



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

(21) **PI0620829-0 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006  
(43) Data da Publicação: 22/11/2011  
(RPI 2133)



(51) *Int.Cl.:*  
A61F 13/00  
A61M 27/00

**(54) Título:** ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO

**(30) Prioridade Unionista:** 13/12/2006 US 11/609.952, 13/12/2006 US 11/610.443, 30/12/2005 US 60/755.044

**(73) Titular(es):** UOP LLC

**(72) Inventor(es):** Robert L. Berdard, Steve A. Wilcher

**(74) Procurador(es):** WALTER DE ALMEIDA MARTINS

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2006062214 de 18/12/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/120342 de 25/10/2007

**(57) Resumo:** ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO. A presente invenção utiliza uma combinação de veículo poroso e um adsorvente, tal como uma peneira molecular ou um material inorgânico selecionado dentre o grupo constituído de terra diatomácea, fibras ou pós de vidro, sílica precipitada ou pírogenada, caulim e argilas montmorilonita, e permutitas substituídas por Ca, para produzir um dispositivo hemostático mais eficaz para tratar ferimentos em animais mamíferos. Esses dispositivos hemostáticos propiciam uma menor elevação de calor para a pele, em comparação com aplicação direta de zeólitos na pele.

## ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO.

### Antecedentes da Invenção

Essa invenção se refere, de um modo geral, ao uso  
5 de materiais inorgânicos e adsorventes para cessar a  
hemorragia. De modo particular, essa invenção se refere a  
materiais inorgânicos e adsorventes incorporados a meios  
adsorventes, tais como materiais ou películas não-tecidas,  
onde uma quantidade suficiente desses adsorventes está  
10 presente para cessar a perda de sangue, enquanto que  
minimizando a temperatura elevada resultante da adsorção de  
água pelos adsorventes.

Ferimentos são, em geral, classificados como agudos  
ou crônicos, de acordo com suas tendências de cura.  
15 Ferimentos agudos, provenientes de trauma ou cirurgia,  
incluem ferimentos, tais como regiões feridas com  
hemorragia ativa, p. ex., ferimentos que possuem sangue  
não-coagulado, detectável. O controle rápido da hemorragia  
tópica em regiões de ferimento com hemorragia ativa é de  
20 importância crítica no controle de ferimentos,  
especialmente para o controle de trauma, p. ex., em  
decorrência de cirurgia ou exercícios militares.

Métodos convencionais, como pressão manual,  
cauterização, ou suturas podem ser demorados, e nem sempre  
25 são eficazes no controle da hemorragia. Tratamento de

trauma tem recebido grande atenção, recentemente, conforme tropas dos Estados Unidos se deparam, em bases diárias, com situações de combate que resultam em ferimentos acompanhados por considerável perda de sangue. Em muitos

5 casos, o indivíduo pode ser sido capaz de sobreviver à lesão inicial, somente vindo a falecer devido a perda de sangue. Devido à função central da hemóstase no tratamento de traumas, uma grande parcela de atenção tem sido dedicada ao desenvolvimento de produtos, que possam induzir

10 rapidamente a coagulação, cessar a hemorragia, formar uma ligação fechada na superfície do ferimento, facilitar a formação de crosta, e ser compatível com o tecido original. Atualmente, existem diversas categorias de produtos sendo usados, que podem ser diferenciadas por seu mecanismo de

15 ação. A primeira categoria inclui materiais, que aceleram o processo de coagulação, pela absorção de água do sangue. Os produtos nessa categoria incluem gaze básica de algodão. Também dentro dessa categoria estão produtos da divisão Ethicon da Johnson & Johnson, que vende sua linha de

20 produtos de celulose regenerada Surgicel™ em vários formatos. Existem outros produtos do tipo celulósico no mercado. A segunda categoria de produtos visa aumentar a coagulação pela adição de recursos, que podem elevar a atividade enzimática da coagulação. Tais produtos podem

25 incluir componentes, como trombina, fibrinogênio, galato de propila, sulfato de alumínio, ácido  $\epsilon$ -aminocapróico e

glucosamina inteiramente acetilada. Outros agentes hemostáticos possuem dificuldade de adesão a tecido úmido, e carecem de uma estrutura, sobre a qual um coágulo possa aderir. O produto QuikClot™ baseado em zeólito da Z-Medica  
5 foi comprovado ser eficaz para cessar hemorragia, mas pode fazer com que o paciente fique exposto a excesso de calor, e o uso da forma em pó desse produto necessita que o produto seja removido por lavagem do ferimento após a coagulação ser concluída.

10 Cada um desses produtos da técnica anterior é deficiente em pelo menos um aspecto. Produtos, que funcionam exclusivamente por meio de absorção de água do sangue, tendem a não ser particularmente seletivos em concentrar os constituintes sangüíneos usados na  
15 coagulação, tais como plaquetas, eritrócitos e plasmas e, assim, não são tão eficazes, quanto outros produtos para aumentar a coagulação. A segunda categoria de produtos aumenta a coagulação, pela adição de componentes, tais como trombina, fibrinogênio, galato de propila, sulfato de  
20 alumínio, ácido  $\epsilon$ -aminocapróico e glucosamina inteiramente acetilada, que eleva a atividade enzimática da coagulação. Embora esses produtos possam ser muito eficazes no estancamento da hemorragia, eles podem ser também bastante caros, possuem limitações de vida útil e, em alguns casos,  
25 quando os componentes forem derivados de animais ou seres humanos, podem oferecer um mecanismo para transferência

patogênica ou reação alérgica. Na terceira categoria de produtos, o produto HemCon sofre dos efeitos colaterais alergênicos em potencial, curta vida útil e alto custo. O produto QuikClot da Z-Medica sofre de problemas com alto calor de adsorção, que pode causar considerável desconforto aos usuários e limitar sua utilidade em partes do corpo sensíveis ao calor. O produto, embora bastante seletivo para adsorver água do sangue, não é o produto ideal para concentrar aqueles constituintes sangüíneos que elevam a coagulação, visto que o produto é literalmente derramado sobre o ferimento e deve ser então cuidadosamente removido por meio de lavagem da lesão.

Um material hemostático, que seja biocompatível, forneça elevada hemóstase, e possa ser fabricado em uma variedade de formatos adequados para uso no controle da hemorragia de uma variedade de ferimentos, é ainda procurado. Esse tipo de material hemostático é procurado para aplicações cirúrgicas, bem como no tratamento de campo de lesões traumáticas. Na cirurgia vascular, devido ao envolvimento dos vasos sangüíneos, a hemorragia é particularmente problemática. Na cirurgia cardíaca, as múltiplas regiões de canulação e anastomoses vasculares, complicadas por coagulopatia induzida por derivação extracorpórea, podem resultar em hemorragia, que somente pode ser controlada por hemostátos tópicos. A hemóstase rápida e eficiente durante a cirurgia espinhal, onde

controle de hemorragia óssea, epidural, e/ou subdural, ou hemorragia do cordão espinhal, não é submisso a suturas ou cauterização, pode minimizar o potencial de lesões às raízes dos nervos e reduzir o tempo de procedimento. Na  
5 cirurgia do fígado, por exemplo, procedimentos para transplante de fígado através de doador vivo ou remoção de tumores cancerígenos, existe um risco substancial de hemorragia contínua. Um material hemostático eficaz pode elevar de forma significativa a recuperação do paciente  
10 utilizando tais procedimentos. Mesmo naquelas situações em que a hemorragia não é excessiva, um material hemostático eficaz pode ser desejável, por exemplo, em procedimentos dentários, tais como extrações de dente e outra cirurgia oral, bem como no tratamento de abrasões, queimaduras e  
15 semelhantes.

Permanece a necessidade de um produto hemostático eficaz, que possa ser ministrado de uma forma fácil de usar. Antes da presente invenção, artigos ou veículos porosos, p. ex., artigos fibrosos não-tecidos contendo  
20 peneiras moleculares e óxidos hidrofílicos.

No tratamento de certas condições e durante algumas cirurgias, a fim de evitar a coagulação do sangue de um paciente, anticoagulantes são normalmente ministrados; o mais comum deles é a heparina. A heparina pode ser  
25 ministrada em altas concentrações durante períodos de circulação extracorpórea durante cirurgias, tal como

cirurgia de coração aberto. Durante esses procedimentos, o Tempo de Coagulação Ativado (ACT) e outras análises de coagulação baseadas em ponto terminal são frequentemente usados para monitorar esses altos níveis de heparina e outros parâmetros de coagulação.

Em 1966, o Dr. Paul Hattersley, um médico da Califórnia, destacou o projeto e o uso de um teste de coagulação de sangue puro integral utilizando uma partícula para ativação de contato. Isso era para facilitar a rápida conclusão do teste em um intervalo de tempo clinicamente significativo. O teste de Hattersley descrito incluía a colocação de 1 ml ou mais de sangue em um tubo preenchido com 12 mg de ativador (terra diatomácea, Celite®). Esse tubo era preaquecido à temperatura do corpo (37 °C) antes da ministração da amostra sangüínea do paciente. Um cronômetro era disparado, quando o sangue entrava pela primeira vez no tubo de teste. O tubo era cheio, e invertido por algumas vezes para acomodar a mistura. O tubo era, então, colocado em um banho de água a 37° C. Após 1 minuto e a cada 5 minutos subseqüentes, o tubo era removido do banho de água e inclinado, a fim de que o sangue se espalhasse ao longo de toda a extensão do tubo. O cronometro era parado nos primeiros sinais inequívocos de um coágulo. Foram feitas modificações no teste ACT, que determina a capacidade de coagulação do sangue integral ao longo de anos, incluindo instrumentação atualizada. Uma

variedade de ativadores é usada no teste, incluindo terra diatomácea, caulim, contas de vidro e sílica coloidal. Um teste similar conhecido como APTT (procedimento de tempo de tromboplastina parcial ativada) é usado para testar a  
5 capacidade de coagulação do plasma sanguíneo. Embora o teste ACT tenha sido inicialmente desenvolvido há 40 anos atrás, apenas recentemente foi verificado pelo mesmo grupo de pesquisas, como tendo a presente invenção e descrito em um pedido de patente depositado no mesmo dia que esse  
10 pedido, que os tipos de ativadores, que são usados para testar a coagulação de sangue no laboratório, são bastante eficazes na coagulação de sangue de ferimentos em seres humanos e animais.

Permanece a necessidade de um produto hemostático  
15 eficaz, que possa ser ministrado e uma forma fácil de usar. Antes da presente invenção, artigos ou veículos porosos, p. ex., artigos fibrosos não-tecidos contendo materiais inorgânicos, não foram usados como dispositivos hemostáticos. Tais artigos hemostáticos compreendendo as  
20 peneiras moleculares ou materiais inorgânicos foram agora verificados propiciarem facilidade de aplicação, hemóstase eficaz, e redução da exposição do paciente a altos aumentos de temperatura devido aos altos calores de adsorção. Esses produtos são também úteis em aplicações cirúrgicas, que não  
25 eram disponíveis usando-se um produto de óxido hidrofílico ou de peneira molecular em pó.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Através do uso de um artigo hemostático compreendendo um adsorvente ou material inorgânico, que fornece propriedades hemostáticas e um veículo poroso, onde  
5 o veículo pode ser uma fibra tecida ou não-tecida, uma folha, ou uma película moldada, a invenção soluciona virtualmente todas as desvantagens dos produtos acima descritos. A incorporação do ingrediente ativo a um veículo poroso soluciona os problemas experimentados com produtos  
10 contendo zeólito, tal como QuikClot™ da Z-Medica. O calor da adsorção pode ser rapidamente removido do local de uso do artigo hemostático e, em decorrência disto, o usuário não deve experimentar virtualmente nenhum desconforto, como resultado do aumento da temperatura devido ao calor de  
15 adsorção. O ingrediente ativo é inteiramente contido no veículo poroso, permitindo uma limpeza mínima para remover o produto do ferimento.

Quando o veículo poroso for uma folha (e adsorvente), que inclui uma fibra fibrilada de alta área  
20 superficial e um material que é altamente seletivo à água, pode resultar em concentração mais eficaz de constituintes sangüíneos, que elevam ainda mais a coagulação além daquela observada para outros produtos. O adsorvente contendo folha porosa, que se amolda às superfícies irregulares, pode ser  
25 também prontamente usado em ferimentos e lesões de difícil acesso. Outras características desejáveis em uma compressa

de ferimento, tal como atividade biocida, podem ser incorporadas diretamente à folha, ou a uma compressa que inclua tal folha.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 Hemóstase é a captura de hemorragia, quer por vasoconstricção normal, por uma obstrução anormal, por coagulação ou meios cirúrgicos. Hemóstase por coagulação (que é o objeto dos produtos da presente invenção) é dependente de uma complexa inteiração da coagulação de  
10 plasma e proteínas fibrinolíticas, plaquetas, e a vasculação sangüínea. A presente invenção apresenta composições e materiais, que reagem com o sistema hemostático, para tratar ou prevenir hemorragia. De modo particular, as composições e materiais das modalidades  
15 preferidas resultam na coagulação de sangue.

