terra elétrica e o
10 objeto rotativo eletricamente positivo. A diferença de potencial elétrico mantida entre o objeto rotativo e o coletor cria uma carga elétrica no material conduzido do objeto rotativo ao coletor, ajuda na formação de um ligamento líquido e ajuda na condução das fibras ou do material de
15 revestimento ao coletor.

Um campo magnético também pode servir como uma alternativa ao campo elétrico em circunstâncias singulares. Por exemplo, se uma formulação de pró-coagulante biocompatível tivesse propriedades ferrofluídicas, ela
20 poderia ser acelerada para o coletor com um campo magnético em vez de um campo elétrico. No entanto, esta alternativa não é a preferida porque as forças magnéticas são de uma faixa mais curta, e desse modo iria requerer um grande eletroímã para ter a influência requerida para que o fluido se
25 deslocasse do disco ao coletor.

Desse modo, na execução dos métodos da invenção, os parâmetros operacionais, tais como as velocidades de rotação do disco, as voltagens e as vazões, podem ser ajustados de etapa a etapa para produzir os resultados desejados.

30 A FIGURA 1a ilustra o primeiro método preferido que cria fibras que têm espécies de pró-coagulação misturadas dentro das fibras, que também podem então ser revestidas. A FIGURA 1b ilustra o segundo método preferido que cria fibras

e reveste as mesmas com espécies de pró-coagulação.

A FIGURA 1a mostra as etapas na primeira realização preferida da invenção em que uma bandagem hemostática é produzida ao utilizar um objeto rotativo, tipicamente um disco, para fazer girar as fibras produzidas a partir de um precursor de fibra biocompatível líquido introduzido no centro do objeto rotativo. As fibras criadas pela rotação do disco são depositadas sobre um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que as fibras formam uma camada no coletor. Desse modo, quatro etapas desta realização são: a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto e formar um primeiro conjunto de fibras (11a); a deposição das fibras do primeiro conjunto de fibras em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras está criada e uma diferença de potencial elétrico é mantido entre o objeto rotativo e o coletor (12a); a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas diferentes daquelas na etapa (a) no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar um segundo conjunto de fibras (13a); e a deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor (14a).

A primeira etapa (11a) da primeira realização preferida é a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar um primeiro conjunto de fibras. Nesta realização, o precursor de fibra e as espécies de pró-

coagulação são misturados juntos de modo que, quando a fibra é produzida, ela contém uma ou mais espécies de pró-coagulação. A vazão do precursor de fibra biocompatível líquido é normalmente otimizada como uma função do diâmetro do objeto rotativo, da distância ao coletor e da taxa de evaporação do solvente. Uma vazão preferida entre 5 e 5.000 mililitros por hora é utilizada para objetos rotativos que têm diâmetros na faixa de 5 a 70 milímetros com uma distância do coletor de aproximadamente 30 centímetros. Os solventes utilizados na invenção para produzir o precursor de fibra biocompatível líquido são escolhidos em parte com base em sua capacidade de evaporar parcial ou totalmente durante o tempo de vôo do material carregada que se desloca da borda do disco rotativo ao coletor, e o operador pode secar opcionalmente a esteira fibrosa depositada na superfície do coletor de diversas maneiras, tais como com vácuo ou fluxo de ar.

A segunda etapa (12a) da primeira realização preferida é a deposição das fibras do primeiro conjunto de fibras em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o objeto rotativo e o coletor. O coletor é preferivelmente uma malha de arame cilíndrica, mas pode ser qualquer superfície que possa conter as fibras criadas pela rotação do objeto rotativo. Se a malha de arame for utilizada, o tamanho da malha é determinado preferivelmente de acordo com a textura desejada da esteira fibrosa. A distância do coletor do objeto rotativo é uma função da velocidade de rotação e do diâmetro do objeto rotativo. Uma distância em uma faixa de aproximadamente 5 a 100 centímetros para a borda do disco ao coletor é tipicamente satisfatória. Opcionalmente, as fibras depositadas no coletor são secadas ativamente.

A terceira etapa (13a) da primeira realização

preferida é a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas diferentes daquelas na etapa (a) no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar um segundo conjunto de fibras. As espécies de pró-coagulação nesta etapa são preferencialmente aquelas que irão reagir com aquelas na primeira etapa para formar um coágulo quando na presença do sangue. Por exemplo, se o fibrinogênio for utilizado na primeira etapa, então a trombina é utilizada na terceira etapa.

