

REPUBLICA DE COLOMBIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SUPERINTENDENCIA
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

08-78520

Contiene los documentos relativos a la solicitud de registro de:

Título : MATERIAL HEMOSTATICO.

Clase : de la Clasificación Internacional de Niza

Solicitante : MEDTRADE PRODUCTS LIMITED.

De : CREWE, REINO UNIDO

Apoderado : MAURICIO JARAMILLO

Bogotá, D.C., Julio de 2008

ok. (613, 711)

24-07-7007

PETITO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078520- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:10:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

FORMULARIO UNICO DE S
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención:

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MEDTRADE PRODUCTS LIMITED

Dirección: ELECTRA HOUSE, CREWE BUSINESS PARK
CREWE, CHESHIRE CW1 6GL
(REINO UNIDO)

Teléfono: Fax:

E-Mail:

Domicilio: REINO UNIDO

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Dirección: CRA. 9 No. 73-24 , BOGOTA COLOMBIA

Teléfono: 310 7055 Fax: 310 6657

E-Mail: mjaramillo @gomezpinzon.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 80.421.942 TP 74.555
C.S.J.

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HARDY, Craig
JOHNSON, Edwin Lee
LUKSCH, Paul

Dirección: THE MOUNT, MILL LANE, AUDLEM,
CHESHIRE CW3 0AY, REINO UNIDO

4007 E. LAKE SAMMAMISH SHORE LANE SE,
SAMMAMISH, WA 98075, ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

10503 DURLAND AVENUE, NE, SEATTLE, WA
98125, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: REINO UNIDO
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

C.C. ☐ NIT ☐

5

PTC (86)

Solicitud internacional No. PCT/GB2006/004775 Fecha 19/12/2006

Publicación Internacional No. WO/2007/074326 A1 Fecha 05/07/2007

6

TITULO (54)

MATERIAL HEMOSTATICO

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/722 (2006.01), A61L 15/28 (2006.01), A61L 26/00 (2006.01)

8

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

REINO UNIDO

29.12.2005

0526508.3

SI ☒ NO ☐

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

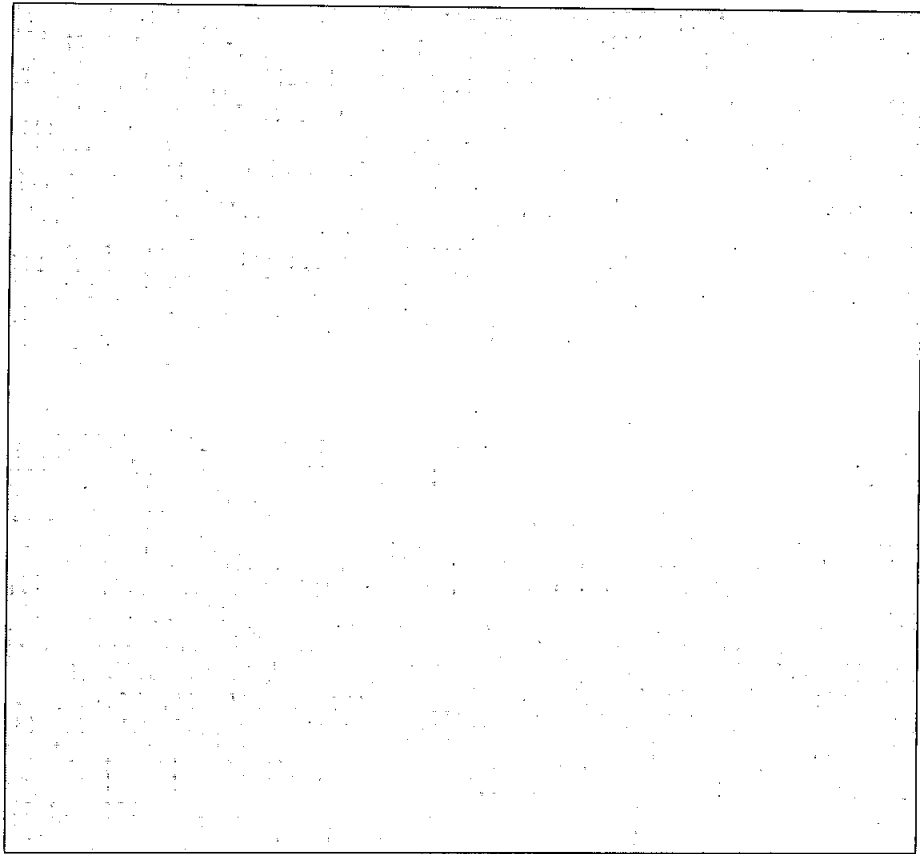
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11

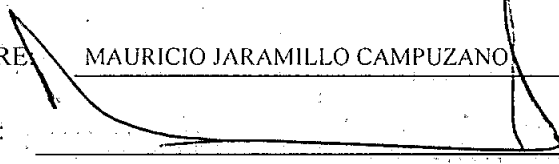
FIGURA CARACTERISTICA:



12

solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA: 

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 July 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/074326 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/722 (2006.01) A61L 26/00 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/004775

(22) International Filing Date:

19 December 2006 (19.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0526503.8 29 December 2005 (29.12.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **MED-TRADE PRODUCTS LIMITED** [GB/GB]; Electra House, Crewe Business Park, Crewe, Cheshire CW1 6GL (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HARDY, Craig** [GB/GB]; The Mount, Mill Lane, Audlem, Cheshire CW3 0AY (GB). **JOHNSON, Edwin, Lee** [US/US]; 4007 E. Lake Sammamish Shore Lane SE, Sammamish, WA 98075 (US). **LUKSCH, Paul** [US/US]; 10503 Durland Avenue, NE, Seattle, WA 98125 (US).