A ministração eficaz de agentes hemostáticos a ferimentos é particularmente desejável no tratamento de lesões caracterizadas por hemorragia arterial ou venosa, bem como em procedimentos cirúrgicos, onde o controle da  
20 hemorragia pode se tornar problemático, p. ex., grandes áreas superficiais, alta hemorragia arterial ou venosa, ferimentos com exsudação, e em laceração ou ressecção de órgãos. As composições e materiais das modalidades preferidas podem possuir um número de vantagens na  
25 aplicação de agentes hemostáticos a ferimentos, incluindo mas, não limitado a, facilidade de aplicação e remoção,

potencial de bioadsorção, capacidade de sutura, antigenicidade e reatividade a tecidos.

Dependendo da natureza do ferimento e do método de tratamento empregado, os dispositivos da presente invenção

5 podem empregar diferentes formatos. Por exemplo, um chumaço, p. ex., em formato de bola de algodão, velo ou esponja, pode ser preferível para controlar a hemorragia ativa de artérias ou veias, ou para hemorragia interna durante procedimentos laparoscópicos. Em neurocirurgia,

10 onde ferimentos com exsudação no cérebro são normalmente encontrados, uma forma de folha do artigo hemostático pode ser preferida. Também da mesma forma, em cirurgia oncológica, especialmente do fígado, pode ser preferido empregar um formato de esponja ou de folha do artigo

15 hemostático, que é colocado no, ou sobre, o leito do tumor para controlar exsudação. Em aplicações dermatológicas, um formato de folha pode ser preferido. No fechamento de punções em um vaso sangüíneo, uma forma de chumaço é geralmente preferida. Um formato de sutura, tal como uma

20 microssutura ou uma macrossutura, pode ser preferido em certas aplicações. Apesar das diferenças nas características de aplicação e manipulação dos diferentes formatos, os dispositivos são eficazes na distribuição de agentes hemostáticos a uma região afetada e para iniciar

25 rapidamente a formação de tampão hemostático através da

adesão de plaquetas, ativação de plaquetas, e coagulação sangüínea.

Os materiais, que podem ser usados como veículos porosos para o adsorvente ou material hemostático

5 inorgânico, são quaisquer artigos que possam sustentar uma quantidade eficaz de adsorvente, e possam ser aplicados no ferimento particular sendo tratado. O veículo poroso pode ser composto de materiais naturais ou sintéticos, e pode ser constituído de artigos fibrosos tecidos ou não-tecidos,

10 espumas de células abertas etc. Material inorgânico ou adsorvente contendo artigos não-tecidos pode ser preparado por tecido, papel, tipo de extrusão e uma combinação de processos. O produto pode ser preparado, usando uma variedade de fibras, incluindo celulose, aramida, acrílico,

15 poliolefina, incluindo polipropileno e polietileno fibrilado, e polietileno Spectra™ (um produto da Honeywell), fibras de celulose quimicamente modificadas, tais como liocel, raion, e outros polímeros naturais/sintéticos incluindo Zylon™ (Zylon é também chamado de PBO,

20 de acordo com sua estrutura química, poli(p-fenileno-2,6-benzobisoxazola)). Fibras de Zylon usadas na presente invenção foram fibriladas pela Engineered Fibers Technology of Connecticut, e vendidas pela Toyobo Chemical of Japan. Outra fibra útil para a presente invenção é feita de

25 Vectran®, uma fibra polimérica de cristal líquido (LCP) que oferece um equilíbrio de propriedades não correspondidas

por outras fibras de alto desempenho. Liocel é feito por dissolução direta de celulose bruta em um solvente de óxido de amina. A solução é filtrada, extrudada em um banho aquoso de óxido de amina diluída, e coagulada em forma de  
5 fibra. Vários ligantes podem se também usados na preparação das folhas, alguns deles podendo ter grupos funcionais que podem auxiliar na liberação de agentes elevadores da coagulação.

Os adsorventes ou materiais inorgânicos, que podem  
10 ser usados para formar o artigo hemostático, são aqueles eficazes na coagulação sanguínea. Exemplos não limitadores desses adsorventes são peneiras moleculares zeolíticas ou não-zeolíticas. Os materiais inorgânicos podem incluir terra diatomácea fibras ou pós de vidro, sílica precipitada  
15 ou pirogenada, caulim, e argilas montmorilonita. Zeólitos são composições de aluminossilicato cristalino, que são microporosas e que possuem uma estrutura óxida tridimensional formada de cantos compartilhando tetraedros de  $\text{AlO}_2$  e  $\text{SiO}_2$ . Ambos os zeólitos naturais e sintéticos  
20 podem ser usados. Exemplos não limitadores de zeólitos, que podem ser usados, são a família de zeólitos do tipo estrutural X, Y, A, beta etc. Incluídos nesses zeólitos estão os zeólitos sintetizados e aqueles que foram substituídos por Ca com outros cátions, p. ex. Ca. Peneiras  
25 moleculares de não-zeólitos são aquelas que não contêm tetraedros e  $\text{Al}_2\text{O}_3$  e  $\text{SiO}_2$  como constituintes de estrutura

essencial, mas que exibem as características de adsorção e/ou de troca iônica dos zeólitos.

Em algumas modalidades da presente invenção, os adsorventes selecionados possuem menor calor de adsorção do que outros adsorventes, que podem ser eficazes, mas resultam em maior calor de adsorção em uso. Os adsorventes ou materiais inorgânicos podem ser carregados no interior de folhas através de uma ampla gama de concentrações, variando de 1% em peso a mais de 95% em peso. O tamanho das fibras e adsorventes ou materiais inorgânicos usado para preparar as folhas pode ser variado ao longo de uma ampla faixa, iniciando com materiais em nanoescala para formar contas ou extrudado moído. Para obter um produto ativo e funcional, a folha pode precisar ser ativada a quente para expulsar umidade residual. O produto é então fechado em um recipiente lacrado até ser necessário para uso. A folha contendo adsorvente ou material inorgânico pode ser, então, aplicada diretamente no local lesionado, onde seus benefícios em acelerar a coagulação são alcançados.

De preferência, as fibras empregadas na presente invenção são fibriladas para elevar a área superficial e a capacidade de reter maiores cargas de adsorventes ou materiais inorgânicos e outros aditivos, quando for determinado, que é desejável obter a funcionalidade desejada. Polímeros termoplásticos formadores de fibrila adequados podem incluir polímeros e copolímeros de cloreto

de vinila, acetato de vinila, acrilonitrila, estireno, butadieno, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, e polímeros de condensação, por exemplo, poliamida e poliésteres, p. ex., de glicóis e ácidos dicarboxílicos aromáticos. Misturas de materiais de polímeros termoplásticos formadores de fibras podem ser também usadas. Dissoluções a quente adequadas podem incluir, mas não são limitadas a, dissoluções a quente de EVA (acetato de vinil etileno) (p. ex., copolímeros de EVA), dissoluções a quente de poliolefinas, dissoluções a quente de poliamidas, dissoluções a quente sensíveis à pressão, copolímeros de estireno- isopreno- estireno (SIS), copolímeros de estireno- butadieno- estireno (SBS), copolímeros de acrilato de etil etileno (EEA), dissoluções a quente reativas a poliuretano (PUR), e semelhantes. Compostos de dissoluções a quente de poli(alquiloxazolina) podem ser usados.c

Um único substrato hemostático ou uma combinação de substrato hemostático compreendendo o veículo poroso da presente invenção pode ser empregado. Diferentes formas de substrato podem ser preferidas, por exemplo, chumaço, velo, tecido ou folha, esponja, sutura, ou pó. Nesse relatório descritivo, o termo "velo" é usado como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui qualquer material fibroso tratado para ser flexível, maleável ou semelhante. Um velo pode ser fornecido, sem limitação, em

um formato não-tecido ou em forma de chumaço, esfera ou folha. Deve ficar claro que o velo fibroso pode ser tratado ou revestido de qualquer maneira adequada para elevar suas propriedades hemostáticas. O termo "chumaço" é também usado  
5 como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui qualquer material fibroso disposto dentro de um tampão ou esfera macia. Um chumaço pode ser confeccionado, usando-se um velo. O termo "esponja" é também usado como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui  
10 um material configurado para absorver fluidos, tal como sangue. Uma esponja pode ser confeccionada, usando-se, sem limitação, um velo, chumaço, fibra, tecido ou semelhante em separado ou em combinação com outro material. Uma mistura homogênea de diferentes materiais formadores de substrato  
15 pode ser empregada, ou substratos compostos podem ser preparados através de dois ou mais substratos distintos formados. Em certas modalidades, pode ser desejável adicionar um agente hemostático auxiliar aos agentes hemostáticos adsorventes ou de material inorgânico, usados  
20 na presente invenção. Qualquer agente hemostático apropriado pode ser depositado sobre os substratos das modalidades preferidas. Dentre os agentes hemostáticos auxiliares, que podem ser usados, estão microesferas de polissacarídeo microporosas e bioabsorvíveis, concentrados  
25 com fator de coagulação, Fator VIIa recombinante (NOVOSEVEN®); concentrado FVIII de alfanato; concentrado

FVIII de bioclato; concentrado FVIII de monoclato-P; FVIII de hemato P; concentrado com fator de Willebrand; concentrado FVIII de helixato; concentrado FVIII de hemofil-M; concentrado FVIII de humato-P; hiato-C®; 5 concentrado FVIII de porcina; concentrado FVIII de coato HP; concentrado FVIII de cogenato; concentrado FVIII recombinado; concentrado FIX de mononina; e concentrado FXIII de fibrogamina P. Tais agentes hemostáticos podem ser aplicados ao substrato de qualquer forma adequada (pó, 10 líquido, na forma pura, em um excipiente adequado, em um suporte adequado, ou semelhante).

Um único agente hemostático ou combinação de agentes hemostáticos podem ser empregados. Níveis de carregamento preferidos para o agente hemostático no 15 substrato podem variar, dependendo da natureza do substrato e do agente hemostático, do formato do substrato, e da natureza do ferimento a ser tratado.

Tecidos hemostáticos podem ser preparados através de fibras, de acordo com o método acima descrito para 20 preparação de chumaços hemostáticos. Em geral, é preferível que um lado do tecido possua uma superfície lisa, e o outro lado do tecido possua uma superfície áspera. Porém, em certas modalidades, um tecido tendo dois lados ásperos pode ser preferido, tal como, por exemplo, para uso com relação 25 a um ferimento irregular, ou um ferimento profundo, tal como uma lesão potencialmente letal na virilha. Em

modalidades preferidas, a superfície áspera é exposta ao ferimento, a fim de maximizar o contato das fibras com o ferimento, resultando em um elevado efeito hemostático e superior aderência ao ferimento, bem como contato dos adsorventes com o sangue escoando através do ferimento. Na preparação de um tecido hemostático compreendendo fibras carregadas com adsorventes ou materiais inorgânicos, é geralmente preferido que o tecido resultante contenha de 1 a 95% em peso de adsorventes ou materiais inorgânicos, mais preferivelmente de 5% em peso a 90% em peso de adsorventes ou materiais inorgânicos e, mais preferivelmente ainda, de 50% em peso a 80% em peso. Em certas modalidades, contudo, maiores ou menores níveis de adsorventes podem ser preferidos. Se um agente hemostático adicional for empregado, ou outros componentes tiverem que ser adicionados às fibras ou a outro substrato, diferentes níveis de carregamento podem ser preferidos.

O tecido hemostático pode ser fornecido na forma de uma folha de um tamanho pré-selecionado. De modo alternativo, uma folha maior de tecido hemostático pode ser cortada, aparada ou dobrada, para propiciar um tamanho e formato apropriados para o ferimento. De modo alternativo, folhas aparadas podem ser empilhadas em laminados ou camadas múltiplas. Embora o tecido hemostático seja biocompatível em aplicações cutâneas ou tópicas, ele pode ser removido do ferimento após um nível satisfatório de

hemóstase ser atingido, ou ele pode ser deixado no lugar até que o ferimento sare. Tecido hemostático pode ser útil como pele artificial, e/ou pode propiciar propriedades antibióticas. Uma esponja hemostática pode ser preparada, 5 de acordo com métodos conhecidos na arte para preparar uma esponja porosa a partir de material polimérico biocompatível ou bioabsorvível. Tais métodos envolvem tipicamente a preparação de uma solução do material polimérico, agentes reticulados, e agentes espumantes. A 10 esponja pode ser carregada com um agente hemostático adsorvente durante a formação da esponja.

Embora seja em geral preferido aplicar o material hemostático (por exemplo, um tecido, esponja, chumaço, ou pó hemostático, preparado conforme acima descrito) 15 diretamente no ferimento, e embora o material hemostático exiba adesão satisfatória em muitos tipos de ferimentos, em certas modalidades pode ser preferido incorporar o material hemostático dentro de uma compressa de ferimento incluindo outros componentes.