A quarta etapa (14a) da primeira realização preferida é a deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor. A ação combinada de ambos o campo elétrico criado pela diferença de potencial elétrico e pelas forças centrífugas criadas pela rotação do corpo rotativo faz girar as fibras do corpo rotativo para o coletor. O coletor que é ajustado a uma distância para cruzar o vetor de vôo das fibras captura as fibras e as retém como depositadas no coletor. Opcionalmente, as fibras depositadas no coletor são secadas antes da deposição das fibras do segundo conjunto das fibras. A secagem ativa pode ser realizada por técnicas bem conhecidas, tais como com fluxo de ar fluindo ou extração de um vácuo.

A deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor pode ser executada de maneira tal que as fibras do segundo conjunto de fibras são depositadas sobre as fibras do primeiro conjunto de fibras no coletor. Esta opção pode ser selecionada quando não houver nenhum problema de compatibilidade química ao fazer isso, e para acelerar a manufatura de uma bandagem. Alternativamente, as fibras podem ser depositadas no coletor em um local diferente das fibras do primeiro conjunto das fibras no coletor. Isto oferece a

oportunidade de manter a separação química das fibras distintamente revestidas até que elas estejam secas e de minimizar o potencial para a reação química entre as duas fibras diferentes. Além disso, a coleta das fibras de dois conjuntos em um local diferente no coletor oferece a oportunidade de revestir separadamente as fibras dos dois conjuntos com espécies de pró-coagulação quimicamente incompatíveis e de combinar então as fibras secas do primeiro conjunto de fibras com as fibras secas do segundo conjunto de fibras.

A FIGURA 1b ilustra as etapas no segundo método preferido da invenção em que as fibras são produzidas a partir de um precursor de fibra biocompatível líquido mediante a rotação do corpo rotativo. Então, as fibras são revestidas com a espécie de pró-coagulação. As etapas do segundo método preferido incluem: a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar fibras (11b); a deposição das fibras formadas dessa maneira em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o objeto rotativo e o coletor (12b); e o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação (13b).

A primeira etapa (11b) da segunda realização preferida é a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar fibras. Nesta realização, o precursor de fibra biocompatível líquido não contém nenhuma espécie de pró-coagulação. Opcionalmente, o precursor de fibra biocompatível líquido contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas.

A segunda etapa (12b) da segunda realização preferida é a deposição das fibras formadas dessa maneira em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o objeto rotativo e o coletor. Esta etapa é a mesma que aquela na primeira realização preferida tal como explicado acima. Os tempos de coleta e outras variáveis operacionais são escolhidos para produzir um diâmetro médio desejado da fibra e uma espessura da esteira fibrosa. Opcionalmente, as fibras depositadas no coletor são secadas. A secagem ativa pode ser realizada por técnicas bem conhecidas, tal como fluxo de ar ou extração de um vácuo.

A terceira etapa (13b) da segunda realização preferida é o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação. A etapa de revestimento pode ser executada com quaisquer processos que revestem realmente as fibras, e preferivelmente em revestimentos de sub-micra, ou revestimentos ou dispersões em escala molecular. O método preferido de revestimento é a introdução da espécie de pró-coagulação no centro do objeto rotativo de maneira tal que o dito líquido pode fazer girar o objeto rotativo e revestir as fibras. Este método é o preferido porque utiliza o mesmo aparelho para produzir as fibras e revestir as fibras. Algumas proteínas, por exemplo, o fator XIIIa e o fibrinogênio, podem ser revestidas na mesma etapa por causa de sua compatibilidade química. Opcionalmente, cada revestimento pode ser secado antes de prosseguir para um outro revestimento. A presença de solventes e/ou umidade no produto de bandagem hemostática à base de fibras ultrafinas final não é necessariamente algo a ser evitado. Ao invés disto, é determinada pela compatibilidade e pela concentração de todos os componentes ativos em tais ambientes de

revestimento líquido, e pelas facilidades químicas de manufatura e de acondicionamento. Por exemplo, uma bandagem hemostática à base de fibras biocompatíveis e em uma solução de imersão de fibrinogênio, fator XIIIa, e possivelmente uma
5 outra espécie de coagulação do sangue biológica e abiológica com exceção da trombina, pode ser apropriada como um emplastro hemostático úmido.