(74) Agents: **DOUGLAS, Michael, Stephen et al.**; Wilson Gunn, 5th Floor, Blackfriars House, The Parsonage, Manchester M3 2JA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HEMOSTATIC MATERIAL

(57) Abstract: The present invention relates to hemostatic powders comprising a chitosan salt together with at least one inert material. The present invention also relates to hemostatic powders into which fluid penetrability is 0.5 cm or more within 1 minute. At least one medical surfactant may optionally be included. The hemostatic powders may be incorporated into wound dressings.

WO 2007/074326 A1

Hemostatic Material

The present invention relates to a hemostatic material for use in controlling bleeding.

Traditionally the primary technique adopted for stemming blood flow is the
5 application of continuous pressure to the wound. This enables clotting factors to
collect at the wound site and form a congealed blood mass to stem blood flow.
However, this technique is not suitable for severe wounds and wounds having
multiple bleeding points. Therefore, bleeding out continues to be a major cause of
death.

10

Death caused by bleeding out is a particular problem on the battlefield. Typically,
wounds arising in this situation are accompanied by significant bleeding, and many
result in death. Bleeding out is also a significant cause of death amongst the civilian
population following trauma.

15

Attempts have been made to provide products which facilitate the stemming of blood
flow from a wound. These include a product sold under the brand name Quick-clot®.
Quick-clot® comprises a zeolite compound which absorbs water from the blood
flowing from a wound such that the clotting factors present in the blood become
20 concentrated and the blood coagulates more quickly thereby the zeolite and the
coagulated blood together form a coagulum to stem blood flow.

Whilst effective Quick-clot® is not without problems. After application to the wound
and as the zeolite absorbs water Quick-clot® generates heat. In fact, Quick-clot®

quickly reaches temperatures of around 50°C. As it is necessary to apply constant pressure to the wound site following application of Quick-clot® such temperatures make the application of pressure very difficult with medics needing to separate themselves from the wound site with any available material to prevent the discomfort accompanied with the heat generation. Furthermore, as the medic reaches for material to put between himself and the hot wound area he has to release the pressure. This can lead to channels appearing in the developing coagulum through which blood can escape. If this happens then it is necessary to remove Quick-clot® and start again. Ideally, a second person is required to ensure constant compression is applied. Other problems associated with Quick-clot® also relate to the heat generated upon contact with water. For example, as the product is a powder inevitably some settles on the skin surrounding the wound. If the skin is wet the heat generated can cause burns. Using Quick-clot® in wet and windy weather is also problematic as it may cause discomfort or even burns to a person standing nearby.

15

A further product which comprises chitosan is described in WO 02/102276. The product is a sheet dressing comprising a chitosan layer. The dressing is applied to the site of a wound and forms a seal. The chitosan causes the blood to coagulate which together with the seal formed by the sheet stems the blood flow. However, such products must be applied directly to the source of bleeding, i.e. to an artery. Such application requires skill and accuracy. Military medics and first responders do not have the necessary skills to identify the source of bleeding and apply the dressing thereto. In any event, it would be extremely difficult to perform such a delicate operation on a battlefield or at a trauma site.

20

GB 2 095 995 and GB 2 129 300 disclose the use of pure chitosan acetate as a hemostatic material. However, the gel which forms from the pure salt is very thin as only the outermost surface of the material is available to act in a short period of time. Quite often this material fails to stop bleeding and even when it does, the clot is very
5 thin and weak so that when the patient is moved, the clot is compromised and bleeding resumes.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a hemostatic material which quickly stems the flow of blood from a wound and which is easy and safe to
10 use.

According to the present invention there is provided a hemostatic powder comprising a chitosan salt together with at least one inert material.

15 Advantageously, the hemostatic powder of the present invention can be applied by a person with only basic training. It is a matter of simply applying the powder to the wound area followed by pressure.

Furthermore, the powder of the present invention does not generate heat following
20 application to the wound site. Therefore, the aforementioned disadvantages of the Quick-clot[®] product are not seen with the powder of the present invention.

Products which take advantage of biological processes tend to be temperature dependent. Often patients suffering blood loss are either very hot due to exertions on

the battlefield or very cold as they have been exposed to cold conditions. Currently available powder products are less effective at such temperature extremes. Advantageously the powder of the present invention is not affected by temperature fluctuations and therefore works equally well at temperatures above and below
5 normal body temperatures (37°C).

Chitosan is a derivative of solid waste from shell fish processing and can be extracted from fungus culture. Chitosan is a water insoluble cationic polymeric material. Therefore, chitosan for use with the present invention is first converted into a water
10 soluble salt. Therefore, the chitosan salt is soluble in blood to form a gel which stems blood flow.

Chitosan salts are ideally suited for the applications described herein as chitosan is readily broken down in the body. Chitosan is converted to glucosamine by the
15 enzyme lysosyme and is therefore excreted from the body naturally. It is not necessary to remove chitosan from the body.

Furthermore, chitosan salts exhibit mild antibacterial properties and as such their use reduces the risk of infection.

20

Chitosan salts suitable for use with the present invention include any of the following either alone or in combination: acetate, lactate, succinate, malate, sulphate, acrylate. The foregoing examples are provided by way of example only and are not intended to be limiting in any way.

Preferably, the chitosan salt of the present invention is chitosan succinnate.

The chitosan salt is prepared by combining chitosan with the appropriate acid. The acid may be any inorganic or organic acid which yields a soluble chitosan salt. For
5 example, chitosan phosphate is insoluble and so phosphoric acid is unsuitable.

The chitosan salt preferably constitutes at least 5% by weight of the powder of the present invention.

10 Most preferably the chitosan salt constitutes at least 20% by weight of the powder of the present invention.

Surprisingly, it has been found that by adding at least one inert material to a chitosan salt the performance of the powder is enhanced.

15

The inert material may comprise any material which does not gel quickly, that is a material that gels in greater than 30 secs to 1 minute of application to a bleeding wound.