20 Para garantir que o material hemostático permaneça afixado ao ferimento, um adesivo adequado pode ser empregado, por exemplo, ao longo das bordas de um dos lados do tecido, esponja ou chumaço hemostático. Embora qualquer adesivo adequado para formar uma união com a pele possa ser 25 usado, é em geral preferido usar um adesivo sensível à pressão. Adesivos sensíveis à pressão são, em geral,

definidos como adesivos que aderem a um substrato, quando uma leve pressão é aplicada, mas que não deixam nenhum resíduo, quando removidos. Adesivos sensíveis à pressão incluem, mas não são limitados a, adesivos de solvente em  
5 solução, adesivos dissolvidos a quente, adesivos de emulsão aquosa, adesivos calandrados, e adesivos curáveis por radiação. Adesivos de solução são preferidos para a maioria do uso, devido à sua facilidade de aplicação e versatilidade. Adesivos dissolvidos a quente são  
10 tipicamente baseados em copolímeros de bloco untados com resina. Adesivos de emulsão aquosa incluem aqueles preparados, usando-se copolímeros de acrílicos, copolímeros de estireno butadieno, e látex de borracha natural. Adesivos curáveis por radiação consistem tipicamente de  
15 monômeros e oligômeros de acrílico, que curam para formar um adesivo sensível à pressão por exposição à luz ultravioleta.

Os elastômeros normalmente usados em adesivos sensíveis à pressão incluem borrachas naturais, látex de  
20 estireno - butadieno, poliisobutileno, borrachas de butila, acrílicos e silicones. Em modalidades preferidas, são usados adesivos sensíveis à pressão baseados em silicone ou polímero de acrílico. Polímeros de acrílico geralmente possuem um baixo nível de alergenicidade, são removíveis de  
25 maneira limpa da pele, possuem um baixo odor, e exibem baixas taxas de irritação mecânica e química. Adesivos

sensíveis à pressão com silicone de qualidade medicinal são preferidos, por causa de sua biocompatibilidade.

Dentre os fatores, que influenciam na adequação para um adesivo sensível à pressão para uso em compressas de ferimento das modalidades preferidas, está a ausência de componentes irritadores de pele, resistência coesiva suficiente, a fim de que o adesivo possa ser removido de maneira limpa da pele, capacidade para acomodar o movimento da pele sem excessiva irritação mecânica à pele, e boa resistência a fluidos corpóreos. Em modalidades preferidas, o adesivo sensível à pressão compreende um acrilato de butila. Embora adesivos sensíveis à pressão de acrilato de butila sejam geralmente preferidos para muitas aplicações, qualquer adesivo sensível à pressão adequado para adesão da pele pode ser usado. Tais adesivos sensíveis à pressão são bastante conhecidos na técnica.

Conforme acima discutido, os materiais hemostáticos das modalidades preferidas geralmente exibem boa aderência aos ferimentos, de modo que um adesivo, por exemplo, um adesivo sensível à pressão, não é necessário. Porém, para facilidade de uso e para garantir que o material hemostático permaneça em uma posição fixa após aplicação no ferimento, pode ser preferível empregar um adesivo sensível à pressão.

Embora os tecidos hemostáticos e outros materiais hemostáticos das modalidades preferidas exibam, em geral,

boa resistência mecânica e proteção ao ferimento, em certas modalidades pode ser preferido empregar um forro ou outro material em um dos lados do material hemostático. Por exemplo, um composto incluindo duas ou mais camadas pode ser empregado, onde uma das camadas é o material hemostático e a outra camada é, por exemplo, uma camada elastomérica, gaze, película permeável a vapor, película à prova de água, um tecido tecido ou não-tecido, uma rede ou semelhante. As camadas podem ser, então, unidas usando-se qualquer método adequado, p. ex., adesivos, tais como adesivos sensíveis à pressão, adesivos dissolvidos à quente, adesivos curáveis, e aplicação de calor ou pressão, tal como em laminação, fixação física através do uso de costura, pinos, outros prendedores ou semelhantes.

Pode ser obtida a vantagem das características de carga superficial das fibras e materiais de enchimento por troca iônica com íons funcionais adicionais, tal como  $\text{Ca}^{++}$ , para auxiliar na coagulação. A adição de polieletrólitos aniônicos pode também adicionar capacidade de troca iônica.

A composição fibrosa e seu grau de fibrilação podem ser também variados para elevar e utilizar a coagulação. Materiais de enchimento bioativos adicionais, tais como vidros ativos que liberem íons de Ca, Ag, podem ser também incorporados às folhas.

Uma das modalidades mais eficazes da presente invenção envolve a incorporação de pó 5A e fibra

microfibrilada de aramida a uma folha não-tecida preparada usando-se a técnica do processo de fabricação de papel. A carga de zeólito da folha se situa na faixa de 65 a 75% em peso. A folha é ativada em temperatura sob uma atmosfera de nitrogênio e, a seguir, armazenada em um recipiente lacrado a prova de ar. A folha é então removida do recipiente e aplicada diretamente no ferimento para acessar a hemorragia. Após a hemorragia ter sido cessada e o paciente estabilizado, o ferimento pode ser limpo.

10           Acredita-se que os dispositivos hemostáticos da invenção não necessitem de um agente hemostático adicional para atuarem com eficiência no controle da hemorragia, incluindo hemorragia de um importante órgão interno. Como resultado, os dispositivos hemostáticos da invenção, que  
15           não contêm um agente hemostático, possuem boa estabilidade térmica e podem ser armazenados durante meses e até por alguns anos sem refrigeração e perda de eficácia. Tais modalidades da invenção são úteis para situações médicas, e são de modo particular úteis para uso emergencial e no  
20           campo, visto que cada uma delas podem ser armazenada em um estado pronto para uso durante um período de tempo prolongado, mesmo na ausência de refrigeração. Tais dispositivos da invenção são também de fabricação e/ou uso mais barato, em comparação com dispositivos hemostáticos  
25           que contêm outro agente hemostático para alcançar um nível comparável de atividade hemostática. Em certas modalidades,

os dispositivos hemostáticos da invenção ainda incluem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos, tal como um agente que promove a cura do ferimento. Agentes, que promovem cura de ferimento, incluem

5 agentes antiinflamatórios, tais como agentes que inibem migração de leucócitos para dentro da área da lesão cirúrgica; anti-histamínicos, agentes que inibem a formação de radicais livres; e agentes bacteriostáticos ou bactericidas. De um modo geral, uma quantidade

10 terapêuticamente eficaz significa aquela quantidade necessária para retardar o surgimento, inibir a progressão, ou cessar de todo a condição particular sendo tratada. Em geral, uma quantidade terapêuticamente eficaz irá variar com a idade, condição e sexo do paciente, bem como com a

15 natureza e extensão da condição do paciente, todas elas podendo ser determinadas por uma pessoa versada na técnica. A dosagem de agentes terapêuticos contida nos dispositivos hemostáticos da invenção pode ser ajustada para acomodar o paciente e a condição particular sendo tratada. Conforme

20 aqui usada, a frase "agentes que promovem cura de ferimentos" se refere a agentes, cuja ministração promove o processo de cura natural de um ferimento. Agentes, que promovem cura de ferimentos, incluem agentes antiinflamatórios, agentes que inibem formação de radicais

25 livres, e agentes bacteriostáticos ou bactericidas.

Agentes antiinflamatórios são agentes, que inibem ou impedem uma reação imunológica in vivo e incluem: (i) agentes que inibem migração de leucócitos para dentro da área da lesão cirúrgica ("agentes impedidores de migração de leucócitos"), e anti-histaminas. Agentes impedidores de migração de leucócitos representativos incluem sufadiazina de prata, ácido acetilsalicílico, indometacina, e Nafazatrom. Anti-histaminas representativas incluem pirilamina, clorofeniramina, tetrahidrozolina, antazolina e outros antiinflamatórios, tais como cortisona, hidrocortisona, beta-metasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, triancinolona, indometacina, sulindac, seus sais e seu sulfeto correspondente e semelhantes.

Agentes representativos, que inibem a formação de radicais livres, incluem antioxidantes que inibem a formação e/ou ação de produtos óxidos, dismutase superóxida (SOD), catalase, glutathione peroxidase, B-caroteno, ácido ascórbico, transferrina, ferritina, ceruloplasmina, e desferrioxamina  $\alpha$ -tocofenol.

Agentes bacteriostáticos ou bactericidas representativos incluem substâncias antibacterianas, tais como antibióticos de  $\beta$ -lactama, tais como cefoxitina, n-formamidoil tienamicina e outros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas; antibióticos de aminoglicosídeo, tais como gentamicina, canamicina, amicacina, sisomicina e

tobramicina; ácidos nalidíxicos e análogos, tais como norfloxiano e a combinação antimicrobiana de fluoroalanina/ pentizidona; nitrofurazonas, e semelhantes.

Os dispositivos hemostáticos da invenção podem  
5 conter um ou mais agentes terapêuticos, em separado ou em combinação com um ou mais agentes hemostáticos.

De modo opcional, vários aditivos podem ser incorporados aos dispositivos hemostáticos da invenção, sem reduzir substancialmente a atividade hemostática desses  
10 dispositivos. A expressão "veículo farmacêuticamente aceitável", conforme aqui usada, significa um ou mais materiais de enchimento, diluentes ou substâncias encapsulantes sólidas ou líquidas compatíveis, que são adequadas para ministração em um ser humano. O termo  
15 "veículo" significa um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com que o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os componentes das composições farmacêuticas são também capazes de ser co-misturados dentro das folhas tecidas da presente invenção,  
20 e entre si, de maneira que não haja interação que prejudique substancialmente a atividade hemostática desejada.

Aditivos (p. ex., promovedores de retenção) e ligantes conhecidos na técnica da fabricação de papel  
25 especial foram adicionados em conjunto ou em sequência à massa de peneira molecular para elevar a retenção dos

componentes de peneira molecular dentro da matriz fibrosa, e para elevar a resistência do papel. Tais aditivos incluem amido, alcoóis polivinílicos (PVA), acrílicos, e celulose microcristalina (p. ex., celulose carboximetílica). Os

5 aditivos orgânicos são adicionados em um teor de 5% em peso de fibra mais peneira molecular a 200° C. Esses aditivos podem ser adicionados ao tanque de composição com a fibra refinada e/ou adicionados à caixa superior. O sistema de floculação preferido é uma dupla composição química, que

10 inclui coagulante poli-DADMAC, um polieletrólito catiônico de baixo peso molecular, uma poliacríamida aniônica (a-PAM), um polieletrólito de alto peso molecular.

De acordo com a presente invenção, papel pode ser preparado a partir de polpas de aramida produzidas pela

15 Dupont e Twaron, polpas de acrílico CFF™ produzidas pela Sterling Fiber, polpa LCP Vextran™ produzida pela Celanese e fibrilada pela Engineered Fibers Technology, e polpa de liocel fibrilada pela Engineered Fibers Technology. Amostras de papel podem conter um teor de material

20 inorgânico ou de material de enchimento de peneira molecular, de 75 a 90% em peso.

O papel com a mais alta capacidade de adsorção de água foi o lenço de papel Vectran™, que tinha 90% em peso de zeólito. O papel com mais alto teor de aramida tinha 84%

25 em peso de Y-54. Papéis de liocel com até 84% em peso de

zeólito Y-54 e papéis de acrílico CFF™ com até 78% em peso e zeólito Y-54 foram também preparados.

#### EXEMPLO

A eficiência dos artigos hemostáticos da presente  
5 invenção foi testada, como mostrado no exemplo a seguir do  
zeólito com cálcio substituído. Folhas de papel foram  
preparadas com uma mistura de 4,84 gramas de polpa de  
aramida misturada com volumes de água, intensamente  
misturadas entre si. A seguir, 5,09 gramas do zeólito de  
10 cálcio ZB-100 (UOP LLC, dês Plaines, IL) foi adicionado e  
bem misturado. 0,4526 gramas de DADMAC (cloreto de  
dialildimetilamônio) foi adicionado com posterior  
misturação. A mistura foi diluída em 3,0 litros com água e  
adicionada a uma máquina produtora de papel Techpap. Foi  
15 também adicionada uma solução de Percol E38, que foi  
diluída 100 vezes com 0,325% em peso de sólidos. Uma folha  
de papel foi moldada, enrolada e seca. O papel foi então  
testado quanto a suas capacidades hemostáticas, de acordo  
com o seguinte procedimento.

20 O protocolo a seguir foi usado para testar as  
amostras de sangue.

O aparelho usado era um analisador TEG® da  
Haemoscope Corp. de Morton Grove, Illinois. Esse aparelho  
mede o tempo até a formação inicial de fibrina, a cinética  
25 do coágulo inicial de fibrina para atingir resistência  
máxima e a resistência e estabilidade finais do coágulo de

fibrina e, assim, sua capacidade para fazer o trabalho da hemóstase, a saber, impedir mecanicamente a hemorragia, sem permitir trombose inadequada.