Alternativamente, o mesmo aparelho pode ser utilizado sem a rotação do corpo rotativo simplesmente ao
10 adicionar a espécie de pró-coagulação em partículas seca ao corpo rotativo e ao deixar que o campo elétrico carregue as partículas e as acelere do disco às fibras.

Alternativamente, técnicas de eletro-aspersão com bocal tradicionais podem ser empregadas utilizando a espécie
15 de pró-coagulante seca ou úmida. A eletroaspersão produz tipicamente revestimentos não-uniformes e ásperos nas fibras, mas, no entanto, produz um revestimento na faixa de micron e pode depositar partículas submicrônicas de espécies de pró-coagulante nas fibras. A deposição eletrostática a seco de
20 pós de pró-coagulante não é a preferida, a menos que possam ser obtidos como nanopós.

Alternativamente, um revestimento pode ser obtido ao embeber as fibras em uma solução que contém a espécie de
pró-coagulação, causando a impregnação a úmido das fibras
25 seguida pela secagem. Tal método é descrito no pedido de patente PCT/IB2006/053526.

Alternativamente, um revestimento pode ser obtido ao introduzir a espécie de pró-coagulação no centro do objeto rotativo quando o objeto rotativo é sujeitado a uma vibração
30 de alta frequência. A vibração de alta frequência auxilia na formação das gotas e na dispersão da espécie de pró-coagulação fora do disco em uma aspersão líquida fina.

Uma vez que as bandagens que têm fibrinogênio e

trombina são altamente desejáveis, uma realização preferida alternativa suplementa as etapas na segunda realização preferida com a inclusão de fibrinogênio no precursor de fibra biocompatível líquido e então a adição das etapas de:

5 (a) introdução, após o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação, de um precursor de fibra biocompatível líquido que não contém o fibrinogênio no centro do objeto rotativo de maneira tal que o precursor de fibra biocompatível líquido pode fazer girar o objeto rotativo e

10 formar um segundo conjunto de fibras; (b) deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor; e, (c) introdução de uma solução de trombina no centro do objeto rotativo de maneira tal que a dita solução pode fazer girar o objeto rotativo e revestir o segundo conjunto de fibras. Os

15 dois conjuntos de fibras no coletor podem ser depositados um sobre o outro ou em locais separados no coletor. Em um ou outro caso, se estas fibras forem combinadas em uma bandagem, esta combinação ou empilhamento de duas camadas de fibras distintas, uma com fibrinogênio dentro das fibras e um

20 revestimento de espécie de pró-coagulante e a outra com uma fibra que não contém fibrinogênio, mas tem um revestimento de trombina. Estes dois conjuntos distintos de fibras podem não ser distinguíveis a olho nu e podem compreender duas camadas fibrosa cuja espessura combinada fica abaixo de um milímetro.

25 Desse modo, embora a separação das fibras contendo trombina e contendo fibrinogênio evite a formação catalisada por trombina intempestiva de fibrina a partir de fibrinogênio na eventualidade da contaminação de umidade durante o processamento e o acondicionamento, cada conjunto de fibras é

30 projetado para ficar em bastante proximidade uns dos outros, desse modo permitindo a mistura rápida na redissolução total ou parcial do fibrinogênio e da trombina no contato com o sangue de uma ferida.

EXEMPLO

As fibras produzidas pela segunda realização preferida são mostradas na FIGURA 3. A FIGURA 3 é uma micrografia da fibra produzida a partir de ácido poliláctico como o precursor de fibra biocompatível líquido na solução com acetato de etila como solvente. Na produção destas fibras, a polarização elétrica de ligação à terra em relação ao potencial elétrico positivo foi aplicado ao coletor da malha de arame cilíndrica que circunda o disco rotativo, e o disco foi colocado a um potencial elétrico de ligação à terra, e no centro ou próximo do centro do volume encerrado pelo coletor da malha de arame. O líquido despejado no centro do disco foi acelerado para a borda do disco pela ação combinada do campo elétrico e das forças centrífugas. Fibras tais como aquelas produzidas a partir de ácido poliláctico mostradas na FIGURA 3 podem ser produzidas sob as seguintes condições:

Voltagem: 20 quilovolts
Vazão: 200 mililitros por hora
20 Distância da borda do disco ao coletor: 30 centímetros
Diâmetro do disco: 2,0 centímetros
Velocidade de rotação: 36.000 rotações por minuto
Composição da solução: 100 gramas de ácido poliláctico em um litro de acetato de etila
25 Tempo de deposição: 30 minutos
Abertura do disco ao tubo de saída de distribuição de líquido: 1,5 milímetro

Neste exemplo, um revestimento de fibrinogênio na faixa de porcentagem em peso de um a cinco por cento nas fibras de ácido poliláctico fez com que a superfície das fibras tivesse uma textura áspera. A concentração do fibrinogênio e todas as outras variáveis de processamento são ajustadas para produzir a morfologia desejada do depósito de

fibrinogênio.

A solução de fibrinogênio pode ser atomizada pela
ação de rotação, campo elétrico e evaporação do solvente nas
fibras, fibras frisadas ou partículas que golpeiam as fibras
5 de ácido poliláctico pré-depositadas e revestem as mesmas, ou
pode ser utilizada para revestir as fibras através dos
métodos de imersão apresentados no pedido de patente
PCT/IB2006/053526.

Nos testes, quando as fibras carregadas com
10 fibrinogênio forem colocadas em contato com uma solução
aquosa de trombina, fibras de fibrina foram formadas
imediatamente e entrelaçaram com as fibras de ácido
poliláctico. O entrelaçamento mostra claramente a grande área
de superfície por unidade de peso dos ingredientes ativos
15 expostos obtida em parte através de efeitos de suporte
altamente desejáveis das esteiras de fibras ultrafinas
produzidas de acordo com a invenção. Essa micrografia mostra
que um único aparelho pode ser utilizado para produzir uma
fibra e o revestimento de cuja estrutura é controlado ao
20 nível de micron e/ou de submicron.

MODO PARA A INVENÇÃO

O seguinte modo para praticar a invenção ilustra as
opções e as escolhas que é possível fazer na escolha de
solventes quimicamente compatíveis, pró-coagulantes e fibras
25 pré-depositadas. Uma solução de galato de propila, em que
este último é um poderoso agregador de plaquetas, pode ser
utilizada em uma etapa de revestimento para revestir esteiras
fibrosas de ácido poliláctico, mas as condições de
processamento requerem que muito pouco ou nenhum etanol
30 atinja a esteira fibrosa para evitar os efeitos indesejáveis
de intumescimento do polímero que conduzem a uma degradação
da qualidade mecânica do produto de bandagem hemostática
final. A concentração de saturação de galato de propila em

etanol é de aproximadamente 50 gramas por litro à temperatura ambiente. Da mesma maneira, tais soluções etanólicas de galato de propila podem ser utilizadas em etapas de revestimento subseqüentes para aplicar um revestimento de galato de propila em fibras de biopolímero carregado com fibrinogênio e/ou trombina, mas a estabilidade da proteína também requer que somente o galato de propila e essencialmente nenhum álcool atinja as fibras pré-revestidas com proteínas de coagulação do sangue. O uso de solventes e aditivos diferentes tais como, mas sem ficar a eles limitados, glicerol e manitol, que são conhecidos como menos comprometedores da integridade da proteína do que o etanol, está dentro do âmbito da invenção. Alternativamente, é possível optar por dissolver o agente de pró-coagulação abiológico, tal como o galato de propila, na água, e também na presença de sais de tampão que estabilizam as proteínas e as proteínas de pró-coagulação, para revestir as fibras com as espécies de pró-coagulação abiológica e biológica em uma etapa. Desse modo, dois fatores importantes a serem levados em consideração em uma decisão de utilização de um revestimento ou dois revestimentos separados, são a compatibilidade química e as concentrações da espécie ativa diferente para a bandagem hemostática que pode ser obtida em uma única solução.

25

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A invenção tem aplicabilidade nas indústrias de tratamento médico.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO, caracterizado pelo fato de compreender:

5 (a) a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar um primeiro conjunto de fibras;

10 (b) a deposição das fibras do primeiro conjunto de fibras em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o objeto rotativo e o coletor;

15 (c) a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas diferentes daquelas na etapa (a) no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar
20 um segundo conjunto de fibras; e

(d) a deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de deposição das
25 fibras do segundo conjunto de fibras no coletor é executada de maneira tal que as fibras do segundo conjunto de fibras são depositadas sobre as fibras do primeiro conjunto de fibras no coletor.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1,
30 caracterizado pelo fato de que a etapa de deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor é executada de maneira tal que estas fibras são depositadas no coletor em um local diferente das fibras do primeiro conjunto de fibras,

e compreende adicionalmente a etapa de combinação das fibras do primeiro conjunto de fibras no coletor com as fibras do segundo conjunto de fibras no coletor.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de secagem das fibras do primeiro conjunto de fibras depositadas no coletor antes da deposição das fibras do segundo conjunto de fibras.

5. MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido no centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar fibras;

(b) a deposição das fibras formadas dessa maneira em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e uma diferença de potencial elétrico é mantida entre o objeto rotativo e o coletor; e

(c) o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a etapa de revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação é executada por um método selecionado de um grupo que consiste em:

(a) introdução de uma ou mais ditas espécies de pró-coagulação no centro do objeto rotativo de maneira tal que o dito líquido dito pode fazer girar o objeto rotativo e revestir as fibras;

(b) aspersão das fibras utilizando eletro-aspersão a seco ou a úmido;

(c) imersão das fibras em uma solução que contém

uma ou mais ditas espécies de pró-coagulação, causando a impregnação a úmido das fibras; e

(d) introdução de uma ou mais ditas espécies de pró-coagulação no centro do objeto rotativo enquanto o dito objeto rotativo é sujeitado a uma vibração de alta frequência.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o precursor de fibra biocompatível líquido é selecionado de um grupo que consiste em ácido poliláctico, ácido poliláctico-glicólico, quitosana, quitina, policaprolactona, óxido de polietileno, polietileno glicol, polissacarídeos modificados e não-modificados, poliaminoácidos sintéticos modificados e não-modificados, proteínas, ácido poli(beta-hidroxi-butírico), ácido poli(beta-hidroxi-valérico), polidioxanona, polifosfazeno, tereftalato de polietileno, ácido politartrônico, ácido polimálico, copolímeros aleatórios e de bloco resultantes dos polímeros no grupo e agentes terapêuticos que não afetam adversamente a função da bandagem hemostática, e as misturas destes.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o precursor de fibra biocompatível líquido contém uma ou mais espécies de pró-coagulação biológicas ou abiológicas ativas.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o precursor de fibra biocompatível líquido contém fibrinogênio e compreende adicionalmente as etapas de:

(a) introdução, após o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação, de um precursor de fibra biocompatível líquido que não contém fibrinogênio no centro do objeto rotativo de maneira tal que o precursor de fibra biocompatível líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar um segundo conjunto de fibras;

(b) deposição das fibras do segundo conjunto de fibras no coletor; e

(c) introdução de uma solução de trombina no centro do objeto rotativo de maneira tal que a dita solução pode
5 fazer girar o objeto rotativo e revestir as fibras do segundo conjunto de fibras no coletor.

10 10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o objeto rotativo é selecionado de um grupo que consiste em um disco, um disco que tem uma curva ascendente, um disco que tem uma curva descendente, e uma pluralidade de discos espaçados ao longo de um eixo de rotação do objeto rotativo.

15 11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de secagem das fibras depositadas no coletor.

12. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de secagem das fibras revestidas com uma ou mais ditas espécies de pró-coagulação líquidas.

20 13. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o coletor é composto por uma malha de arame.

25 14. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o coletor fica em movimento contínuo.

30 15. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a espécie de pró-coagulação líquida é uma solução de um ou mais materiais biológicos e abiológicos selecionados do grupo que consiste em fibrinogênio, trombina, protrombina, pretrombina, fator de von Willebrand, fator XIII, fator XIIIa, fibronectina, fibrina, aprotinina, antiplasmina, alfa-2 macroglobulina, plasminogênio, alfa-1-antitripsina, e inibidores de ativador

de plasmina, sais de cálcio, galato de propila e outros derivados de ácido gálico, ácido épsilon-aminocapróico, ácido tranexâmico, ácido p-aminometil benzóico, e os derivados destes.

5 16. MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO, caracterizado pelo fato de compreender:

 (a) a introdução de um precursor de fibra biocompatível líquido que tem propriedades ferrofluídicas no
10 centro do objeto rotativo de maneira tal que o líquido pode fazer girar o objeto rotativo e formar fibras;

 (b) a deposição das fibras formadas dessa maneira em um coletor posicionado a uma distância do objeto rotativo tal que uma camada de fibras é criada e um campo magnético é
15 mantido entre o objeto rotativo e o coletor; e

 (c) o revestimento das fibras com uma ou mais espécies de pró-coagulação.