20 Suitable inert materials for use with the present invention include, but are not limited to any of the following either alone or in combination: cellulose, fumed silica, sand, clay, alginate, micro crystalline cellulose, oxidised regenerated cellulose, polyethylglycol, guar gum, xanthan gum, chitosan, chitosan derivatives, chitin, sucrose, lactose, pectin, some grades of carboxymethylcellulose, ground corn meal,

6

collagen, gelatine, polyvinylalcohol, acrylic acid, Carbopol[®], crosslinked acrylic acid-based polymers, barium sulphate, clay, lactose, sucrose, starch.

Ideally the inert material will have a known metabolic pathway in order that the body
5 can degrade of and dispose of said material if the powder remains in situ.

Said inert materials preferably constitute from at least 30% by weight of the present invention.

10 Most preferably the inert materials constitute at least 30% by weight of the present invention.

Advantageously, the presence of an inert material gives rise to excellent wetting out properties. The way in which the powder of the present invention wets out is crucial
15 to its performance. That is, if the powder initially absorbs the blood quickly, then blood and powder mix without sufficient gellation having occurred to form a gel layer or block form, then a large strong gel clot forms which is capable of blood flow stemming. On the other hand, if the powder absorbs the blood too slowly gellation occurs in only a small amount of the powder, generally the first few millimetres depth
20 of the powder closest to the wound site. In this case the gel clot which forms is weak and not sufficiently dense to robustly stem the blood flow for a sufficient period of time to allow the patient to be moved to a medical centre. Typically, such a gel clot will break up under any motion such as when the patient is moved and bleeding will resume.

Another factor which has been found to be important to the performance of the powder is the particle size of the chitosan salt. The particle size is measured by the size of sieve which it will go through or is retained by.

- 5 Preferably, the chitosan salt has a particle size in the range such that it will pass through a 5 mesh screen but be retained by a 80 mesh screen.

More preferably, the chitosan salt has a particular size in the range such that it will pass through a 20 mesh screen but be retained by a 50 mesh screen.

10

Most preferably, the particle size of the inert material will match that of the chitosan salt.

- The correct particle size is achieved by grinding the chitosan salt and sorting by any
15 suitable means for example sieving. Such sizing processes are well known to those skilled in the art and will not be described further.

- It has been found that by adding at least one medical surfactant to the powder the performance of the powder is actually enhanced. The medical surfactant appears to
20 further enhance the properties of the inert material.

Therefore, the present invention optionally comprises at least one medical surfactant.

8

Suitable medical surfactants include any of the following either alone or in combination: block copolymers based on ethylene oxide and propylene oxide (e.g. BASF Pluronic®), lauric acid, oleic acid, other fatty acids and fatty acid salts, silicone based surfactants and emulsifiers.

5

The medical surfactant preferably constitutes at least 0.01% by weight of the total composition.

Preferably the surfactant is dissolved during manufacturing such that the surfactant
10 forms a coating around the particles of the powder. That said, the surfactant may be added in the form of a solid.

The powder of the present invention preferably has a pH of from 3.5 to 6.0.

15 It has been observed that hemostatic powders into which fluid can penetrate by 0.5cm or more have superior hemostatic effect. This is a surprising observation, since it had previously been widely accepted that hemostasis is a surface effect such that only the 0.5cm closest to the bleed point would be important. This is now shown not be the case.

20

Thus, according to a further aspect of the present invention there is provided a hemostatic powder comprising a chitosan salt, wherein fluid penetrability into the hemostatic powder is 0.5cm or more within 1 minute.

13

9

The hemostatic powder may include at least one inert material, and may comprise any of the compositions as hereinbefore described.

The fluid penetrability into the hemostatic powder may be 1cm or more within 1
5 minute, more preferably 1.5cm or more within 1 minute.

The present invention also provides a method of stemming blood flow.

Therefore, according to a further aspect of the present invention there is provided a
10 method of stemming blood flow comprising the steps of: cleaning a wound area where possible; applying to said wound area a hemostatic powder comprising at least one chitosan salt together with at least one inert material; and applying constant pressure to wound area until a gel clot forms.

15 Compression is preferably applied to the wound area for about 3 minutes or more.

The present invention may be incorporated into a chitosan fibre. The fibres may then be used to prepare a wound dressing for superficial non-life threatening bleeding or life threatening bleeding.

20

Therefore, according to a further aspect of the present invention there is provided a hemostatic powder for use in the manufacture of a hemostatic wound dressing, said powder comprising at least one chitosan salt together with at least one inert material.

10

According to a further aspect of the present invention there is provided a hemostatic wound dressing comprising at least one chitosan salt together with at least one inert material.

- 5 During the manufacture of the material of the present invention an active base is prepared by preparing a mixture of chitosan and acid in a solvent in which the chitosan is insoluble (usually 80:20 ethanol:water). Where used a surfactant may also be added to this mixture. The solvent is evaporated to provide a substantially dry active base material. The active base material is then combined with other materials
- 10 such as inert materials to provide the powder of the present invention.

The invention will now be described further by way of example only with reference to the following examples and figures:

- 15 Figure 1 is a diagrammatic representation of the penetrability test described herein.

Fig. 1 shows a test tube 1 comprising an aqueous layer 2 and a layer of hemostatic powder 3. the distance travelled by the aqueous layer 2 is shown as band 4.

20

Example 1 – powder process

The ethanol (or any other solvent in which chitosan will not dissolve) and the water are mixed. The acid is dissolved in the ethanol and water combination. The surfactant
5 is dissolved in the same solution.

The raw chitosan powder is added to the solution and mixed in a dough style mixer for 15 minutes.

10 The resulting slurry is dried at 60°C to remove the ethanol and water.

The resulting solids are passed through a grinding mill to produce the required particle size.

15 This chitosan salt can then be mixed and blended with the dry inert powder to produce the final hemostat.

Table 1 shows some of the various blends prepared and their hemostatic efficacy penetrability.

20

The 'Active Base 15' is prepared by forming a pre-mix of 59% chitosan and 41% succinic acid in an 80:20 ethanol: water solution. The solvent is then removed by drying at 60°C.