Em amostras não-ativadas:

- 5                    i. Pipetar 360 uL do tubo com tampa vermelha dentro do copo, iniciar o teste TEG.

Em amostradas ativadas:

- i. Em primeiro lugar, obter a amostra de papel contendo zeólito, a ser testada no laboratório. Ela  
10 deve ser pesada, envasada, ativada em estufa (se necessário), e tamponada antes do início do experimento. Amostras de papel contendo zeólito são envasadas com a  
dupla quantidade a ser testada. Por exemplo, se o canal 2  
tiver que testar 5 mg de papel contendo zeólito e sangue, a  
15 quantidade dosada no frasco para o canal 2 será de 10 mg. Para amostras de 10 mg, 20 mg são dosados. Ver nota abaixo para saber o motivo disso.

- ii. Para um experimento ativado, três amostras de papel contendo zeólito foram testadas de uma só  
20 vez. Uma amostra de sangue não-ativada sem aditivo é analisada no primeiro canal. Os canais 2, 3 e 4 são amostras de sangue contatadas com papel contendo zeólito.

- iii. Após estar tudo pronto para o teste, separe uma pipeta de 720 uL e outra pipeta de 360 uL.  
25 Prepare três tubos com tampa vermelha (tubos planos revestidos com polipropileno sem produtos químicos

adicionados) para coletar sangue, e prepare três tubos com tampa vermelha adicionais para derramar uma amostra de papel contendo zeólito no seu interior.

iv. Colete sangue de um voluntário e traga-o  
5 de volta ao analisador TEG. Descarte o primeiro tubo coletado, para minimizar a contaminação das amostras de sangue pelo fator do tecido. As amostras de sangue foram contatadas com material de papel contendo zeólito e operadas em máquina TEG, antes de um período de tempo de 4  
10 a 5 minutos após a coleta do doador.

v. Abra o frasco 1 e derrame papel contendo zeólito no tubo com tampa vermelha.

vi. Adicione imediatamente 720 uL de sangue ao papel contendo zeólito no tubo.

15 vii. Inverta por 5 vezes.

viii. Pipete 360 uL da mistura de sangue e papel contendo zeólito dentro do copo.

ix. Inicie o teste TEG.

Nota: as proporções são em dobro para a misturação  
20 inicial de sangue e papel contendo zeólito, porque parte do volume de sangue é perdido nas laterais dos frascos, e algumas amostras absorvem sangue. O uso do volume duplo assegura que haja pelo menos 360 uL de sangue a ser pipetado dentro do copo. A proporção entre papel contendo  
25 zeólito e sangue, que nós estamos buscando, é de normalmente 5 mg/ 360 uL, 10 mg/ 360 uL, e 30 mg/ 360 uL.

O R(min) reportado na Tabela abaixo é o tempo desde o início do experimento até a formação inicial do coágulo de sangue, conforme indicado pelo analisador TEG. O analisador TEG® possui um copo de amostra que oscila constantemente para frente e para trás a uma velocidade regulada através de um arco de 4°45'. Cada rotação dura 10 segundos. Uma amostra de sangue integral de 360 uL é colocada dentro do copo, e um pino estacionário fixado a um arame de torção é imerso no sangue. Quando a primeira fibrina é formada, ela começa a aderir ao copo e ao pino, fazendo com que o pino oscile em fase com o coágulo. A aceleração do movimento do pino é em função da cinética de desenvolvimento do coágulo. O torque do copo rotativo é transmitido ao pino inerte, somente após a adesão das plaquetas de fibrina ter unido o copo e o pino entre si. A resistência dessas ligações entre plaquetas de fibrina afeta a amplitude de movimento do pino, de forma que coágulos resistentes movem o pino diretamente em fase com o movimento do copo. Assim, a amplitude do resultado é diretamente relacionada à resistência do coágulo formado. Conforme o coágulo se retrai ou dissolve, essas ligações são rompidas, e a transferência de movimento do copo é reduzida. O movimento de rotação do pino é convertido por um transdutor eletromecânico em um sinal elétrico, que pode ser monitorado por um computador.

O perfil da hemóstase resultante é uma medida do tempo que leva, para que o primeiro cordão de fibrina seja formado, da cinética de formação do coágulo, da resistência do coágulo (em unidades de elasticidade cisalhante, de 5 dyn/cm<sup>2</sup>) e dissolução do coágulo.

| Amostra                                            | R(min) |
|----------------------------------------------------|--------|
| Experimento Nativo 1 - sem papel adicionado        | 25,2   |
| Experimento 1 - 10 mg de papel CaA em frasco 'act' | 6,7    |
| Experimento 1 - 30 mg de papel CaA em frasco 'act' | 4,2    |
| Experimento 1 - 5 mg de papel CaA em frasco 'act'  | 10,2   |
| Experimento Nativo 2 - sem papel adicionado        | 34,5   |
| Experimento 2 - 30 mg de papel CaA em frasco 'act' | 3,6    |
| Experimento 2 - 5 mg de papel CaA em frasco 'act'  | 6,5    |
| Experimento 2 - 10 mg de papel CaA em frasco 'act' | 5,5    |

Os materiais hemostáticos inorgânicos, que podem ser usados, incluem o seguinte: Um vidro bioativo mesoporoso com uma composição de silicato de cálcio, que é preparada conforme a seguir:

10                    Mistura A - 15 mg de tetraetilortossilicato, 5,0 g de tetrahidrato de nitrato de cálcio, 20,1 g de etanol, 7,5 g de água desionizada, e 2,5 g de HCl 1 M.

                    Mistura B - Uma solução de copolímero tribloco foi preparada por dissolução de 20,02 g de copolímero tribloco Pluronic P123 (BASF) em 80,12 g de etanol.

15

Mistura C - 45 ml da Mistura B são adicionados à

Mistura A e agitados por agitação magnética durante dois minutos. A mistura é, então, aquecida em um cadinho aberto de porcelana a 60° C durante 16 horas, sendo a, seguir, colocada em um forno e aquecida a 3° C por minuto até 550°  
5 C, mantida a 550° C durante 4 horas e, a seguir, refrigerada a 100° C. O material é, então, removido do forno e refrigerado à temperatura ambiente.

Diafil 460 é uma composição de ~30 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com alta área superficial, que é fornecida pela  
10 World Minerals Inc., com sede em Santa Barbara, Califórnia, EUA.

Um vidro sol-gel de silicato de Ca pode ser sintetizado, pela adição de 46,8 ml de tetraetilortossilicato, 21,43 g de tetrahidrato de nitrato de cálcio, 45  
15 ml de água desionizada, e 7,6 ml de ácido nítrico 2 M em um frasco de politetrafluoroetileno. A mistura é, então, sacudida brevemente com as mãos e, a seguir, fechada e aquecida a 60 °C em uma estufa de convecção durante 50 horas, a seguir, resfriada a 25 °C, a 0,1 °C por minuto. A  
20 tampa e, então, removida do frasco, e o frasco retornado à estufa e aquecido de 60 °C a 180 °C, a 0,1 °C por minuto, a seguir mantido a 180 °C durante 12 horas, seguido por resfriamento a 25 °C, a 2,5 °C por minuto. O gel seco é, então, colocado em um prato de porcelana e aquecido em uma  
25 estufa a 105 °C, a 0,9 °C por minuto, a seguir a 160 °C, a 0,2 °C por minuto, a seguir a 500 °C, a 0,5 °C por minuto,

a seguir a 700 °C, a 0,1 °C por minuto. O forno é, então, mantido a 700 °C durante 1 hora, a seguir, resfriado de volta a 25 °C, a 10 °C por minuto. O material aquecido é guardado em um dessecador.

5 Celite 209 é uma composição de 10-20 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com área superficial média, que é fornecida pela World Minerals Inc., com sede em Santa Barbara, Califórnia, EUA.

10 Celite 270 é uma composição de 4-6 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com baixa área superficial, também fornecida pela World Minerals Inc.

Polifosfato de cálcio em vidro pode ser preparado por aquecimento de 64 g de monohidrato de fosfato de cálcio monobásico a 10 °C por minuto, a 500 °C, e mantido a 500 °C  
15 por 15 horas. O material é, então, aquecido de 500 °C a 1100 °C, a 10 °C por minuto, e então mantido a 1100 °C por 1 hora. O vidro de polifosfato derretido é, então, derramado diretamente em 1 litro de água desionizada. A substância vítrea resultante é, então, seca a 110 °C  
20 durante 1 hora e moída em um moinho vibratório de coríndon num pó fino.

Siltex 18 — um tecido de fibra de vidro com sílica a 97% — SILTEX é uma família de tecido têxtil de alto desempenho, que é composta de fibras de sílica amorfas, de  
25 alta pureza e alta resistência, tecida em um tecido

resistente e flexível, projetada para uso, onde existam condições de alta temperatura.

Vidro de Zr-Si calcinado, que contém fibras de vidro resistentes a álcalis (AR), fornecido pelo St. Gobain  
5 Group, Courbevoie, França.

Hi-Sil 250 - uma sílica precipitada (sílica gel) fornecida pela PPG Industries, Pittsburgh, Pennsylvania.

Areia de quartzo, que é tipicamente formada por 99% de sílica.

10 Os artigos hemostáticos da presente invenção oferecem um significativo efeito hemostático, enquanto que minimizando quaisquer problemas envolvidos através de contato com o ferimento. Embora os artigos hemostáticos tenham um significativo carregamento de materiais  
15 inorgânicos, o ferimento não fica mais diretamente exposto aos adsorventes ou aos materiais inorgânicos, como quando eles são diretamente aplicados no ferimento, permitindo assim o uso desse produto para tratamento de menor hemorragia, apesar de persistente, bem como de ferimentos  
20 com risco à vida. Além disso, a incorporação dos adsorventes e materiais inorgânicos a um formato de folha não-tecida pode permitir o uso do produto, para estancar com eficiência a hemorragia durante procedimentos cirúrgicos e, assim, permitir que o cirurgião se concentre  
25 na cirurgia, ao invés de dedicar um tempo significativo ao controle da hemorragia.

Em aditamento às folhas não-tecidas, outras formas de materiais são consideradas dentro do escopo da invenção, incluindo películas, onde uma mistura de adsorventes ou materiais inorgânicos é combinada com um polímero, para  
5 formar uma película, que pode ser aplicada a um ferimento para fins hemostáticos. Uma variedade de materiais inorgânicos pode ser usada, que oferece uma combinação desejada de efeito hemostático, reduzido calor de adsorção e biocompatibilidade.

- REIVINDICAÇÕES -

1. ARTIGO HEMOSTÁTICO, CARACTERIZADO pelo fato de compreender um veículo poroso e um adsorvente ou uma composição de material inorgânico.

5           2.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do veículo poroso ser selecionado dentre o grupo constituído de artigos de fibras tecidas, artigos de fibras não-tecidas, forros, esponjas e suas misturas.

10           3.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 2, CARACTERIZADO pelo fato do veículo poroso ser um artigo de fibras tecida, e da fibra ser selecionada dentre o grupo constituído de aramidas, acrílicos, celulose, poliéster, fibras de celulose quimicamente  
15 modificadas e suas misturas.

          4.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do dito adsorvente ser uma peneira molecular de zeólito ou uma peneira molecular de não-zeólito, e dos ditos materiais inorgânicos  
20 ser selecionada dentre o grupo constituído de terra diatomácea, fibras ou pós de vidro, sílica precipitada ou pirogenada, caulim e argilas montmorilonita, e permutitas substituídas por Ca.

          5.       Artigo hemostático, de acordo com a  
25 reivindicação 4, CARACTERIZADO pelo fato da peneira

molecular ser selecionada dentre o grupo constituído de zeólito X, Y, A, beta e suas misturas.

6. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda  
5 compreender íons de cálcio.

7. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda compreender materiais bioativos de enchimento, para liberar íons de cálcio e prata, ou suas misturas.

10 8. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do dito artigo hemostático estar em uma configuração, que é selecionada dentre o grupo constituído de bandagem, sutura, compressa, gaze, gel, espuma, tela, filme, fita, ou adesivo.

15 9. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda compreender um agente selecionado dentre o grupo constituído de analgésicos, esteróides, anti-histamínicos, anestésicos, bactericidas, desinfetantes, fungicidas,  
20 vasoconstritores, hemostáticos, drogas quimioterapêuticas, antibióticos, queratolíticos, agentes cauterizantes, drogas antivirais, fatores de crescimento epidérmico, fatores de crescimento fibroblástico, fatores de crescimento transformador, glicoproteínas, fibrinogênio, fibrina,  
25 umectantes, preservativos, linfocinas, citocinas, materiais

controladores de odores, vitaminas, e fatores de coagulação.

10. MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO, CARACTERIZADO pelo fato de compreender a  
5 colocação do artigo hemostático de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, sobre o dito ferimento.