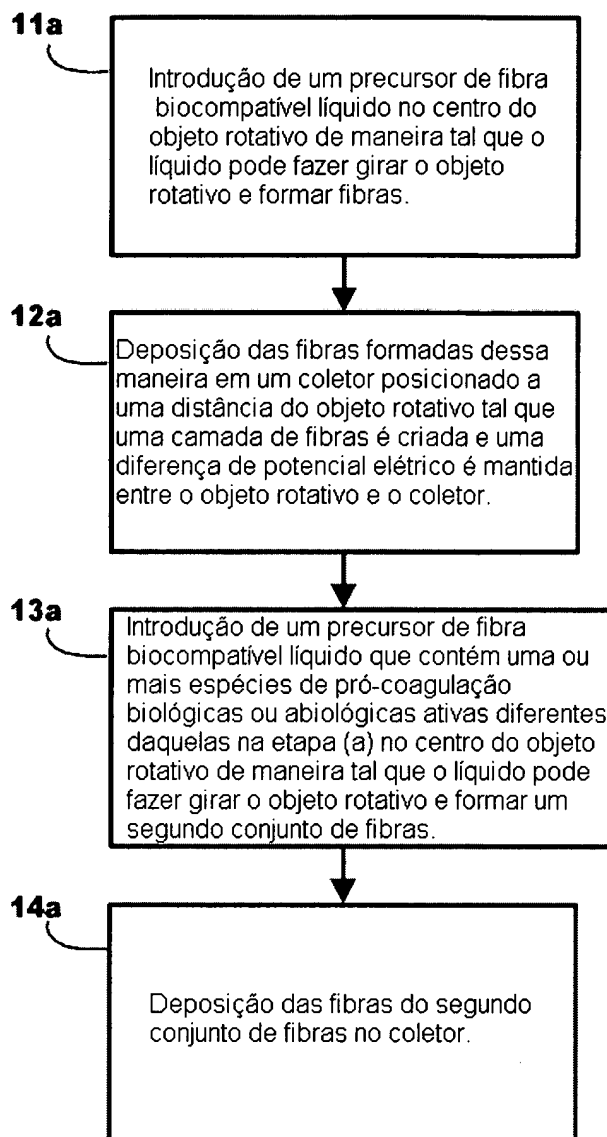


FIG. 1A

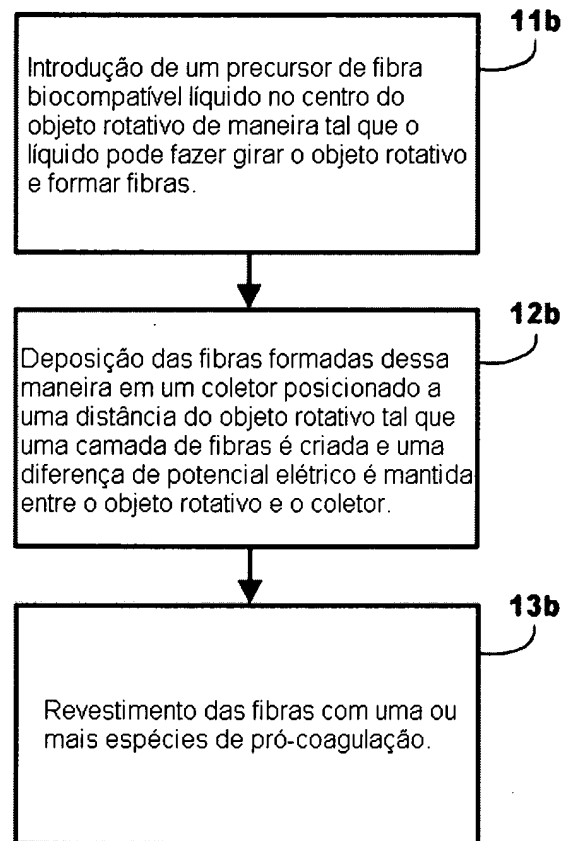


FIG. 1B

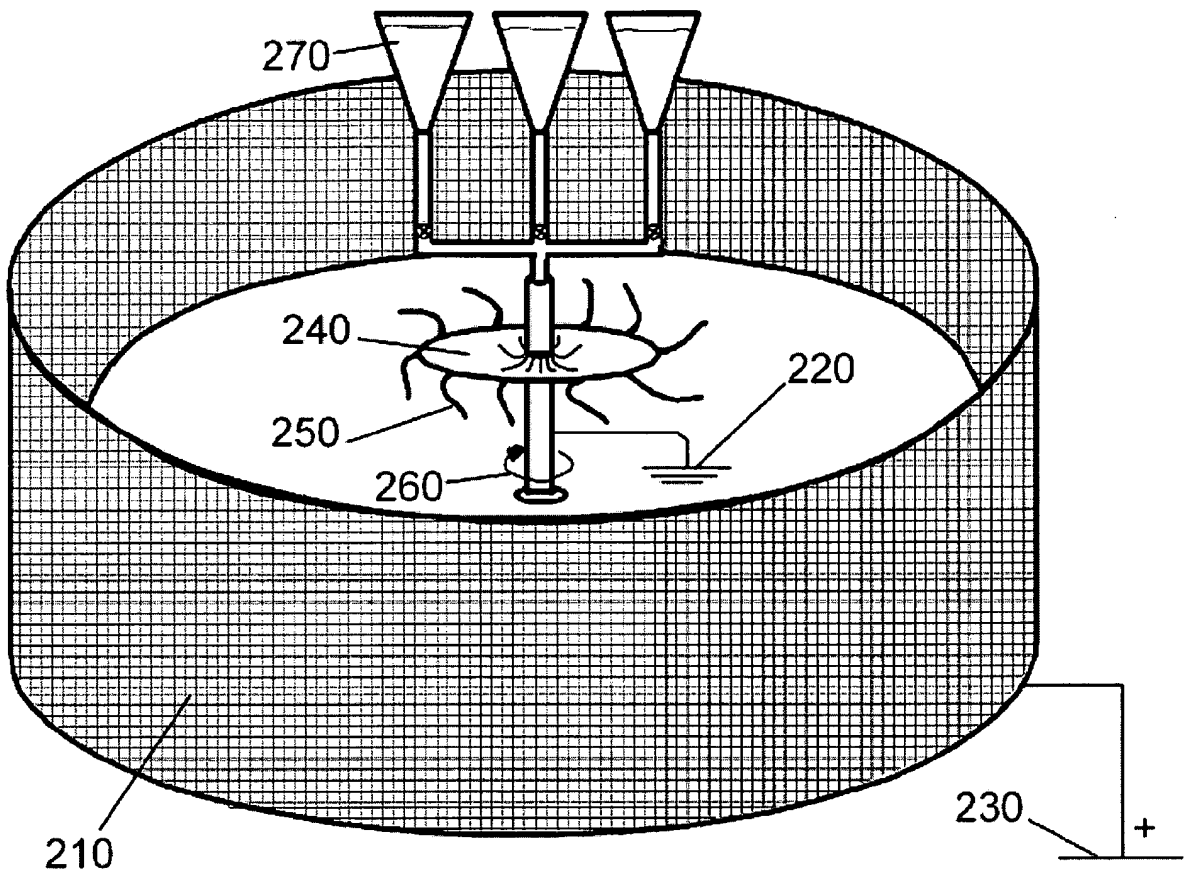


FIG. 2

RESUMOMÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA BANDAGEM HEMOSTÁTICA
UTILIZANDO UM OBJETO ROTATIVO

Trata-se de um método de manufaturar uma bandagem
5 hemostática fibrosa resistente e flexível ao produzir fibras
que expõem ao máximo a área de superfície por unidade de peso
de ingredientes ativos como um meio para ajudar no processo
de formação de coágulo e como um meio para minimizar o
desperdício de ingredientes ativos. O método utiliza um
10 objeto rotativo para fazer girar um precursor de fibra
biocompatível líquido, o qual é adicionado em seu centro. As
fibras formadas então são depositadas em um coletor
localizado a uma distância do objeto rotativo tal que cria
uma camada de fibra no coletor. Uma diferença de potencial
15 elétrico é mantida entre o disco rotativo e o coletor. Então,
uma espécie de pró-coagulação líquido é introduzido no centro
do disco rotativo de maneira tal que faz girar o disco
rotativo e reveste as fibras.