Table 1

Active Base 15	Insoluble Chitosan	Chitin	Corn meal	Calcium Alginate	Aquasorb A400 CMC	Hemostatic efficacy (mls required)	Penetrability (height cm)
100	-	-	-	-	-	0.15	0.3
50	50	-	-	-	-	0.2	1.5
50	-	5	-	-	-	0.2	2.5
25	-	75	-	-	-	0.35	3.0
50	-	-	5	-	-	0.25	3.0
50	-	-	-	50	-	0.2	3.0
25	-	-	-	75		0.4	3.0
75	-	-	-	25		0.2	2.5
50	-	-	-	-	50	0.3	2.5

Example 2 – fibre coating

- 5 A solution of chitosan in water with the required acid is made. Surfactants and or plastiziers can be added.

This can then be applied to an existing fabric such as gauze by spraying or coating etc.

- 10 The resulting fabric is then dried.

A final texturising process can be used to soften the fabric.

Example 3 – chitosan fabric

The ethanol (or any other solvent in which chitosan will not dissolve) and the water are mixed. The acid is dissolved in the ethanol and water combination. A
5 surfactant/plasticiser may be dissolved in the same solution.

The resulting solution can be applied to a fibre or a fabric made of the fibres or a blend of chitosan fibres with any other fibre.

10 The resulting wet fibre mass is dried to remove the ethanol and water.

If necessary a final texturising process can be used to soften any resulting fabric.

The hemostatic efficacy and penetrability properties of the present invention were
15 determined by the following tests:

Penetrability

5mls of distilled water were added to a test tube. A drop of red food dye was added to the water. 3g of hemostatic powder were gently tipped on top of the water such that a
20 layer was formed (see Fig. 1).

After 1 minute the distance travelled by the water into the hemostatic powder was measured.

The sample was monitored for gel blocking.

A distance of 0.5cm or more indicates an effective hemostat for the purposes of the present invention.

5 **Hemostatic efficacy**

The ability of a hemostat to bond with particles like bentonite is a measure of its hemostatic efficacy.

10 To a container containing 30ml of distilled water was added 0.5g of hemostatic powder. The mixture was stirred moderately for 3 minutes using a magnetic stirring bar and stirrer. The stirred mixture was then filtered through a Whatman #1 filter paper.

15 The amount of filtrate required to flocculate 50ml of a settled 0.5% Bentonite[®] solution was determined.

The use of less than 1ml of the filtrate indicates an effective hemostat for the purposes of the present invention.

20

The following table 2 shows various active base compositions, together with the results of the penetrability and hemostatic efficacy tests:

Table 2

Sample	Chitosan	Succinic Acid	Surfactant	Penetrability Test (Height cm)	Hemostatic efficacy (mls required)
A	58.93	41.07	None	1.5	0.25
B	58.93	41.07	None	1.4	0.25
C	58.90	41.04	0.06 lauric acid	3.5	0.15
D	58.59	40.83	0.58 Pluronic F58	3.3	0.15

The active base comprising surfactant absorbs more dye in the penetrability test indicating that the base will provide a more stable and robust clot in practice.

5

The active base comprising surfactant required less fluid to meet the requirements of the hemostatic efficacy test indicating that the base will minimise flow of blood from a wound.

10 **In vivo hemostatic efficacy**

The hemostatic powders were tested in vivo in a porcine model. The wounds were complete severers of a femoral artery. The powder was applied to the wound bowl and compression applied for 5 minutes.

15 In test 'iii', 'Formula D' was prepared using an active base formed from a pre-mix of 59% chitosan and 41% succinic acid in a solvent solution in which the chitosan is insoluble. The solvent solution was removed by drying.

Table 3

Test	Powder	Penetrability	No. wounds treated	Results
i	100% Active base 15	0.3 cm	3	Partially successful. One wound would not stop bleeding. Two wounds stopped but re-bled after some minutes.
ii	50% Active base 15 + 50% inert chitin	2.65 cm	2	100% successful
iii	Formula D	1.2 cm	6	100% successful

It is of course to be understood that the present invention is not intended to be restricted to the foregoing examples which are described by way of example only.

21

17

CLAIMS

1. A hemostatic powder comprising a chitosan salt together with at least one inert material.
2. A hemostatic powder according to claim 1, wherein the chitosan salt comprises one
5 or more of the group consisting of: chitosan acetate, chitosan lactate, chitosan succinate, chitosan malate, chitosan sulphate, chitosan acrylate.
3. A hemostatic powder according to claim 2, wherein the chitosan salt comprises chitosan succinate.
4. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the
10 chitosan salt constitutes at least 5% by weight of the hemostatic powder.
5. A hemostatic powder according to claim 4, wherein the chitosan salt constitutes at least 20% by weight of the hemostatic powder.
6. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the at least one inert material comprises one or more of the group consisting of: cellulose,
15 fumed silica, sand, clay, alginate, micro crystalline cellulose, oxidised regenerated cellulose, polyethylglycol, guar gum, xanthan gum, chitosan, chitosan derivatives, chitin, sucrose, lactose, pectin, carboxymethylcellulose, ground corn meal, collagen, gelatine, polyvinylalcohol, acrylic acid, crosslinked acrylic acid-based polymers, barium sulphate, clay, lactose, sucrose, starch.
- 20 7. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the at least one inert material constitutes at least 30% by weight of the hemostatic powder.

W

18

8. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the chitosan salt comprises particles that will pass through a 5 mesh screen but be retained by a 80 mesh screen.
9. A hemostatic powder according to claim 8, wherein the chitosan salt comprises
5 particles that will pass through a 20 mesh screen but be retained by a 50 mesh screen.
10. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the particle size of the chitosan salt and the particle size of the at least one inert material are substantially equivalent.
11. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the
10 hemostatic powder further comprises at least one medical surfactant.
12. A hemostatic powder according to claim 11, wherein the at least one medical surfactant comprises one or more of the group consisting of: block copolymers based on ethylene oxide and propylene oxide, fatty acids, fatty acid salts, silicone based surfactants and emulsifiers.
- 15 13. A hemostatic powder according to claim 12, wherein the at least one medical surfactant is a fatty acid selected from lauric acid and oleic acid.
14. A hemostatic powder according to any one of claims 11 to 13, wherein the at least one medical surfactant constitutes at least 0.01% by weight of the hemostatic powder.
15. A hemostatic powder according to any one of claims 11 to 14, wherein the at least
20 one medical surfactant is present in the form of a coating around particles of the hemostatic powder.

