

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

(21) **PI0902681-9 A2**

(22) Data de Depósito: 23/07/2009
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*

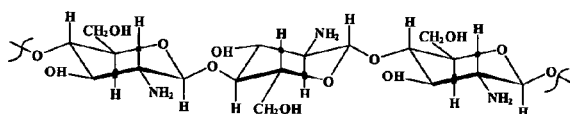
A61L 15/28
A61L 15/32
A61L 101/50

(54) Título: **O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO**

(73) Titular(es): Polymar Indústria e Comércio Importação e Exportação Ltda

(72) Inventor(es): Afrânio Aragão Craveiro, Alexandre Cabral Craveiro

(57) Resumo: O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO A presente invenção relata a preparação e utilização de bandagens de derivados de Quitosana e colágeno, com ou sem aditivos, utilizando materiais de baixo custo e fácil obtenção em aplicações farmacêuticas e correlatas, especialmente nos tratamentos de hemorragias, ferimentos, sangramentos e procedimentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos levando a um produto de boa eficiência e durabilidade a um custo acessível e visando redução do tempo de coagulação, proteção contra agentes externos, aceleração do processo de cicatrização e diminuição do tempo de internação. A presente invenção também inclui a utilização dos produtos de derivados de Quitosana e colágeno, citados, nos mais variados setores e meios, tais como; clínicas, hospitais, consultórios, postos de saúde e demais estabelecimentos da área de saúde.



Relatório descritivo da Patente de Invenção “O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO”.

A presente invenção relata a preparação e utilização de bandagens de
5 derivados de Quitosana e colágeno, com ou sem aditivos, em aplicações farmacêuticas, utilizando materiais de baixo custo e fácil obtenção, especialmente nos tratamentos de sangramentos hemorrágicos ou não, visando rápido controle externo de hemorragias brandas e severas, redução do tempo de coagulação e de internação hospitalar e proteção contra agentes
10 externos (fungos e bactérias).

Nos últimos anos, vêm se observando um crescente uso numerosos materiais para realizar hemostase em procedimentos cirúrgicos. Esponjas, hemostáticos de uso tópico, trombina, colas de fibrina e outros tipos de selantes cirúrgicos. Esses produtos possuem diversos graus de eficácia na
15 contenção ou estancamento de sangramentos cirúrgicos. Entretanto, cada produto apresenta certas limitações que podem limitar uma ação hemostática rápida e/ou eficaz.

Os hemostáticos de uso tópico nem sempre se adaptam ao local do sangramento, o que pode impedir o início da hemóstase. Muitos deles podem
20 ser incômodos de usar ou difíceis de colocar no local de forma precisa. Os agentes hemostáticos de uso tópico são utilizados para estancar sangramentos e hemorragias em uma gama de procedimentos cirúrgicos. Muitos dos produtos disponíveis atualmente não são efetivos no controle de sangramentos severos ou não de forma rápida e efetiva, de forma que tem sido muito comum a
25 imersão desses agentes hemostáticos com a trombina, a enzima que catalisa a converte o fibrinogênio em fibrina. A preparação da trombina requer um tempo de preparo adicional e expõe o paciente a reações adversas potencialmente perigosas. O uso tópico de preparações contendo trombina bovina tem sido ocasionalmente associado à formação de anticorpos contra a trombina e/ou
30 fator V, o qual em alguns casos pode reagir de forma cruzada com o fator V humano, resultando em uma deficiência de fator V. Pacientes com anticorpos

contra preparações com trombina bovina não devem ser expostos a esses produtos para evitar anormalidades na hemostase.

Desde a década de 50, os polications (polímeros catiônicos) são conhecidos por sua habilidade de se ligar as células vermelhas do sangue e estão relacionados a efeitos hemostáticos. Muitos estudos mostram que os polications são agentes aglutinantes celulares efetivos. A Quitosana, pelo fato de ser um polication, tem sido considerada um agente hemostático, o que tem sido comprovado por diversos estudos. A aglutinação das células vermelhas por polications depende da estrutura e do peso molecular dos polications. Entre os diversos polications testados, a Quitosana foi o único polication que mostrou capacidade efetiva para iniciar a formação de gel em sangue heparinizado.