## - RESUMO -

## ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO

A presente invenção utiliza uma combinação de  
5 veículo poroso e um adsorvente, tal como uma peneira  
molecular ou um material inorgânico selecionado dentre o  
grupo constituído de terra diatomácea, fibras ou pós de  
vidro, sílica precipitada ou pirogenada, caulim e argilas  
montmorilonita, e permutitas substituídas por Ca, para  
10 produzir um dispositivo hemostático mais eficaz para tratar  
ferimentos em animais mamíferos. Esses dispositivos  
hemostáticos propiciam uma menor elevação de calor para a  
pele, em comparação com aplicação direta de zeólitos na  
pele.

## ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO.

### Antecedentes da Invenção

Essa invenção se refere, de um modo geral, ao uso  
5 de materiais inorgânicos e adsorventes para cessar a  
hemorragia. De modo particular, essa invenção se refere a  
materiais inorgânicos e adsorventes incorporados a meios  
adsorventes, tais como materiais ou películas não-tecidas,  
onde uma quantidade suficiente desses adsorventes está  
10 presente para cessar a perda de sangue, enquanto que  
minimizando a temperatura elevada resultante da adsorção de  
água pelos adsorventes.

Ferimentos são, em geral, classificados como agudos  
ou crônicos, de acordo com suas tendências de cura.  
15 Ferimentos agudos, provenientes de trauma ou cirurgia,  
incluem ferimentos, tais como regiões feridas com  
hemorragia ativa, p. ex., ferimentos que possuem sangue  
não-coagulado, detectável. O controle rápido da hemorragia  
tópica em regiões de ferimento com hemorragia ativa é de  
20 importância crítica no controle de ferimentos,  
especialmente para o controle de trauma, p. ex., em  
decorrência de cirurgia ou exercícios militares.

Métodos convencionais, como pressão manual,  
cauterização, ou suturas podem ser demorados, e nem sempre  
25 são eficazes no controle da hemorragia. Tratamento de

trauma tem recebido grande atenção, recentemente, conforme tropas dos Estados Unidos se deparam, em bases diárias, com situações de combate que resultam em ferimentos acompanhados por considerável perda de sangue. Em muitos casos, o indivíduo pode ser sido capaz de sobreviver à lesão inicial, somente vindo a falecer devido a perda de sangue. Devido à função central da hemóstase no tratamento de traumas, uma grande parcela de atenção tem sido dedicada ao desenvolvimento de produtos, que possam induzir rapidamente a coagulação, cessar a hemorragia, formar uma ligação fechada na superfície do ferimento, facilitar a formação de crosta, e ser compatível com o tecido original. Atualmente, existem diversas categorias de produtos sendo usados, que podem ser diferenciadas por seu mecanismo de ação. A primeira categoria inclui materiais, que aceleram o processo de coagulação, pela absorção de água do sangue. Os produtos nessa categoria incluem gaze básica de algodão. Também dentro dessa categoria estão produtos da divisão Ethicon da Johnson & Johnson, que vende sua linha de produtos de celulose regenerada Surgicel™ em vários formatos. Existem outros produtos do tipo celulósico no mercado. A segunda categoria de produtos visa aumentar a coagulação pela adição de recursos, que podem elevar a atividade enzimática da coagulação. Tais produtos podem incluir componentes, como trombina, fibrinogênio, galato de propila, sulfato de alumínio, ácido  $\epsilon$ -aminocapróico e

glucosamina inteiramente acetilada. Outros agentes hemostáticos possuem dificuldade de adesão a tecido úmido, e carecem de uma estrutura, sobre a qual um coágulo possa aderir. O produto QuikClot™ baseado em zeólito da Z-Medica  
5 foi comprovado ser eficaz para cessar hemorragia, mas pode fazer com que o paciente fique exposto a excesso de calor, e o uso da forma em pó desse produto necessita que o produto seja removido por lavagem do ferimento após a coagulação ser concluída.

10 Cada um desses produtos da técnica anterior é deficiente em pelo menos um aspecto. Produtos, que funcionam exclusivamente por meio de absorção de água do sangue, tendem a não ser particularmente seletivos em concentrar os constituintes sangüíneos usados na  
15 coagulação, tais como plaquetas, eritrócitos e plasmas e, assim, não são tão eficazes, quanto outros produtos para aumentar a coagulação. A segunda categoria de produtos aumenta a coagulação, pela adição de componentes, tais como trombina, fibrinogênio, galato de propila, sulfato de  
20 alumínio, ácido  $\epsilon$ -aminocapróico e glucosamina inteiramente acetilada, que eleva a atividade enzimática da coagulação. Embora esses produtos possam ser muito eficazes no estancamento da hemorragia, eles podem ser também bastante caros, possuem limitações de vida útil e, em alguns casos,  
25 quando os componentes forem derivados de animais ou seres humanos, podem oferecer um mecanismo para transferência

patogênica ou reação alérgica. Na terceira categoria de produtos, o produto HemCon sofre dos efeitos colaterais alergênicos em potencial, curta vida útil e alto custo. O produto QuikClot da Z-Medica sofre de problemas com alto calor de adsorção, que pode causar considerável desconforto aos usuários e limitar sua utilidade em partes do corpo sensíveis ao calor. O produto, embora bastante seletivo para adsorver água do sangue, não é o produto ideal para concentrar aqueles constituintes sangüíneos que elevam a coagulação, visto que o produto é literalmente derramado sobre o ferimento e deve ser então cuidadosamente removido por meio de lavagem da lesão.

Um material hemostático, que seja biocompatível, forneça elevada hemóstase, e possa ser fabricado em uma variedade de formatos adequados para uso no controle da hemorragia de uma variedade de ferimentos, é ainda procurado. Esse tipo de material hemostático é procurado para aplicações cirúrgicas, bem como no tratamento de campo de lesões traumáticas. Na cirurgia vascular, devido ao envolvimento dos vasos sangüíneos, a hemorragia é particularmente problemática. Na cirurgia cardíaca, as múltiplas regiões de canulação e anastomoses vasculares, complicadas por coagulopatia induzida por derivação extracorpórea, podem resultar em hemorragia, que somente pode ser controlada por hemostátos tópicos. A hemóstase rápida e eficiente durante a cirurgia espinhal, onde

controle de hemorragia óssea, epidural, e/ou subdural, ou hemorragia do cordão espinhal, não é submisso a suturas ou cauterização, pode minimizar o potencial de lesões às raízes dos nervos e reduzir o tempo de procedimento. Na  
5 cirurgia do fígado, por exemplo, procedimentos para transplante de fígado através de doador vivo ou remoção de tumores cancerígenos, existe um risco substancial de hemorragia contínua. Um material hemostático eficaz pode elevar de forma significativa a recuperação do paciente  
10 utilizando tais procedimentos. Mesmo naquelas situações em que a hemorragia não é excessiva, um material hemostático eficaz pode ser desejável, por exemplo, em procedimentos dentários, tais como extrações de dente e outra cirurgia oral, bem como no tratamento de abrasões, queimaduras e  
15 semelhantes.

Permanece a necessidade de um produto hemostático eficaz, que possa ser ministrado de uma forma fácil de usar. Antes da presente invenção, artigos ou veículos porosos, p. ex., artigos fibrosos não-tecidos contendo  
20 peneiras moleculares e óxidos hidrofílicos.

No tratamento de certas condições e durante algumas cirurgias, a fim de evitar a coagulação do sangue de um paciente, anticoagulantes são normalmente ministrados; o mais comum deles é a heparina. A heparina pode ser  
25 ministrada em altas concentrações durante períodos de circulação extracorpórea durante cirurgias, tal como

cirurgia de coração aberto. Durante esses procedimentos, o Tempo de Coagulação Ativado (ACT) e outras análises de coagulação baseadas em ponto terminal são freqüentemente usados para monitorar esses altos níveis de heparina e  
5 outros parâmetros de coagulação.

Em 1966, o Dr. Paul Hattersley, um médico da Califórnia, destacou o projeto e o uso de um teste de coagulação de sangue puro integral utilizando uma partícula para ativação de contato. Isso era para facilitar a rápida  
10 conclusão do teste em um intervalo de tempo clinicamente significativo. O teste de Hattersley descrito incluía a colocação de 1 ml ou mais de sangue em um tubo preenchido com 12 mg de ativador (terra diatomácea, Celite®). Esse tubo era preaquecido à temperatura do corpo (37 °C) antes  
15 da ministração da amostra sangüínea do paciente. Um cronômetro era disparado, quando o sangue entrava pela primeira vez no tubo de teste. O tubo era cheio, e invertido por algumas vezes para acomodar a mistura. O tubo era, então, colocado em um banho de água a 37° C. Após 1  
20 minuto e a cada 5 minutos subseqüentes, o tubo era removido do banho de água e inclinado, a fim de que o sangue se espalhasse ao longo de toda a extensão do tubo. O cronometro era parado nos primeiros sinais inequívocos de um coágulo. Foram feitas modificações no teste ACT, que  
25 determina a capacidade de coagulação do sangue integral ao longo de anos, incluindo instrumentação atualizada. Uma

variedade de ativadores é usada no teste, incluindo terra diatomácea, caulim, contas de vidro e sílica coloidal. Um teste similar conhecido como APTT (procedimento de tempo de tromboplastina parcial ativada) é usado para testar a  
5 capacidade de coagulação do plasma sanguíneo. Embora o teste ACT tenha sido inicialmente desenvolvido há 40 anos atrás, apenas recentemente foi verificado pelo mesmo grupo de pesquisas, como tendo a presente invenção e descrito em um pedido de patente depositado no mesmo dia que esse  
10 pedido, que os tipos de ativadores, que são usados para testar a coagulação de sangue no laboratório, são bastante eficazes na coagulação de sangue de ferimentos em seres humanos e animais.

Permanece a necessidade de um produto hemostático  
15 eficaz, que possa ser ministrado e uma forma fácil de usar. Antes da presente invenção, artigos ou veículos porosos, p. ex., artigos fibrosos não-tecidos contendo materiais inorgânicos, não foram usados como dispositivos hemostáticos. Tais artigos hemostáticos compreendendo as  
20 peneiras moleculares ou materiais inorgânicos foram agora verificados propiciarem facilidade de aplicação, hemóstase eficaz, e redução da exposição do paciente a altos aumentos de temperatura devido aos altos calores de adsorção. Esses produtos são também úteis em aplicações cirúrgicas, que não  
25 eram disponíveis usando-se um produto de óxido hidrofílico ou de peneira molecular em pó.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Através do uso de um artigo hemostático compreendendo um adsorvente ou material inorgânico, que fornece propriedades hemostáticas e um veículo poroso, onde  
5 o veículo pode ser uma fibra tecida ou não-tecida, uma folha, ou uma película moldada, a invenção soluciona virtualmente todas as desvantagens dos produtos acima descritos. A incorporação do ingrediente ativo a um veículo poroso soluciona os problemas experimentados com produtos  
10 contendo zeólito, tal como QuikClot™ da Z-Medica. O calor da adsorção pode ser rapidamente removido do local de uso do artigo hemostático e, em decorrência disto, o usuário não deve experimentar virtualmente nenhum desconforto, como resultado do aumento da temperatura devido ao calor de  
15 adsorção. O ingrediente ativo é inteiramente contido no veículo poroso, permitindo uma limpeza mínima para remover o produto do ferimento.

Quando o veículo poroso for uma folha (e adsorvente), que inclui uma fibra fibrilada de alta área  
20 superficial e um material que é altamente seletivo à água, pode resultar em concentração mais eficaz de constituintes sangüíneos, que elevam ainda mais a coagulação além daquela observada para outros produtos. O adsorvente contendo folha porosa, que se amolda às superfícies irregulares, pode ser  
25 também prontamente usado em ferimentos e lesões de difícil acesso. Outras características desejáveis em uma compressa

de ferimento, tal como atividade biocida, podem ser incorporadas diretamente à folha, ou a uma compressa que inclua tal folha.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 Hemóstase é a captura de hemorragia, quer por vasoconstricção normal, por uma obstrução anormal, por coagulação ou meios cirúrgicos. Hemóstase por coagulação (que é o objeto dos produtos da presente invenção) é dependente de uma complexa inteiração da coagulação de  
10 plasma e proteínas fibrinolíticas, plaquetas, e a vasculação sangüínea. A presente invenção apresenta composições e materiais, que reagem com o sistema hemostático, para tratar ou prevenir hemorragia. De modo particular, as composições e materiais das modalidades  
15 preferidas resultam na coagulação de sangue.

A ministração eficaz de agentes hemostáticos a ferimentos é particularmente desejável no tratamento de lesões caracterizadas por hemorragia arterial ou venosa, bem como em procedimentos cirúrgicos, onde o controle da  
20 hemorragia pode se tornar problemático, p. ex., grandes áreas superficiais, alta hemorragia arterial ou venosa, ferimentos com exsudação, e em laceração ou ressecção de órgãos. As composições e materiais das modalidades preferidas podem possuir um número de vantagens na  
25 aplicação de agentes hemostáticos a ferimentos, incluindo mas, não limitado a, facilidade de aplicação e remoção,

potencial de bioadsorção, capacidade de sutura, antigenicidade e reatividade a tecidos.