23

19

16. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims, wherein the hemostatic powder has a pH of from 3.5 to 6.
17. A hemostatic powder comprising a chitosan salt, wherein fluid penetrability into the hemostatic powder is 0.5cm or more within 1 minute.
- 5 18. A hemostatic powder according to claim 17, wherein fluid penetrability into the hemostatic powder is 1cm or more within 1 minute.
19. A hemostatic powder according to claim 18, wherein fluid penetrability into the hemostatic powder is 1.5cm or more within 1 minute.
20. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 19, wherein the
10 hemostatic powder further comprises at least one inert material.
21. A hemostatic powder according any one of claims 17 to 20, wherein the chitosan salt comprises one or more of the group consisting of: chitosan acetate, chitosan lactate, chitosan succinate, chitosan malate, chitosan sulphate, chitosan acrylate.
22. A hemostatic powder according to claim 21, wherein the chitosan salt comprises
15 chitosan succinate.
23. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 20, wherein the chitosan salt constitutes at least 5% by weight of the hemostatic powder.
24. A hemostatic powder according to claim 23, wherein the chitosan salt constitutes at least 20% by weight of the hemostatic powder.

25. A hemostatic powder according to any one of claims 20 to 24, wherein the at least one inert material comprises one or more of the group consisting of: cellulose, fumed silica, sand, clay, alginate, micro crystalline cellulose, oxidised regenerated cellulose, polyethylglycol, guar gum, xanthan gum, chitosan, chitosan derivatives, chitin, sucrose, lactose, pectin, carboxymethylcellulose, ground corn meal, collagen, gelatine, polyvinylalcohol, acrylic acid, crosslinked acrylic acid-based polymers, barium sulphate, clay, lactose, sucrose, starch.
26. A hemostatic powder according to any one of claims 20 to 25, wherein the at least one inert material constitutes at least 30% by weight of the hemostatic powder.
27. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 26, wherein the chitosan salt comprises particles that will pass through a 5 mesh screen but be retained by a 80 mesh screen.
28. A hemostatic powder according to claim 27, wherein the chitosan salt comprises particles that will pass through a 20 mesh screen but be retained by a 50 mesh screen.
29. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 28, wherein the particle size of the chitosan salt and the particle size of the at least one inert material are substantially equivalent.
30. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 29, wherein the hemostatic powder further comprises at least one medical surfactant.
31. A hemostatic powder according to claim 30, wherein the at least one medical surfactant comprises one or more of the group consisting of: block copolymers based

21

on ethylene oxide and propylene oxide, fatty acids, fatty acid salts, silicone based surfactants and emulsifiers.

32. A hemostatic powder according to claim 31, wherein the at least one medical surfactant is a fatty acid selected from lauric acid and oleic acid.

5 33. A hemostatic powder according to any one of claims 30 to 32, wherein the at least one medical surfactant constitutes at least 0.01% by weight of the hemostatic powder.

34. A hemostatic powder according to any one of claims 30 to 33, wherein the at least one medical surfactant is present in the form of a coating around particles of the hemostatic powder.

10 35. A hemostatic powder according to any one of claims 17 to 34, wherein the hemostatic powder has a pH of from 3.5 to 6.

36. A hemostatic powder according to any one of the preceding claims for use in the manufacture of a hemostatic wound dressing.

15 37. A hemostatic wound dressing comprising a hemostatic powder according to any one of the preceding claims.

38. A hemostatic wound dressing according to claim 37, wherein the hemostatic wound dressing comprises fibres.

39. A hemostatic wound dressing according to claim 38, wherein the fibres are chitosan fibres.

26

22

40. A method of manufacturing a hemostatic powder, comprising the steps of: preparing a mixture of chitosan and an acid in a solvent in which the chitosan is insoluble, evaporating the solvent, and mixing the resulting chitosan salt with at least one inert material.

5 41. A method according to claim 40, wherein the solvent is 80:20 ethanol:water.

42. A method according to either of claims 40 or 41, wherein the method includes the step of adding at least one medical surfactant.

43. A method of stemming blood flow, including the steps of: applying to a wound area a hemostatic powder according to any one of claims 1-36; and applying constant
10 pressure to the wound area until a gel clot forms.

44. A method according to claim 43, wherein the step of applying constant pressure to the wound area is carried out for at least 3 minutes.

29

1/1

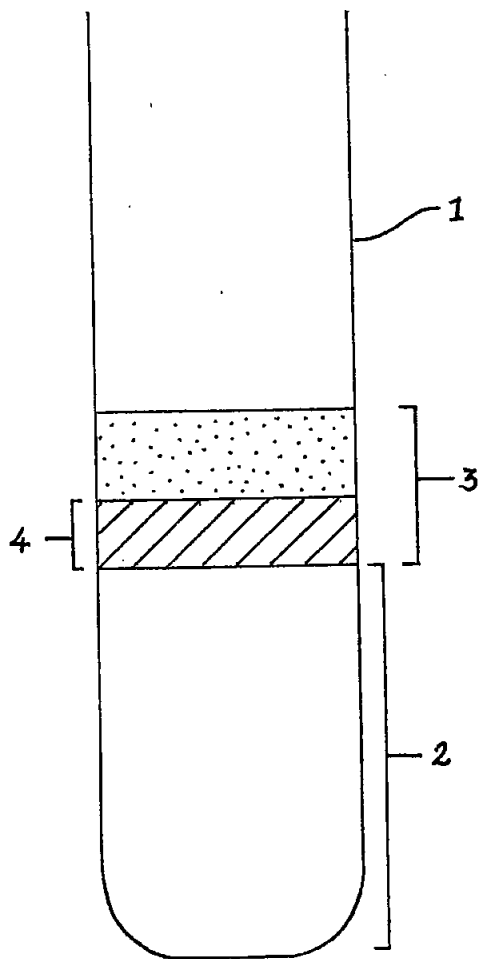


Fig. 1

MATERIAL HEMOSTÁTICO

La presente invención se relaciona con un material hemostático para uso en el control de hemorragia.