As bandagens normalmente são preparadas sob a forma de fibras frouxas compactadas e em forma de tecido não entrelaçado. Na sua fabricação, utiliza-se colágeno que auxilia na maleabilidade e possui ação hemostática complementar. A esterilização por calor seco pode causar algumas ligações cruzadas as quais são evidenciadas pela redução das propriedades hidratantes desses produtos e a diminuição do peso molecular, o que implica em degradação de algumas moléculas de colágeno. No entanto, são preservadas as características do colágeno que são essenciais para o seu efeito sobre o mecanismo de coagulação sanguínea.

A atividade hemostática da Quitosana foi inicialmente relatada por Malette e Quigley. Pouco tempo depois, Olsen e colaboradores, completaram os estudos pré-clínicos de segurança e eficácia de vários sais de Quitosana utilizando rígidos parâmetros médicos e também através de elegantes experimentos nos quais foram definidos os possíveis mecanismos para a formação dos coágulos. Baseado neste trabalho acredita-se que a interação iônica entre a cadeia polimérica carregada positivamente da Quitosana e as membranas celulares, carregadas negativamente, das células vermelhas do sangue seja responsável pela formação do coágulo. Esse mecanismo pode operar independentemente da cascata de eventos que ocorre na coagulação normal, a qual resulta na formação da fibrina. Desta forma, a Quitosana e seus

derivados podem formar um coágulo sanguíneo estável na ausência de fibrina. Experimentos *in vitro* mostraram que o tratamento do sangue com heparina, que inibe a formação da fibrina, forma coágulos estáveis na presença de soluções de sais de Quitosana. A adição de sais de Quitosana na forma sólida

5 não causam efeitos em sangue heparinizado sob as mesmas condições. A observação do fato de que coágulos estáveis podem ser formados com soluções de sais de Quitosana em sangue heparinizado gera um acentuado interesse na possibilidade da utilização da Quitosana como um agente hemostático clínico.

10 Uma vez que, agentes hemostáticos comercialmente disponíveis dependem principalmente da formação de fibrina, a quitosana oferece uma oportunidade de se disponibilizar um produto realmente diferenciado. Um agente hemostático que funcione de forma independente ou dentro da cascata de eventos do processo normal de coagulação sanguínea pode ser muito útil

15 nos casos em que a formação da fibrina foi farmacologicamente inibida (por heparina ou terapia anticoagulante) ou em alguns casos, devido a doenças que afetem o processo normal de coagulação.

A biocompatibilidade de Quitosana, por administração oral, foi avaliada em animais. Além de não ser tóxica e ser biocompatível e biodegradável, a

20 Quitosana é também citada na literatura científica como possuindo atividade hemostática e propriedades antimicrobianas, antifúngicas e outras propriedades biomédicas desejáveis.

Dentre as características de um agente hemostático, é desejável que o mesmo seja no mínimo parcialmente solúvel em água para facilitar o manuseio

25 e a cobertura do agente hemostático sobre a área afetada. Como vantagem adicional, o aumento da solubilidade em água do agente hemostático, aumenta a sua habilidade de se dissolver em contato com os fluidos corporais reduzindo o sangramento com maior rapidez e eficiência. Os sais de Quitosana com ácidos carboxílicos, outros ácidos orgânicos e alguns derivados preenchem de

30 forma bastante satisfatória essas condições.

A Quitosana ilustrada na figura 1, um aminopolissacarídeo formado por unidades repetidas de β -(1 $\rightarrow$ 4) 2-amino-2-deoxi-D-glucose (ou D-glucosamina) derivado da quitina ilustrada na figura 2, é um polímero de ocorrência natural encontrado nas paredes celulares dos fungos, leveduras, insetos e principalmente nas carapaças dos crustáceos, notadamente camarão, lagosta e caranguejo, constituindo cerca de 30% do exoesqueleto destes últimos. Quimicamente, a quitina é formada por unidades repetidas de β -(1 $\rightarrow$ 4) 2-acetoamido-2-deoxi-D-glucose (ou N-acetilglucosamina) cuja estrutura é bastante semelhante a fibra vegetal denominada celulose ilustrada na figura 3.