Dependendo da natureza do ferimento e do método de tratamento empregado, os dispositivos da presente invenção

5 podem empregar diferentes formatos. Por exemplo, um chumaço, p. ex., em formato de bola de algodão, velo ou esponja, pode ser preferível para controlar a hemorragia ativa de artérias ou veias, ou para hemorragia interna durante procedimentos laparoscópicos. Em neurocirurgia,

10 onde ferimentos com exsudação no cérebro são normalmente encontrados, uma forma de folha do artigo hemostático pode ser preferida. Também da mesma forma, em cirurgia oncológica, especialmente do fígado, pode ser preferido empregar um formato de esponja ou de folha do artigo

15 hemostático, que é colocado no, ou sobre, o leito do tumor para controlar exsudação. Em aplicações dermatológicas, um formato de folha pode ser preferido. No fechamento de punções em um vaso sangüíneo, uma forma de chumaço é geralmente preferida. Um formato de sutura, tal como uma

20 microssutura ou uma macrossutura, pode ser preferido em certas aplicações. Apesar das diferenças nas características de aplicação e manipulação dos diferentes formatos, os dispositivos são eficazes na distribuição de agentes hemostáticos a uma região afetada e para iniciar

25 rapidamente a formação de tampão hemostático através da

adesão de plaquetas, ativação de plaquetas, e coagulação sangüínea.

Os materiais, que podem ser usados como veículos porosos para o adsorvente ou material hemostático inorgânico, são quaisquer artigos que possam sustentar uma quantidade eficaz de adsorvente, e possam ser aplicados no ferimento particular sendo tratado. O veículo poroso pode ser composto de materiais naturais ou sintéticos, e pode ser constituído de artigos fibrosos tecidos ou não-tecidos, espumas de células abertas etc. Material inorgânico ou adsorvente contendo artigos não-tecidos pode ser preparado por tecido, papel, tipo de extrusão e uma combinação de processos. O produto pode ser preparado, usando uma variedade de fibras, incluindo celulose, aramida, acrílico, poliolefina, incluindo polipropileno e polietileno fibrilado, e polietileno Spectra™ (um produto da Honeywell), fibras de celulose quimicamente modificadas, tais como liocel, raion, e outros polímeros naturais/sintéticos incluindo Zylon™ (Zylon é também chamado de PBO, de acordo com sua estrutura química, poli(p-fenileno-2,6-benzobisoxazola)). Fibras de Zylon usadas na presente invenção foram fibriladas pela Engineered Fibers Technology of Connecticut, e vendidas pela Toyobo Chemical of Japan. Outra fibra útil para a presente invenção é feita de Vectran®, uma fibra polimérica de cristal líquido (LCP) que oferece um equilíbrio de propriedades não correspondidas

por outras fibras de alto desempenho. Liocel é feito por dissolução direta de celulose bruta em um solvente de óxido de amina. A solução é filtrada, extrudada em um banho aquoso de óxido de amina diluída, e coagulada em forma de  
5 fibra. Vários ligantes podem se também usados na preparação das folhas, alguns deles podendo ter grupos funcionais que podem auxiliar na liberação de agentes elevadores da coagulação.

Os adsorventes ou materiais inorgânicos, que podem  
10 ser usados para formar o artigo hemostático, são aqueles eficazes na coagulação sangüínea. Exemplos não limitadores desses adsorventes são peneiras moleculares zeolíticas ou não-zeolíticas. Os materiais inorgânicos podem incluir terra diatomácea fibras ou pós de vidro, sílica precipitada  
15 ou pirogenada, caulim, e argilas montmorilonita. Zeólitos são composições de aluminossilicato cristalino, que são microporosas e que possuem uma estrutura óxida tridimensional formada de cantos compartilhando tetraedros de  $\text{AlO}_2$  e  $\text{SiO}_2$ . Ambos os zeólitos naturais e sintéticos  
20 podem ser usados. Exemplos não limitadores de zeólitos, que podem ser usados, são a família de zeólitos do tipo estrutural X, Y, A, beta etc. Incluídos nesses zeólitos estão os zeólitos sintetizados e aqueles que foram substituídos por Ca com outros cátions, p. ex. Ca. Peneiras  
25 moleculares de não-zeólitos são aquelas que não contêm tetraedros e  $\text{Al}_2\text{O}_3$  e  $\text{SiO}_2$  como constituintes de estrutura

essencial, mas que exibem as características de adsorção e/ou de troca iônica dos zeólitos.

Em algumas modalidades da presente invenção, os adsorventes selecionados possuem menor calor de adsorção do que outros adsorventes, que podem ser eficazes, mas resultam em maior calor de adsorção em uso. Os adsorventes ou materiais inorgânicos podem ser carregados no interior de folhas através de uma ampla gama de concentrações, variando de 1% em peso a mais de 95% em peso. O tamanho das fibras e adsorventes ou materiais inorgânicos usado para preparar as folhas pode ser variado ao longo de uma ampla faixa, iniciando com materiais em nanoescala para formar contas ou extrudado moído. Para obter um produto ativo e funcional, a folha pode precisar ser ativada a quente para expulsar umidade residual. O produto é então fechado em um recipiente lacrado até ser necessário para uso. A folha contendo adsorvente ou material inorgânico pode ser, então, aplicada diretamente no local lesionado, onde seus benefícios em acelerar a coagulação são alcançados.

De preferência, as fibras empregadas na presente invenção são fibriladas para elevar a área superficial e a capacidade de reter maiores cargas de adsorventes ou materiais inorgânicos e outros aditivos, quando for determinado, que é desejável obter a funcionalidade desejada. Polímeros termoplásticos formadores de fibrila adequados podem incluir polímeros e copolímeros de cloreto

de vinila, acetato de vinila, acrilonitrila, estireno, butadieno, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, e polímeros de condensação, por exemplo, poliamida e poliésteres, p. ex., de glicóis e ácidos dicarboxílicos aromáticos. Misturas de materiais de polímeros termoplásticos formadores de fibras podem ser também usadas. Dissoluções a quente adequadas podem incluir, mas não são limitadas a, dissoluções a quente de EVA (acetato de vinil etileno) (p. ex., copolímeros de EVA), dissoluções a quente de poliolefinas, dissoluções a quente de poliamidas, dissoluções a quente sensíveis à pressão, copolímeros de estireno- isopreno- estireno (SIS), copolímeros de estireno- butadieno- estireno (SBS), copolímeros de acrilato de etil etileno (EEA), dissoluções a quente reativas a poliuretano (PUR), e semelhantes. Compostos de dissoluções a quente de poli(alquiloxazolina) podem ser usados.c

Um único substrato hemostático ou uma combinação de substrato hemostático compreendendo o veículo poroso da presente invenção pode ser empregado. Diferentes formas de substrato podem ser preferidas, por exemplo, chumaço, velo, tecido ou folha, esponja, sutura, ou pó. Nesse relatório descritivo, o termo "velo" é usado como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui qualquer material fibroso tratado para ser flexível, maleável ou semelhante. Um velo pode ser fornecido, sem limitação, em

um formato não-tecido ou em forma de chumaço, esfera ou folha. Deve ficar claro que o velo fibroso pode ser tratado ou revestido de qualquer maneira adequada para elevar suas propriedades hemostáticas. O termo "chumaço" é também usado

5 como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui qualquer material fibroso disposto dentro de um tampão ou esfera macia. Um chumaço pode ser confeccionado, usando-se um velo. O termo "esponja" é também usado como um termo amplo, de acordo com seu significado comum, e inclui

10 um material configurado para absorver fluidos, tal como sangue. Uma esponja pode ser confeccionada, usando-se, sem limitação, um velo, chumaço, fibra, tecido ou semelhante em separado ou em combinação com outro material. Uma mistura homogênea de diferentes materiais formadores de substrato

15 pode ser empregada, ou substratos compostos podem ser preparados através de dois ou mais substratos distintos formados. Em certas modalidades, pode ser desejável adicionar um agente hemostático auxiliar aos agentes hemostáticos adsorventes ou de material inorgânico, usados

20 na presente invenção. Qualquer agente hemostático apropriado pode ser depositado sobre os substratos das modalidades preferidas. Dentre os agentes hemostáticos auxiliares, que podem ser usados, estão microesferas de polissacarídeo microporosas e bioabsorvíveis, concentrados

25 com fator de coagulação, Fator VIIa recombinante (NOVOSEVEN®); concentrado FVIII de alfanato; concentrado

FVIII de bioclato; concentrado FVIII de monoclato-P; FVIII de hemato P; concentrado com fator de Willebrand; concentrado FVIII de helixato; concentrado FVIII de hemofil-M; concentrado FVIII de humato-P; hiato-C®; 5 concentrado FVIII de porcina; concentrado FVIII de coato HP; concentrado FVIII de cogenato; concentrado FVIII recombinado; concentrado FIX de mononina; e concentrado FXIII de fibrogamina P. Tais agentes hemostáticos podem ser aplicados ao substrato de qualquer forma adequada (pó, 10 líquido, na forma pura, em um excipiente adequado, em um suporte adequado, ou semelhante).

Um único agente hemostático ou combinação de agentes hemostáticos podem ser empregados. Níveis de carregamento preferidos para o agente hemostático no 15 substrato podem variar, dependendo da natureza do substrato e do agente hemostático, do formato do substrato, e da natureza do ferimento a ser tratado.

Tecidos hemostáticos podem ser preparados através de fibras, de acordo com o método acima descrito para 20 preparação de chumaços hemostáticos. Em geral, é preferível que um lado do tecido possua uma superfície lisa, e o outro lado do tecido possua uma superfície áspera. Porém, em certas modalidades, um tecido tendo dois lados ásperos pode ser preferido, tal como, por exemplo, para uso com relação 25 a um ferimento irregular, ou um ferimento profundo, tal como uma lesão potencialmente letal na virilha. Em

modalidades preferidas, a superfície áspera é exposta ao ferimento, a fim de maximizar o contato das fibras com o ferimento, resultando em um elevado efeito hemostático e superior aderência ao ferimento, bem como contato dos adsorventes com o sangue escoando através do ferimento. Na preparação de um tecido hemostático compreendendo fibras carregadas com adsorventes ou materiais inorgânicos, é geralmente preferido que o tecido resultante contenha de 1 a 95% em peso de adsorventes ou materiais inorgânicos, mais preferivelmente de 5% em peso a 90% em peso de adsorventes ou materiais inorgânicos e, mais preferivelmente ainda, de 50% em peso a 80% em peso. Em certas modalidades, contudo, maiores ou menores níveis de adsorventes podem ser preferidos. Se um agente hemostático adicional for empregado, ou outros componentes tiverem que ser adicionados às fibras ou a outro substrato, diferentes níveis de carregamento podem ser preferidos.

O tecido hemostático pode ser fornecido na forma de uma folha de um tamanho pré-selecionado. De modo alternativo, uma folha maior de tecido hemostático pode ser cortada, aparada ou dobrada, para propiciar um tamanho e formato apropriados para o ferimento. De modo alternativo, folhas aparadas podem ser empilhadas em laminados ou camadas múltiplas. Embora o tecido hemostático seja biocompatível em aplicações cutâneas ou tópicas, ele pode ser removido do ferimento após um nível satisfatório de

hemóstase ser atingido, ou ele pode ser deixado no lugar até que o ferimento sare. Tecido hemostático pode ser útil como pele artificial, e/ou pode propiciar propriedades antibióticas. Uma esponja hemostática pode ser preparada, 5 de acordo com métodos conhecidos na arte para preparar uma esponja porosa a partir de material polimérico biocompatível ou bioabsorvível. Tais métodos envolvem tipicamente a preparação de uma solução do material polimérico, agentes reticulados, e agentes espumantes. A 10 esponja pode ser carregada com um agente hemostático adsorvente durante a formação da esponja.

Embora seja em geral preferido aplicar o material hemostático (por exemplo, um tecido, esponja, chumaço, ou pó hemostático, preparado conforme acima descrito) 15 diretamente no ferimento, e embora o material hemostático exiba adesão satisfatória em muitos tipos de ferimentos, em certas modalidades pode ser preferido incorporar o material hemostático dentro de uma compressa de ferimento incluindo outros componentes.

20 Para garantir que o material hemostático permaneça afixado ao ferimento, um adesivo adequado pode ser empregado, por exemplo, ao longo das bordas de um dos lados do tecido, esponja ou chumaço hemostático. Embora qualquer adesivo adequado para formar uma união com a pele possa ser 25 usado, é em geral preferido usar um adesivo sensível à pressão. Adesivos sensíveis à pressão são, em geral,

definidos como adesivos que aderem a um substrato, quando uma leve pressão é aplicada, mas que não deixam nenhum resíduo, quando removidos. Adesivos sensíveis à pressão incluem, mas não são limitados a, adesivos de solvente em  
5 solução, adesivos dissolvidos a quente, adesivos de emulsão aquosa, adesivos calandrados, e adesivos curáveis por radiação. Adesivos de solução são preferidos para a maioria do uso, devido à sua facilidade de aplicação e versatilidade. Adesivos dissolvidos a quente são  
10 tipicamente baseados em copolímeros de bloco untados com resina. Adesivos de emulsão aquosa incluem aqueles preparados, usando-se copolímeros de acrílicos, copolímeros de estireno butadieno, e látex de borracha natural. Adesivos curáveis por radiação consistem tipicamente de  
15 monômeros e oligômeros de acrílico, que curam para formar um adesivo sensível à pressão por exposição à luz ultravioleta.