Tradicionalmente, la técnica principal adoptada para detener la hemorragia es la aplicación de presión continua sobre la herida. Esto permite que los factores de coagulación tengan lugar en el sitio de la herida y formen una masa sanguínea coagulada que detenga la hemorragia. Sin embargo, esta técnica no es adecuada para heridas severas y heridas que tienen múltiples puntos de sangrado. En consecuencia, el desangramiento sigue siendo una causa de muerte importante.

La muerte ocasionada por desangramiento es un problema particular en el campo de batalla. Típicamente, las heridas que se presentan en esta situación están acompañadas por hemorragia significativa, y muchas ocasionan la muerte. El desangramiento también es una causa significativa de muerte en la población civil después del traumatismo.

Se han realizado intentos para brindar productos que faciliten la detención de la hemorragia de una herida. Estos incluyen un producto vendido bajo el nombre comercial Quick-clot®. Quick-clot® comprende un compuesto zeolita que absorbe agua de la sangre que brota de una herida de manera tal que los factores de coagulación presentes en la sangre se concentran y la sangre se coagula más rápidamente; de esta manera, la zeolita y la sangre coagulada forman de manera conjunta un coágulo para detener la hemorragia.

Si bien es efectivo, Quick-clot® no deja de presentar problemas. Después de la aplicación sobre la herida, y a medida que la zeolita absorbe agua, Quick-clot® genera calor. De hecho, Quick-clot® rápidamente alcanza temperaturas de

alrededor de 50°C. Como es necesario aplicar presión constante sobre el sitio de la herida después de la aplicación de Quick-clot® dichas temperaturas hacen que la aplicación de presión sea muy difícil, necesitando los médicos separarse del sitio de la herida por medio de cualquier material disponible, para evitar el malestar que acompaña el calor generado. Asimismo, al tiempo que el médico busca el material para ubicarlo entre sí mismo y el área caliente de la herida, tiene que liberar la presión. Esto puede provocar la aparición de canales en el desarrollo del coágulo a través de los cuales se puede escapar la sangre. Si esto sucede, entonces es necesario extraer el Quick-clot® y comenzar de nuevo. De manera ideal, se requiere una segunda persona que asegure se aplique compresión constante. Otros problemas asociados con Quick-clot® también se relacionan con el calor generado al entrar en contacto con agua. Por ejemplo, como el producto es un polvo, inevitablemente una parte se deposita en la piel que rodea la herida. Si la piel está húmeda, el calor generado puede causar quemaduras. Usar Quick-clot en climas húmedos y ventosos también es problemático porque puede causar malestar o incluso quemaduras a la persona que está cerca.

Otro producto que comprende quitosano se describe en WO 02/102276. El producto es una venda en láminas que comprende una capa de quitosano. La venda se aplica en el sitio de la herida y forma un sello. El quitosano hace que la sangre se coagule lo que, junto con el sello formado por la lámina, detiene la hemorragia. Sin embargo, dichos productos deben aplicarse directamente a la fuente del sangrado, es decir, a una arteria. Dicha aplicación requiere habilidad y precisión. Los médicos militares y primeros auxiliares no poseen la destreza necesaria para identificar la fuente del sangrado y aplicar la venda a la misma. En

todo caso, sería extremadamente difícil realizar tan delicada operación en el campo de batalla o en el sitio del trauma.

GB 2 095 995 y GB 2 129 300 revelan el uso de acetato de quitosan puro como material hemostático. Sin embargo, el gel que se forma de la sal pura es muy fino ya que solamente la superficie externa del material está disponible para actuar en un corto período de tiempo. Muy a menudo, este material no puede detener la hemorragia, y aún si lo logra, el coágulo es muy delgado y débil a tal punto que cuando el paciente es movido, el coágulo cede y la hemorragia retoma.

Por esta razón, es un objeto de la presente invención proveer un material hemostático que detenga rápidamente la pérdida de sangre de una herida y que sea fácil y seguro de usar.

De acuerdo con la presente invención, se provee un polvo hemostático que comprende una sal de quitosan junto con al menos un material inerte.

De manera ventajosa, el polvo hemostático de la presente invención se puede aplicar por una persona que posea tan sólo un entrenamiento básico. Es cuestión de simplemente aplicar el polvo al área de la herida seguido de presión.

Además, el polvo de la presente invención no genera calor después de la aplicación al sitio de la herida. Por ende, las desventajas mencionadas con anterioridad del producto Quick-clot® no se ven con el polvo de la presente invención.

Los productos que se benefician de procesos biológicos tienden a ser dependientes de la temperatura. A menudo, los pacientes que padecen de pérdidas de sangre sufren mucho calor debido a los esfuerzos realizados en el campo de batalla, o mucho frío, ya que se exponen a condiciones frías. Los

productos en polvo disponibles en la actualidad son menos efectivos en dichas temperaturas extremas. En forma ventajosa, el polvo de la presente invención no es afectado por fluctuaciones en la temperatura y, por ende, funciona igualmente bien a temperaturas por encima o por debajo de la temperatura corporal (37°C).

El chitosan es un derivado del desecho sólido del procesamiento de caparazón de crustáceo y puede ser extraído del cultivo de hongos. El chitosan es un material polimérico catiónico insoluble en agua. Por ende, el chitosan para uso con la presente invención se convierte primero en una sal soluble en agua. Por esta razón, la sal de chitosan es soluble en sangre para formar un gel que detiene la hemorragia.