10 A quitina é um homopolissacarídeo composto por unidades de N-acetil-D-glicosamina que possui como única diferença em relação a celulose a substituição de um grupo hidroxila em C-2 por um grupo aminoacetilado.

Biopolímeros como a Quitina, a Quitosana e seus derivados já são utilizados como materiais biocompatíveis e absorvíveis em tecidos animais e vegetais.

15 A quitinase e suas formas isoméricas estão distribuídas de forma abundante em tecidos, órgãos e fluidos de plantas, animais, microrganismos e insetos. As células animais e vegetais produzem quitinase ou lisozima em resposta a presença de quitina, Quitosana ou seus derivados. Essas enzimas atuam degradando esses polissacarídeos.

20 A quitina e a Quitosana são produzidas a uma taxa estimada de 100 bilhões de toneladas a cada ano. Toda essa produção é biologicamente degradada ao mesmo tempo sem que ocorra acúmulo excessivo. Esse ciclo natural de produção e degradação resulta na conservação do ecossistema e meio ambiente, sendo comumente denominado "ciclo da quitina".

25 A crescente demanda de consumidores e especialistas por alimentos sem conservantes químicos tem levado a pesquisa e a descoberta de novos agentes antimicrobianos naturais. Nesse contexto, a atividade antimicrobiana incomum da Quitosana e derivados contra diferentes grupos de microrganismos, tais como, bactérias, fungos e leveduras têm recebido uma atenção especial nos últimos anos.

30

Em virtude de suas cargas positivas, a Quitosana e seus derivados solúveis possuem uma maior atividade antimicrobiana do que a quitina. Os mecanismos exatos pelos quais a Quitosana e seus derivados exercem essa atividade ainda permanecem desconhecidos. Entretanto, diferentes mecanismos têm sido propostos por pesquisadores. A interação entre a Quitosana e seus derivados, positivamente carregados e as membranas celulares dos microrganismos negativamente carregadas, leva ao vazamento de conteúdo protéico e outros componentes intracelulares. A Quitosana também age como agente quelante que se liga seletivamente a traços de metais e inibe dessa forma a produção de toxinas e o crescimento microbiano.

O biopolímero possui ainda capacidade de ativar diversos mecanismos de defesa nos tecidos hospedeiros, atua como um agente sequestrante de água e inibe várias enzimas. A ligação da Quitosana com DNA e a inibição da síntese do mRNA ocorre via penetração da Quitosana no núcleo dos microrganismos e interferência na síntese do mRNA e proteínas.

Alguns estudos mostram que a inibição completa do *Staphylococcus aureus* requer a utilização de Quitosana em concentrações maiores (1-1,5%) por 2 dias de incubação a pH 5.5 ou 6.5. Outros estudos mostraram que a Quitosana em concentrações menores do que 0.005 mostrou-se suficiente para a completa inativação do *S. aureus*.

Numerosos estudos mostram a inibição da *E. coli* pela Quitosana. Um desses estudos relata a completa inativação após 1 dia de incubação, se a concentração da solução de Quitosana for maior do que 1% no meio. Outros pesquisadores publicaram que solução de Quitosana em concentrações de 0,0075-0,01% inibem o crescimento da *E. coli*. A variação dos resultados obtidos é atribuída a diferenças no grau de desacetilação da Quitosana utilizada.

Alguns derivados solúveis em água apresentam atividade antimicrobiana contra bactérias gram-negativo e gram-positivo em uma faixa de 1 a 5 ciclos de redução em uma hora. No mesmo estudo, os pesquisadores relataram que a Quitosana não apresenta atividade bactericida em pH 7 devido

a duas razões principais: a presença significativa de grupos amino sem carga e a baixa solubilidade da Quitosana nesse pH. Outro grupo de estudo mostrou que o glutamato de Quitosana foi também efetivo contra culturas de leveduras tais como *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhodotorula glutensis* com um tempo de inativação rápido e completo em 17 minutos quando exposto a uma solução de lactato de Quitosana a uma concentração de 1mg/mL. Os resultados sugerem que a ação da Quitosana sobre as bactérias pode estar centrada na superfície celular. Em baixas concentrações, o polícatión provavelmente se liga a superfície negativamente carregada das bactérias levando a uma aglutinação.