Os elastômeros normalmente usados em adesivos sensíveis à pressão incluem borrachas naturais, látex de  
20 estireno - butadieno, poliisobutileno, borrachas de butila, acrílicos e silicones. Em modalidades preferidas, são usados adesivos sensíveis à pressão baseados em silicone ou polímero de acrílico. Polímeros de acrílico geralmente possuem um baixo nível de alergenicidade, são removíveis de  
25 maneira limpa da pele, possuem um baixo odor, e exibem baixas taxas de irritação mecânica e química. Adesivos

sensíveis à pressão com silicone de qualidade medicinal são preferidos, por causa de sua biocompatibilidade.

Dentre os fatores, que influenciam na adequação para um adesivo sensível à pressão para uso em compressas de ferimento das modalidades preferidas, está a ausência de componentes irritadores de pele, resistência coesiva suficiente, a fim de que o adesivo possa ser removido de maneira limpa da pele, capacidade para acomodar o movimento da pele sem excessiva irritação mecânica à pele, e boa resistência a fluidos corpóreos. Em modalidades preferidas, o adesivo sensível à pressão compreende um acrilato de butila. Embora adesivos sensíveis à pressão de acrilato de butila sejam geralmente preferidos para muitas aplicações, qualquer adesivo sensível à pressão adequado para adesão da pele pode ser usado. Tais adesivos sensíveis à pressão são bastante conhecidos na técnica.

Conforme acima discutido, os materiais hemostáticos das modalidades preferidas geralmente exibem boa aderência aos ferimentos, de modo que um adesivo, por exemplo, um adesivo sensível à pressão, não é necessário. Porém, para facilidade de uso e para garantir que o material hemostático permaneça em uma posição fixa após aplicação no ferimento, pode ser preferível empregar um adesivo sensível à pressão.

Embora os tecidos hemostáticos e outros materiais hemostáticos das modalidades preferidas exibam, em geral,

boa resistência mecânica e proteção ao ferimento, em certas modalidades pode ser preferido empregar um forro ou outro material em um dos lados do material hemostático. Por exemplo, um composto incluindo duas ou mais camadas pode  
5 ser empregado, onde uma das camadas é o material hemostático e a outra camada é, por exemplo, uma camada elastomérica, gaze, película permeável a vapor, película à prova de água, um tecido tecido ou não-tecido, uma rede ou semelhante. As camadas podem ser, então, unidas usando-se  
10 qualquer método adequado, p. ex., adesivos, tais como adesivos sensíveis à pressão, adesivos dissolvidos à quente, adesivos curáveis, e aplicação de calor ou pressão, tal como em laminação, fixação física através do uso de costura, pinos, outros prendedores ou semelhantes.

15 Pode ser obtida a vantagem das características de carga superficial das fibras e materiais de enchimento por troca iônica com íons funcionais adicionais, tal como  $\text{Ca}^{++}$ , para auxiliar na coagulação. A adição de polieletrólitos aniônicos pode também adicionar capacidade de troca iônica.  
20 A composição fibrosa e seu grau de fibrilação podem ser também variados para elevar e utilizar a coagulação. Materiais de enchimento bioativos adicionais, tais como vidros ativos que liberem íons de Ca, Ag, podem ser também incorporados às folhas.

25 Uma das modalidades mais eficazes da presente invenção envolve a incorporação de pó 5A e fibra

microfibrilada de aramida a uma folha não-tecida preparada usando-se a técnica do processo de fabricação de papel. A carga de zeólito da folha se situa na faixa de 65 a 75% em peso. A folha é ativada em temperatura sob uma atmosfera de nitrogênio e, a seguir, armazenada em um recipiente lacrado a prova de ar. A folha é então removida do recipiente e aplicada diretamente no ferimento para acessar a hemorragia. Após a hemorragia ter sido cessada e o paciente estabilizado, o ferimento pode ser limpo.

10           Acredita-se que os dispositivos hemostáticos da invenção não necessitem de um agente hemostático adicional para atuarem com eficiência no controle da hemorragia, incluindo hemorragia de um importante órgão interno. Como resultado, os dispositivos hemostáticos da invenção, que  
15 não contêm um agente hemostático, possuem boa estabilidade térmica e podem ser armazenados durante meses e até por alguns anos sem refrigeração e perda de eficácia. Tais modalidades da invenção são úteis para situações médicas, e são de modo particular úteis para uso emergencial e no  
20 campo, visto que cada uma delas podem ser armazenada em um estado pronto para uso durante um período de tempo prolongado, mesmo na ausência de refrigeração. Tais dispositivos da invenção são também de fabricação e/ou uso mais barato, em comparação com dispositivos hemostáticos  
25 que contêm outro agente hemostático para alcançar um nível comparável de atividade hemostática. Em certas modalidades,

os dispositivos hemostáticos da invenção ainda incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos, tal como um agente que promove a cura do ferimento. Agentes, que promovem cura de ferimento, incluem

5 agentes antiinflamatórios, tais como agentes que inibem migração de leucócitos para dentro da área da lesão cirúrgica; anti-histamínicos, agentes que inibem a formação de radicais livres; e agentes bacteriostáticos ou bactericidas. De um modo geral, uma quantidade

10 terapeuticamente eficaz significa aquela quantidade necessária para retardar o surgimento, inibir a progressão, ou cessar de todo a condição particular sendo tratada. Em geral, uma quantidade terapeuticamente eficaz irá variar com a idade, condição e sexo do paciente, bem como com a

15 natureza e extensão da condição do paciente, todas elas podendo ser determinadas por uma pessoa versada na técnica. A dosagem de agentes terapêuticos contida nos dispositivos hemostáticos da invenção pode ser ajustada para acomodar o paciente e a condição particular sendo tratada. Conforme

20 aqui usada, a frase "agentes que promovem cura de ferimentos" se refere a agentes, cuja ministração promove o processo de cura natural de um ferimento. Agentes, que promovem cura de ferimentos, incluem agentes antiinflamatórios, agentes que inibem formação de radicais

25 livres, e agentes bacteriostáticos ou bactericidas.

Agentes antiinflamatórios são agentes, que inibem ou impedem uma reação imunológica in vivo e incluem: (i) agentes que inibem migração de leucócitos para dentro da área da lesão cirúrgica ("agentes impedidores de migração de leucócitos"), e anti-histaminas. Agentes impedidores de migração de leucócitos representativos incluem sufadiazina de prata, ácido acetilsalicílico, indometacina, e Nafazatrom. Anti-histaminas representativas incluem pirilamina, clorofeniramina, tetrahidrozolina, antazolina e outros antiinflamatórios, tais como cortisona, hidrocortisona, beta-metasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, triancinolona, indometacina, sulindac, seus sais e seu sulfeto correspondente e semelhantes.

Agentes representativos, que inibem a formação de radicais livres, incluem antioxidantes que inibem a formação e/ou ação de produtos óxidos, dismutase superóxida (SOD), catalase, glutathione peroxidase, B-caroteno, ácido ascórbico, transferrina, ferritina, ceruloplasmina, e desferrioxamina  $\alpha$ -tocofenol.

Agentes bacteriostáticos ou bactericidas representativos incluem substâncias antibacterianas, tais como antibióticos de  $\beta$ -lactama, tais como cefoxitina, n-formamidoil tienamicina e outros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas; antibióticos de aminoglicosídeo, tais como gentamicina, canamicina, amicacina, sisomicina e

tobramicina; ácidos nalidíxicos e análogos, tais como norfloxiano e a combinação antimicrobiana de fluoroalanina/ pentizidona; nitrofurazonas, e semelhantes.

Os dispositivos hemostáticos da invenção podem  
5 conter um ou mais agentes terapêuticos, em separado ou em combinação com um ou mais agentes hemostáticos.

De modo opcional, vários aditivos podem ser incorporados aos dispositivos hemostáticos da invenção, sem reduzir substancialmente a atividade hemostática desses  
10 dispositivos. A expressão "veículo farmacêuticamente aceitável", conforme aqui usada, significa um ou mais materiais de enchimento, diluentes ou substâncias encapsulantes sólidas ou líquidas compatíveis, que são adequadas para ministração em um ser humano. O termo  
15 "veículo" significa um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com que o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os componentes das composições farmacêuticas são também capazes de ser co-misturados dentro das folhas tecidas da presente invenção,  
20 e entre si, de maneira que não haja interação que prejudique substancialmente a atividade hemostática desejada.

Aditivos (p. ex., promovedores de retenção) e ligantes conhecidos na técnica da fabricação de papel  
25 especial foram adicionados em conjunto ou em seqüência à massa de peneira molecular para elevar a retenção dos

componentes de peneira molecular dentro da matriz fibrosa, e para elevar a resistência do papel. Tais aditivos incluem amido, alcoóis polivinílicos (PVA), acrílicos, e celulose microcristalina (p. ex., celulose carboximetílica). Os

5 aditivos orgânicos são adicionados em um teor de 5% em peso de fibra mais peneira molecular a 200° C. Esses aditivos podem ser adicionados ao tanque de composição com a fibra refinada e/ou adicionados à caixa superior. O sistema de floculação preferido é uma dupla composição química, que

10 inclui coagulante poli-DADMAC, um polieletrólito catiônico de baixo peso molecular, uma poliacríamida aniônica (a-PAM), um polieletrólito de alto peso molecular.

De acordo com a presente invenção, papel pode ser preparado a partir de polpas de aramida produzidas pela

15 Dupont e Twaron, polpas de acrílico CFF™ produzidas pela Sterling Fiber, polpa LCP Vextran™ produzida pela Celanese e fibrilada pela Engineered Fibers Technology, e polpa de liocel fibrilada pela Engineered Fibers Technology. Amostras de papel podem conter um teor de material

20 inorgânico ou de material de enchimento de peneira molecular, de 75 a 90% em peso.

O papel com a mais alta capacidade de adsorção de água foi o lenço de papel Vectran™, que tinha 90% em peso de zeólito. O papel com mais alto teor de aramida tinha 84%

25 em peso de Y-54. Papéis de liocel com até 84% em peso de

zeólito Y-54 e papéis de acrílico CFF™ com até 78% em peso e zeólito Y-54 foram também preparados.

#### EXEMPLO

A eficiência dos artigos hemostáticos da presente  
5 invenção foi testada, como mostrado no exemplo a seguir do  
zeólito com cálcio substituído. Folhas de papel foram  
preparadas com uma mistura de 4,84 gramas de polpa de  
aramida misturada com volumes de água, intensamente  
misturadas entre si. A seguir, 5,09 gramas do zeólito de  
10 cálcio ZB-100 (UOP LLC, dês Plaines, IL) foi adicionado e  
bem misturado. 0,4526 gramas de DADMAC (cloreto de  
dialildimetilamônio) foi adicionado com posterior  
misturação. A mistura foi diluída em 3,0 litros com água e  
adicionada a uma máquina produtora de papel Techpap. Foi  
15 também adicionada uma solução de Percol E38, que foi  
diluída 100 vezes com 0,325% em peso de sólidos. Uma folha  
de papel foi moldada, enrolada e seca. O papel foi então  
testado quanto a suas capacidades hemostáticas, de acordo  
com o seguinte procedimento.

20 O protocolo a seguir foi usado para testar as  
amostras de sangue.

O aparelho usado era um analisador TEG® da  
Haemoscope Corp. de Morton Grove, Illinois. Esse aparelho  
mede o tempo até a formação inicial de fibrina, a cinética  
25 do coágulo inicial de fibrina para atingir resistência  
máxima e a resistência e estabilidade finais do coágulo de

fibrina e, assim, sua capacidade para fazer o trabalho da hemóstase, a saber, impedir mecanicamente a hemorragia, sem permitir trombose inadequada.

Em amostras não-ativadas:

- 5                   i. Pipetar 360 uL do tubo com tampa vermelha dentro do copo, iniciar o teste TEG.

Em amostradas ativadas:

- i. Em primeiro lugar, obter a amostra de papel contendo zeólito, a ser testada no laboratório. Ela  
10 deve ser pesada, envasada, ativada em estufa (se necessário), e tamponada antes do início do experimento. Amostras de papel contendo zeólito são envasadas com a  
dupla quantidade a ser testada. Por exemplo, se o canal 2  
tiver que testar 5 mg de papel contendo zeólito e sangue, a  
15 quantidade dosada no frasco para o canal 2 será de 10 mg. Para amostras de 10 mg, 20 mg são dosados. Ver nota abaixo para saber o motivo disso.