Las sales de chitosan son adecuadas idealmente para las aplicaciones descritas en la presente ya que el chitosan se disuelve fácilmente en el cuerpo. El chitosan se convierte a glucosamina por la enzima lisozima y por ende se excreta del cuerpo en forma natural. No es necesario extraer el chitosan del cuerpo.

Además, las sales de chitosan exhiben propiedades antibacterianas leves y, como tales, su uso reduce el riesgo de infección.

Las sales de chitosan adecuadas para uso con la presente invención incluyen cualquiera de las siguientes, ya sea en forma individual o en combinación: acetato, lactato, succinato, malato, sulfato, acrilato. Los presentes ejemplos se brindan solamente a modo de ejemplo y no intentan ser limitativos de ninguna manera.

Preferentemente, la sal de chitosan de la presente invención es succinato de chitosan.

La sal de chitosan se prepara combinando chitosan con el ácido apropiado.

El ácido puede ser cualquier ácido orgánico o inorgánico que forma una sal de chitosan soluble. Por ejemplo, el fosfato de chitosan es insoluble y, por ende, el ácido fosfórico es inadecuado.

La sal de chitosan preferentemente constituye al menos 5% en peso del polvo de la presente invención.

Más preferentemente, la sal de chitosan constituye al menos 20% en peso del polvo de la presente invención.

De manera sorprendente, se encontró que, al agregar al menos un material inerte a una sal de chitosan, el funcionamiento del polvo mejora.

El material inerte puede comprender cualquier material que no gelifique rápidamente, es decir, un material que gelifica en más de 30 segundos a 1 minuto de aplicación sobre la herida sangrante.

Los materiales inertes adecuados para uso con la presente invención incluyen, mas no se limitan a cualquiera de los siguientes, ya sea en forma individual o en combinación: celulosa, sílice ahumado, arena, arcilla, alginato, celulosa microcristalina, celulosa regenerada oxidada, polietilglicol, goma guar, goma xantano, chitosan, derivados de chitosan, quitina, sucrosa, lactosa, pectina, algunos grados de carboximetilcelulosa, harina molida de maíz, colágeno, gelatina, polivinilalcohol, ácido acrílico, Carbopol®, polímeros de base ácida acrílicos intercruzados, sulfato de bario, arcilla, lactosa, sucrosa, almidón.

En forma ideal, el material inerte tiene una vía metabólica conocida para que el cuerpo pueda degradar y desechar dicho material si el polvo permanece *in situ*.

Dichos materiales inertes preferentemente constituyen al menos el 30% en peso de la presente invención.

Más preferentemente, los materiales inertes constituyen al menos el 30% en peso de la presente invención.

Ventajosamente, la presencia de un surfactante da lugar a excelentes propiedades de absorción por humedecimiento. La manera en que el polvo de la presente invención se absorbe por humedecimiento es crucial para su funcionamiento. Es decir, si el polvo inicialmente absorbe la sangre demasiado rápido, entonces la sangre y el polvo se mezclan sin que haya habido suficiente gelificación para formar una capa de gel o forma de bloqueo, entonces se forma un coágulo de gel grande y firme, que es capaz de detener la hemorragia. Por otro lado, si el polvo absorbe la sangre demasiado lentamente la gelificación se realiza solamente en una pequeña cantidad del polvo, generalmente los primeros pocos milímetros de profundidad del polvo más cercanos al sitio de la herida. En este caso, el coágulo de gel que se forma es débil y no suficientemente denso para detener firmemente la hemorragia por un período suficiente de tiempo para permitir que el paciente sea trasladado a un centro médico. Típicamente, dicho coágulo de gel se quiebra ante cualquier movimiento, como cuando se mueva al paciente, y el sangrado retoma.

Se encontró que otro factor importante para el funcionamiento del polvo es el tamaño de partícula de la sal de quitosán. El tamaño de partícula se mide por el tamaño del tamiz que atravesará o por el cual quedará retenido.

Preferentemente, la sal de quitosán tiene un tamaño de partícula en el rango tal que atravesará una pantalla de malla 5 pero será retenido por una

pantalla de malla 80.

Más preferentemente, la sal de chitosan tiene un tamaño de partícula en el rango tal que atravesará una pantalla de malla 20 pero será retenido por una pantalla de malla 50.

Más preferentemente, el tamaño de partícula del material inerte será equivalente al de la sal de chitosan.

El tamaño de partícula correcto se alcanza moliendo la sal de chitosan y cerniéndola mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, tamizado. Dichos procesos de medición son bien conocidos para los expertos en el arte y no serán descritos en forma adicional.

Se ha encontrado que, al agregar al menos un surfactante médico al polvo, el funcionamiento del polvo realmente mejora. El surfactante médico parece además afianzar las propiedades del material inerte.

Por ende, la presente invención opcionalmente comprende al menos un surfactante médico.

Los surfactantes médicos adecuados incluyen cualquiera de los siguientes, ya sea en forma individual o en combinación: copolímeros en bloque basados en óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, Pluronic® de BASF), ácido láurico, ácido oleico, otros ácidos grasos y sales de ácidos grasos, surfactantes de base de silicona y emulsionantes.

El surfactante médico preferentemente constituye al menos 0,01% en peso de la composición total.

Preferentemente, el surfactante se disuelve durante la fabricación de

manera tal que el surfactante forma un revestimiento alrededor de las partículas del polvo. Es decir, el surfactante puede agregarse en la forma de un sólido.

El polvo de la presente invención preferentemente tiene un pH de 3,5 a 6,0.

Se ha observado que los polvos hemostáticos en los cuales puede penetrar fluido en 0,5 cm o más tienen un efecto hemostático superior. Es ésta una observación sorprendente, ya que anteriormente se había generalmente aceptado que la hemostasis es un efecto de superficie a tal punto que solamente los 0,5 cm más próximos al punto de sangrado serían importantes. Ahora se demuestra que éste no es el caso.

Por esta razón, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un polvo hemostático que comprende una sal de quitosan, en donde la penetrabilidad de fluido en el polvo hemostático es de 0,5 cm o más en 1 minuto.