O colágeno, por sua vez, já é um composto bastante utilizado como agente hemostático em diversos estudos e produtos comerciais. Sua associação inédita com os derivados da Quitosana permite um sinergismo nas atividades hemostáticas das duas substâncias associado a uma maior suavidade e flexibilidade da bandagem.

Já existe no mercado uma bandagem de quitosana patenteada pela empresa Hemcom nos EUA. Entretanto, no invento patenteado pela empresa americana, a bandagem é feita utilizando somente quitosana. No presente invento, foi feita uma combinação inédita de derivados da Quitosana com colágeno levando a produção de uma bandagem inovadora com um efeito hemostático sinérgico das duas substâncias, associando ainda maleabilidade e maciez ao produto.

O principal objeto da presente invenção é a produção e aplicação de bandagens de derivados de Quitosana e colágeno, com e sem aditivos, utilizando materiais de baixo custo e fácil obtenção e ácidos orgânicos, bem como a aplicação desses produtos na área de saúde, hospitais, clínicas, consultórios e distribuidores, levando a um produto de boa eficiência e durabilidade a um custo mais acessível que viabilizará tratamentos de procedimentos cirúrgicos, pós-cirúrgicos, ferimentos hemorrágicos, dentre outras aplicações, visando redução do tempo de coagulação, proteção contra agentes externos, e diminuição do tempo de internação.

Constitui ainda objeto desse invento, a utilização de composições para bandagens, formuladas utilizando uma mistura de Quitosana polimérica e seus derivados, colágeno associados ou não com outros materiais hemostáticos ou componentes antifúngicos e bactericidas, como as Quitosanas com pesos
5 moleculares menores do que 10.000 Dalton, especialmente as com pesos numa faixa entre 4.000 e 10.000 Daltons. Os materiais antifúngicos, também podem incluir oligômeros derivados da quitina, com pesos moleculares entre 500 e 2.000 Daltons. A Quitosana polimérica deve possuir graus de desacetilação que variam dentro de uma faixa de 70 a 100%. A mistura pode
10 incluir o uso de solventes, que podem ser preparados com o uso de solventes orgânicos ou adquiridos prontos de modo a dar à composição uma faixa de pH ideal. Também faz parte do invento os métodos pelos quais a quitina e a Quitosana se tornam solúveis em água.

Ainda é objeto deste invento o uso dos produtos de Quitosana com colágeno citados, nos mais variados setores da saúde, tais como; hospitais,
15 clínicas, consultórios, postos de saúde, ambulâncias, centrais de distribuição e demais estabelecimentos do setor.

Os métodos da presente invenção estão relacionados à preparação e as aplicações das bandagens hemostáticas de derivados de Quitosana e colágeno, com e sem o uso de aditivos, utilizando ácidos orgânicos e materiais
20 de baixo custo, especialmente para utilização em procedimentos cirúrgicos, pós-cirúrgicos, ferimentos hemorrágicos, dentre outras aplicações, visando redução do tempo de coagulação, proteção contra agentes externos e diminuição do tempo de internação.

Os produtos da presente invenção compreendem bandagens de Quitosana, sais de Quitosana e derivados com colágeno, em diversas concentrações, utilizando ácidos orgânicos também em diferentes
25 concentrações, com ou sem a presença de outros aditivos.

Fazem parte ainda do alcance deste invento combinações
30 efetivas dos produtos descritos acima com o uso combinado de um ou mais desses produtos, incluindo a quitina, a Quitosana, derivados e outros aditivos.

Para os tratamentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos, as bandagens de derivados de Quitosana e colágeno podem ser utilizadas por meio de compressão direta sobre os ferimentos ou incisões (uso tópico), ou através da aplicação das bandagens na contenção de sangramentos internos ou em procedimentos odontológicos.

Nos tratamentos odontológicos as bandagens descritas podem ser utilizadas na aplicação direta sobre os ferimentos ou dissolvidas e aplicadas sobre as regiões afetadas.

As bandagens de derivados de Quitosana e colágeno podem incluir nas suas formulações a incorporação de substâncias bactericidas ou fungicidas naturais ou sintéticos, para serem utilizadas como agentes hemostáticos, aumentando a eficácia contra agentes externos.