- ii. Para um experimento ativado, três amostras de papel contendo zeólito foram testadas de uma só  
20 vez. Uma amostra de sangue não-ativada sem aditivo é analisada no primeiro canal. Os canais 2, 3 e 4 são amostras de sangue contatadas com papel contendo zeólito.

- iii. Após estar tudo pronto para o teste, separe uma pipeta de 720 uL e outra pipeta de 360 uL.  
25 Prepare três tubos com tampa vermelha (tubos planos revestidos com polipropileno sem produtos químicos

adicionados) para coletar sangue, e prepare três tubos com tampa vermelha adicionais para derramar uma amostra de papel contendo zeólito no seu interior.

iv. Colete sangue de um voluntário e traga-o  
5 de volta ao analisador TEG. Descarte o primeiro tubo coletado, para minimizar a contaminação das amostras de sangue pelo fator do tecido. As amostras de sangue foram contatadas com material de papel contendo zeólito e operadas em máquina TEG, antes de um período de tempo de 4  
10 a 5 minutos após a coleta do doador.

v. Abra o frasco 1 e derrame papel contendo zeólito no tubo com tampa vermelha.

vi. Adicione imediatamente 720 uL de sangue ao papel contendo zeólito no tubo.

15 vii. Inverta por 5 vezes.

viii. Pipete 360 uL da mistura de sangue e papel contendo zeólito dentro do copo.

ix. Inicie o teste TEG.

Nota: as proporções são em dobro para a misturação  
20 inicial de sangue e papel contendo zeólito, porque parte do volume de sangue é perdido nas laterais dos frascos, e algumas amostras absorvem sangue. O uso do volume duplo assegura que haja pelo menos 360 uL de sangue a ser pipetado dentro do copo. A proporção entre papel contendo  
25 zeólito e sangue, que nós estamos buscando, é de normalmente 5 mg/ 360 uL, 10 mg/ 360 uL, e 30 mg/ 360 uL.

O R(min) reportado na Tabela abaixo é o tempo desde o início do experimento até a formação inicial do coágulo de sangue, conforme indicado pelo analisador TEG. O analisador TEG® possui um copo de amostra que oscila constantemente para frente e para trás a uma velocidade regulada através de um arco de  $4^{\circ}45'$ . Cada rotação dura 10 segundos. Uma amostra de sangue integral de 360 uL é colocada dentro do copo, e um pino estacionário fixado a um arame de torção é imerso no sangue. Quando a primeira fibrina é formada, ela começa a aderir ao copo e ao pino, fazendo com que o pino oscile em fase com o coágulo. A aceleração do movimento do pino é em função da cinética de desenvolvimento do coágulo. O torque do copo rotativo é transmitido ao pino inerte, somente após a adesão das plaquetas de fibrina ter unido o copo e o pino entre si. A resistência dessas ligações entre plaquetas de fibrina afeta a amplitude de movimento do pino, de forma que coágulos resistentes movem o pino diretamente em fase com o movimento do copo. Assim, a amplitude do resultado é diretamente relacionada à resistência do coágulo formado. Conforme o coágulo se retrai ou dissolve, essas ligações são rompidas, e a transferência de movimento do copo é reduzida. O movimento de rotação do pino é convertido por um transdutor eletromecânico em um sinal elétrico, que pode ser monitorado por um computador.

O perfil da hemóstase resultante é uma medida do tempo que leva, para que o primeiro cordão de fibrina seja formado, da cinética de formação do coágulo, da resistência do coágulo (em unidades de elasticidade cisalhante, de 5 dyn/cm<sup>2</sup>) e dissolução do coágulo.

| Amostra                                            | R(min) |
|----------------------------------------------------|--------|
| Experimento Nativo 1 - sem papel adicionado        | 25,2   |
| Experimento 1 - 10 mg de papel CaA em frasco 'act' | 6,7    |
| Experimento 1 - 30 mg de papel CaA em frasco 'act' | 4,2    |
| Experimento 1 - 5 mg de papel CaA em frasco 'act'  | 10,2   |
| Experimento Nativo 2 - sem papel adicionado        | 34,5   |
| Experimento 2 - 30 mg de papel CaA em frasco 'act' | 3,6    |
| Experimento 2 - 5 mg de papel CaA em frasco 'act'  | 6,5    |
| Experimento 2 - 10 mg de papel CaA em frasco 'act' | 5,5    |

Os materiais hemostáticos inorgânicos, que podem ser usados, incluem o seguinte: Um vidro bioativo mesoporoso com uma composição de silicato de cálcio, que é preparada conforme a seguir:

10                    Mistura A - 15 mg de tetraetilortossilicato, 5,0 g de tetrahidrato de nitrato de cálcio, 20,1 g de etanol, 7,5 g de água desionizada, e 2,5 g de HCl 1 M.

                    Mistura B - Uma solução de copolímero tribloco foi preparada por dissolução de 20,02 g de copolímero 15 tribloco Pluronic P123 (BASF) em 80,12 g de etanol.

Mistura C - 45 ml da Mistura B são adicionados à

Mistura A e agitados por agitação magnética durante dois minutos. A mistura é, então, aquecida em um cadinho aberto de porcelana a 60° C durante 16 horas, sendo a, seguir, colocada em um forno e aquecida a 3° C por minuto até 550°  
5 C, mantida a 550° C durante 4 horas e, a seguir, refrigerada a 100° C. O material é, então, removido do forno e refrigerado à temperatura ambiente.

Diafil 460 é uma composição de ~30 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com alta área superficial, que é fornecida pela  
10 World Minerals Inc., com sede em Santa Barbara, Califórnia, EUA.

Um vidro sol-gel de silicato de Ca pode ser sintetizado, pela adição de 46,8 ml de tetraetilortos-silicato, 21,43 g de tetrahidrato de nitrato de cálcio, 45  
15 ml de água desionizada, e 7,6 ml de ácido nítrico 2 M em um frasco de politetrafluoroetileno. A mistura é, então, sacudida brevemente com as mãos e, a seguir, fechada e aquecida a 60 °C em uma estufa de convecção durante 50 horas, a seguir, resfriada a 25 °C, a 0,1 °C por minuto. A  
20 tampa e, então, removida do frasco, e o frasco retornado à estufa e aquecido de 60 °C a 180 °C, a 0,1 °C por minuto, a seguir mantido a 180 °C durante 12 horas, seguido por resfriamento a 25 °C, a 2,5 °C por minuto. O gel seco é, então, colocado em um prato de porcelana e aquecido em uma  
25 estufa a 105 °C, a 0,9 °C por minuto, a seguir a 160 °C, a 0,2 °C por minuto, a seguir a 500 °C, a 0,5 °C por minuto,

a seguir a 700 °C, a 0,1 °C por minuto. O forno é, então, mantido a 700 °C durante 1 hora, a seguir, resfriado de volta a 25 °C, a 10 °C por minuto. O material aquecido é guardado em um dessecador.

5 Celite 209 é uma composição de 10-20 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com área superficial média, que é fornecida pela World Minerals Inc., com sede em Santa Barbara, Califórnia, EUA.

10 Celite 270 é uma composição de 4-6 m<sup>2</sup>/g de terra diatomácea com baixa área superficial, também fornecida pela World Minerals Inc.

Polifosfato de cálcio em vidro pode ser preparado por aquecimento de 64 g de monohidrato de fosfato de cálcio monobásico a 10 °C por minuto, a 500 °C, e mantido a 500 °C  
15 por 15 horas. O material é, então, aquecido de 500 °C a 1100 °C, a 10 °C por minuto, e então mantido a 1100 °C por 1 hora. O vidro de polifosfato derretido é, então, derramado diretamente em 1 litro de água desionizada. A substância vítrea resultante é, então, seca a 110 °C  
20 durante 1 hora e moída em um moinho vibratório de coríndon num pó fino.

Siltex 18 - um tecido de fibra de vidro com sílica a 97% - SILTEX é uma família de tecido têxtil de alto desempenho, que é composta de fibras de sílica amorfas, de  
25 alta pureza e alta resistência, tecida em um tecido

resistente e flexível, projetada para uso, onde existam condições de alta temperatura.

Vidro de Zr-Si calcinado, que contém fibras de vidro resistentes a álcalis (AR), fornecido pelo St. Gobain Group, Courbevoie, França.

Hi-Sil 250 - uma sílica precipitada (sílica gel) fornecida pela PPG Industries, Pittsburgh, Pennsylvania.

Areia de quartzo, que é tipicamente formada por 99% de sílica.

Os artigos hemostáticos da presente invenção oferecem um significativo efeito hemostático, enquanto que minimizando quaisquer problemas envolvidos através de contato com o ferimento. Embora os artigos hemostáticos tenham um significativo carregamento de materiais inorgânicos, o ferimento não fica mais diretamente exposto aos adsorventes ou aos materiais inorgânicos, como quando eles são diretamente aplicados no ferimento, permitindo assim o uso desse produto para tratamento de menor hemorragia, apesar de persistente, bem como de ferimentos com risco à vida. Além disso, a incorporação dos adsorventes e materiais inorgânicos a um formato de folha não-tecida pode permitir o uso do produto, para estancar com eficiência a hemorragia durante procedimentos cirúrgicos e, assim, permitir que o cirurgião se concentre na cirurgia, ao invés de dedicar um tempo significativo ao controle da hemorragia.

Em aditamento às folhas não-tecidas, outras formas de materiais são consideradas dentro do escopo da invenção, incluindo películas, onde uma mistura de adsorventes ou materiais inorgânicos é combinada com um polímero, para  
5 formar uma película, que pode ser aplicada a um ferimento para fins hemostáticos. Uma variedade de materiais inorgânicos pode ser usada, que oferece uma combinação desejada de efeito hemostático, reduzido calor de adsorção e biocompatibilidade.

- REIVINDICAÇÕES -

1. ARTIGO HEMOSTÁTICO, CARACTERIZADO pelo fato de compreender um veículo poroso e um adsorvente ou uma composição de material inorgânico.

5           2.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do veículo poroso ser selecionado dentre o grupo constituído de artigos de fibras tecidas, artigos de fibras não-tecidas, forros, esponjas e suas misturas.

10           3.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 2, CARACTERIZADO pelo fato do veículo poroso ser um artigo de fibras tecida, e da fibra ser selecionada dentre o grupo constituído de aramidas, acrílicos, celulose, poliéster, fibras de celulose quimicamente  
15 modificadas e suas misturas.

          4.       Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do dito adsorvente ser uma peneira molecular de zeólito ou uma peneira molecular de não-zeólito, e dos ditos materiais inorgânicos  
20 ser selecionada dentre o grupo constituído de terra diatomácea, fibras ou pós de vidro, sílica precipitada ou pirogenada, caulim e argilas montmorilonita, e permutitas substituídas por Ca.

          5.       Artigo hemostático, de acordo com a  
25 reivindicação 4, CARACTERIZADO pelo fato da peneira

molecular ser selecionada dentre o grupo constituído de zeólito X, Y, A, beta e suas misturas.

6. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda  
5 compreender íons de cálcio.

7. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda compreender materiais bioativos de enchimento, para liberar íons de cálcio e prata, ou suas misturas.

10 8. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato do dito artigo hemostático estar em uma configuração, que é selecionada dentre o grupo constituído de bandagem, sutura, compressa, gaze, gel, espuma, tela, filme, fita, ou adesivo.

15 9. Artigo hemostático, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de ainda compreender um agente selecionado dentre o grupo constituído de analgésicos, esteróides, anti-histamínicos, anestésicos, bactericidas, desinfetantes, fungicidas,  
20 vasoconstritores, hemostáticos, drogas quimioterapêuticas, antibióticos, queratolíticos, agentes cauterizantes, drogas antivirais, fatores de crescimento epidérmico, fatores de crescimento fibroblástico, fatores de crescimento transformador, glicoproteínas, fibrinogênio, fibrina,  
25 umectantes, preservativos, linfocinas, citocinas, materiais

controladores de odores, vitaminas, e fatores de coagulação.

10. MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO, CARACTERIZADO pelo fato de compreender a  
5 colocação do artigo hemostático de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, sobre o dito ferimento.

## - RESUMO -

## ARTIGO HEMOSTÁTICO, E MÉTODO PARA TRATAR UM FERIMENTO EM UM ANIMAL MAMÍFERO

A presente invenção utiliza uma combinação de  
5 veículo poroso e um adsorvente, tal como uma peneira  
molecular ou um material inorgânico selecionado dentre o  
grupo constituído de terra diatomácea, fibras ou pós de  
vidro, sílica precipitada ou pirogenada, caulim e argilas  
montmorilonita, e permutitas substituídas por Ca, para  
10 produzir um dispositivo hemostático mais eficaz para tratar  
ferimentos em animais mamíferos. Esses dispositivos  
hemostáticos propiciam uma menor elevação de calor para a  
pele, em comparação com aplicação direta de zeólitos na  
pele.