A quantidade considerada efetiva para os compostos presentes nesta invenção e demais aditivos pode variar de acordo com a aplicação, o tipo de procedimento ou ferimento.

As concentrações de derivados de Quitosana efetivas, suficientes para exercer as atividades hemostática e protetora, podem variar em uma larga faixa de teores para o substrato e aditivos nos produtos citados neste invento.

A duração dos tratamentos utilizando as composições propostas neste invento irá depender de fatores tais como o tipo de procedimento, tamanho da incisão ou ferimento e local e gravidade do sangramento.

Os materiais utilizados nesse invento, utilizando derivados de Quitosana de diversos pesos moleculares e colágeno, podem ser empregados utilizando solventes aquosos ou não.

A seguir serão ilustrados alguns exemplos não limitantes da preparação e utilização de bandagens de derivados de Quitosana e colágeno, com e sem aditivos, levando a um produto de boa eficiência e durabilidade a um custo mais acessível que viabilizará controle de sangramentos hemorrágicos ou não em procedimentos cirúrgicos, pós-cirúrgicos, ferimentos hemorrágicos, dentre outras aplicações, visando redução do tempo de

coagulação, proteção contra agentes externos e diminuição do tempo de internação.

Exemplo 1: Este exemplo avalia a preparação e aplicação da bandagem hemostática de derivado de Quitosana em diversas concentrações, preparadas em ácidos orgânicos diluídos a 1 e 2% utilizando secagem à vácuo. Neste experimento, o derivado de Quitosana é dissolvido sob agitação constante durante 2 horas e então colocada em repouso durante 12 horas. Após o período de repouso, adiciona-se o colágeno sob agitação constante e a solução é colocada para congelar e desidratada por um período de 72 horas. Ao final do processo, o material é tratado com nova solução de Quitosana, congelado e novamente desidratado por mais 72 horas. Após esse período, o material é prensado, cortado, embalado e esterilizado. O produto pode ser aplicado diretamente sobre ferimentos hemorrágicos ou em procedimentos invasivos como agente hemostático de uso tópico.

Exemplo 2: Este exemplo avalia a preparação e aplicação da bandagem hemostática de derivados de Quitosana e colágeno em diversas concentrações, utilizando aditivos hemostáticos complementares, preparadas em ácidos orgânicos diluídos a 1 ou 2% utilizando o processo de desidratação à vácuo. Neste experimento, o derivado de Quitosana é dissolvida sob agitação constante na concentração desejada durante 2 horas e então colocada em repouso durante 12 horas. Após o período de repouso, adiciona-se, sob agitação constante o colágeno e a solução é colocada para congelar e desidratada por um período de 72 horas. Ao final do processo, o material é tratado com nova solução contendo o agente hemostático complementar, congelado e novamente desidratado por mais 72 horas. Após esse período, o material é prensado, cortado, embalado e esterilizado. O produto pode ser aplicado diretamente sobre ferimentos hemorrágicos ou em procedimentos invasivos como agente hemostático de uso tópico.

Exemplo 3: Este exemplo avalia a preparação e aplicação da bandagem hemostática de derivados de Quitosana e colágeno em diversas concentrações, utilizando aditivos hemostáticos complementares, preparadas

em ácidos orgânicos a 1 e 2% utilizando o processo de desidratação à vácuo. Neste experimento, o derivado de Quitosana é dissolvido sob agitação constante na concentração desejada durante 2 horas. Após esse período, adiciona-se o agente hemostático complementar (colágeno) e então coloca-se a solução em repouso durante 12 horas. Após o período de repouso, a solução é colocada para congelar e desidratada por um período de 72 horas. Ao final do processo, o material é tratado com nova solução contendo o agente hemostático complementar, congelado e novamente desidratado por mais 72 horas. Após esse período, o material é prensado, cortado, embalado e esterilizado. O produto pode ser aplicado diretamente sobre ferimentos hemorrágicos ou em procedimentos invasivos como agente hemostático de uso tópico.

Exemplo 4: Este exemplo avalia a preparação e aplicação da bandagem hemostática de derivados de Quitosana e colágeno em diversas concentrações, preparadas em ácidos orgânicos a 1 e 2% utilizando o processo de spray dry. Neste experimento, o derivado de Quitosana é dissolvido juntamente com o colágeno sob agitação constante na concentração desejada durante 2 horas e então colocada em repouso durante 12 horas. Após o período de repouso, a solução é colocada no spray dry e processada. Ao final do processo, o material é comprimido na forma de bandagem, cortado, embalado e esterilizado. O produto pode ser aplicado diretamente sobre ferimentos hemorrágicos ou em procedimentos invasivos como agente hemostático de uso tópico.

REFERENCIAS:

Hill RC, Kalantarian B, Jones DR; **Use of microfibrillar collagen hemostat (Avitene) and thrombin to achieve hemostasis after median sternotomy**(Letter) The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 108 (6): 1151-1152 (1994)

Hait MR, Robb CA, Baxter CR, et al; **Comparative Evaluation of Avitene Microcrystalline Collagen Hemostat in Experimental Animal Wounds**. American Journal of Surgery 125: 284-287 (March 1973)

Abbott WM, and Austen WG; **Microcrystalline Collagen as a Topical Hemostatic Agent for Vascular Surgery**. Surgery 75: 925-933 (1974)

Rybock JD and Long DM; **Use of Microfibrillar Collagen as a Topical Hemostatic Agent in Brain Tissue**. Journal of Neurosurgery 46: 501-508
5 (1977)

Cameron WJ; **A New Topical Hemostatic Agent in Gynecologic Surgery**. Obstetrics & Gynecology 51: 118-122 (1978)

Achauer BM, Black KS, Grosmark DM, and Hayamizu TF; **A Comparison of Hemostatic Agents in Microvascular Surgery**. Journal of
10 Microsurgery 2: 242-247 (1982)

Murphy DJ, and Clough CA; **A New Microcrystalline Collagen Hemostatic Agent**. Surgical Neurology 2:77-79 (1974)

Arand, AG, Sawaya, R; **Intraoperative Use of Topical Hemostatic Agents in Neurosurgery**. Neurosurgery Second Edition, Volume I, Chapter 62
15 , Wilkins, Robert H., Rengachary, Setti S., Editors. McGraw-Hill Health Professions Division, New York (1996)

Agren, M.S., Mertz, P.M. and Franzen, L., **A comparative study of three occlusive dressings in the treatment of full-thickness wounds in pigs**. J Am Acad Dermatol, 36:53-58, 1997.

Widra, A., Skin, Synthetic, in Mark, H.F., Bikales, N.M., Overberger, C.G. and Menges, G. (eds), Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. 2nd ed., vol.15, John Wiley and Sons, USA, pp 335-344, 1989.
20

Diegelmann, R. F., Dunn, J. D., Lindblad, W. J. and Cohen, I. K., **Analysis of the effects of chitosan on inflammation, angiogenesis, fibroplasia, and collagen deposition in polyvinyl alcohol sponge implants in rat wounds**. Wound Rep Reg, 4:48-52, 1996.
25

Sathirakul K., How. N.C., Stevens. W. F. and Chandkrachang. S., **Application of chitin and chitosan bandages for wound healing**. Adv Chitin Science, 1:490-492, 1996.

Khan, Tanveer. A., Peh, K.K. and Ch'ng, H.S., **Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of Chitosan films for wound dressing**. J Pharm Pharmaceut Sci, 3(3):303-311, 2000.

5 De Vries, H.J.C., Zeegelaar, J.E., Middelkoop, E., Gijssbers, G., Van Marle, J., Wildevuur, C.H.R. and Westerhof, W, **Reduced wound contraction and scar formation in punch biopsy wounds. Native collagen dermal substitutes**. A clinical study. Br J Dermatol, 132:690-697, 1995.

10 Mattioli-Belmonte, M., Nicoli-Aldini, N., De Benedittis, A., Sgarbi, G., Amati, S., Fini, M., Biagini, G., Muzzarelli, R.A.A., **Morphological study of bone regeneration in the presence of 6-oxychitin**. Carbohydr Polym, 40:23-27, 1999.

Chithra, P., Sajithlal, G.B. and Chandrakasan, G., **Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats**. J Ethnopharmacol, 59:195-201, 1998.

15 Cass, D.L., Bullard, K.M., Sylvester, K.G., Yang, E.Y., Longaker, M.T., and Adzick, N.S., **Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair**. J Pediatr Surg, 32(3):411-415, 1997.

20 Miller, T. A., The Healing of Partial-Thickness Skin Injuries, in Hunt, T. K., (ed), **Wound Healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice Appleton-Century-Crofts**, New York, pp 81-98, 1980.

Lawrence, C.M. and Cox, N.H., **Physical Signs in Dermatology**, Color Atlas and Text. Mosby-Year Book Europe Limited, London, 1993.

25 Mori, T., Okumura, M., Matsura, M., Ueno, K., Tokura, S., Okamoto, Y., Minami, S., Fujinaga, T., **Effect of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts *in vitro***. Biomaterials, 18:947-951, 1997.

REINVINDICAÇÕES

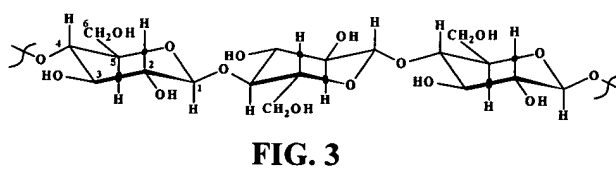
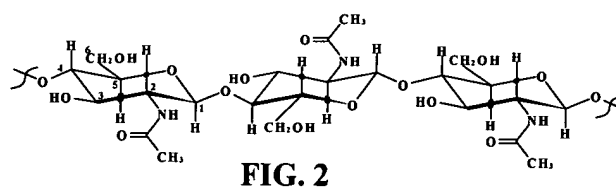
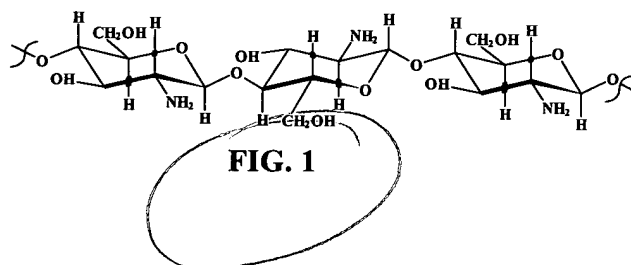
1. **“O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO”** caracterizado pela produção de bandagens hemostáticas de derivados de Quitosana e colágeno, com ou sem aditivos, utilizando ácidos orgânicos.

2. **“O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO”** caracterizado pela utilização de bandagens de derivados de Quitosana e colágeno, com ou sem aditivos, em aplicações farmacêuticas, especialmente nos tratamentos de sangramentos hemorrágicos ou não, visando rápido controle externo de hemorragias brandas e severas, redução do tempo de coagulação e de internação hospitalar e proteção da área afetada contra agentes externos (fungos e bactérias).

3. **“O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO”** caracterizado pela utilização dos produtos citados nos mais variados setores e meios da saúde tais como; clínicas, hospitais, consultórios, centrais de distribuição, farmácias, postos de saúde, ambulâncias e demais estabelecimentos do setor.

4. **“O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO”** caracterizado pelo uso combinado da Quitosana e seus derivados com colágeno e demais aditivos na preparação de bandagens hemostáticas e cicatrizantes.

DESENHOS



RESUMO

Patente de Invenção "O PREPARO, O USO E A APLICAÇÃO DE MEMBRANAS HEMOSTÁTICAS DE DERIVADOS DE QUITOSANA E COLÁGENO".

5 A presente invenção relata a preparação e utilização de bandagens de derivados de Quitosana e colágeno, com ou sem aditivos, utilizando materiais de baixo custo e fácil obtenção em aplicações farmacêuticas e correlatas, especialmente nos tratamentos de hemorragias, ferimentos, sangramentos e procedimentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos levando a um produto de boa
10 eficiência e durabilidade a um custo acessível e visando redução do tempo de coagulação, proteção contra agentes externos, aceleração do processo de cicatrização e diminuição do tempo de internação.

 A presente invenção também inclui a utilização dos produtos de derivados de Quitosana e colágeno, citados, nos mais variados setores e
15 meios, tais como; clínicas, hospitais, consultórios, postos de saúde e demais estabelecimentos da área de saúde.