El polvo hemostático puede incluir al menos un material inerte, y puede comprender cualquiera de las composiciones que han sido descritas en la presente con anterioridad.

La penetrabilidad de fluido en el polvo hemostático puede ser de 1 cm o más en 1 minuto, más preferentemente 1,5 cm o más en 1 minuto.

La presente invención también provee un método para detener la hemorragia.

Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un método para detener la hemorragia que comprende los pasos de: limpiar el área de la herida donde sea posible; aplicar a dicha herida un polvo hemostático que comprende al menos una sal de quitosan junto con al menos un

material inerte, y aplicar presión constante sobre el área de la herida hasta que se forme un coágulo de gel.

La compresión se aplica preferentemente sobre el área de la herida durante aproximadamente 3 minutos.

La presente invención puede ser incorporada en una fibra de quitosán. Las fibras pueden luego ser usadas para preparar una venda para heridas para sangrado superficial sin riesgo de vida o sangrado con riesgo de vida.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un polvo hemostático para uso en la fabricación de una venda hemostática para heridas; dicho polvo comprende al menos una sal de quitosán junto con al menos un material inerte.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee una venda hemostática para heridas que comprende al menos una sal de quitosán junto con al menos un material inerte.

Durante la fabricación del material de la presente invención se prepara una base activa por medio de una mezcla de quitosán y ácido en un solvente en el cual el quitosán es insoluble (usualmente 80:20 etanol:agua). De utilizarse, también se puede agregar un surfactante a esta mezcla. El solvente se evapora para proveer un material de base activa sustancialmente seco. El material de base activa luego se combina con otros materiales tales como materiales inertes para proveer el polvo de la presente invención.

La invención será descrita ahora en forma adicional a modo de ejemplo sólo con referencia a los siguientes ejemplos y figuras:

Figura 1: es una representación diagramática de la prueba de penetrabilidad descrita en la presente.

La Fig. 1 muestra un tubo de ensayo 1 que comprende una capa acuosa 2 y una capa de polvo hemostático 3. La distancia recorrida por la capa acuosa 2 se ilustra como banda 4.

Ejemplo 1 – proceso del polvo

Se mezclan el agua y el etanol (o cualquier otro solvente en el cual el chitosan no se disuelve). El ácido se disuelve en la combinación de agua y etanol. El surfactante se disuelve en la misma solución.

El polvo de chitosan crudo se agrega a la solución y se mezcla en una mezcladora tipo amasadora durante 15 minutos.

La mezcla resultante se seca a 60°C para extraer el etanol y el agua.

Los sólidos resultantes atraviesan un molinillo triturador para producir el tamaño de partícula requerido.

Esta sal de chitosan puede luego mezclarse y unirse con el polvo inerte seco para producir el hemostático final.

La Tabla 1 ilustra algunas de las varias combinaciones preparadas y su eficacia hemostática y penetrabilidad.

La "Base Activa 15" se prepara formando una pre-mezcla de 59% de chitosan y 41% de ácido succínico en una solución de 80:20 etanol:agua. El solvente luego se extrae secándose a 60°C.

Tabla 1

Base Activa 15	Chitosan Insoluble	Quitina	Harina de maíz	Alginato de calcio	Aquasorb® A400 CMC	Eficacia hemostática requeridos) (ml.	Penetrabilidad (altura cm)
100	-	-	-	-	-	0,15	0,3
50	50	-	-	-	-	0,2	1,5
50	-	5	-	-	-	0,2	2,5
25	-	75	-	-	-	0,35	3,0
50	-	-	5	-	-	0,25	3,0
50	-	-	-	50	-	0,2	3,0
25	-	-	-	75	-	0,4	3,0
75	-	-	-	25	-	0,2	2,5
50	-	-	-	-	50	0,3	2,5

Ejemplo 2 – revestimiento de fibra

Se prepara una solución de chitosan en agua con el ácido requerido. Se pueden agregar surfactantes y/o plastificadores.

Esto se puede aplicar luego a la tela existente, tal como gasa, mediante aspersión o revestimiento, etc.

Luego se seca la tela resultante.

Se puede usar un proceso de texturización final para ablandar la tela.

Ejemplo 3 – tela de chitosan

Se mezclan el agua y el etanol (o cualquier otro solvente en el cual el chitosan no se disuelva). El ácido se disuelve en la combinación de etanol y agua. Un surfactante/plastificador se puede disolver en la misma solución.

La solución resultante se puede aplicar a una fibra o a una tela hecha con las fibras o a una combinación de fibras de chitosan con cualquier otra fibra.

La masa de fibra húmeda resultante se seca para extraer el etanol y el agua.

De ser necesario, se puede usar un proceso de texturización final para ablandar cualquier tela resultante.

Las propiedades de eficacia hemostática y penetrabilidad de la presente invención fueron determinadas mediante las siguientes pruebas:

Penetrabilidad

Se agregaron 5 ml de agua destilada a un tubo de ensayo. Se agregó una gota de colorante alimenticio rojo al agua. Se colocaron delicadamente 3g de polvo hemostático sobre el agua de manera tal que se formó una capa (véase Fig. 1).

Después de 1 minuto, se midió la distancia recorrida por el agua en el polvo hemostático.

Se monitoreó la muestra en cuanto al bloqueo del gel.

Una distancia de 0,5 cm o más indica un hemostático efectivo para los fines de la presente invención.

Eficacia hemostática

La habilidad de un hemostático de unirse con partículas como bentonita es una medida de su eficacia hemostática.

A un recipiente que contenía 30 ml de agua destilada se agregó 0,5 g de polvo hemostático. La mezcla se agitó de manera moderada durante 3 minutos usando una barra de agitación magnética y un agitador. La mezcla agitada se filtro luego a través de un papel de filtro #1 Whatman.

240

Se determinó la cantidad de filtrado requerido para flocular 50 ml de una solución Bentonite® al 0,5%.

El uso de menos de 1ml del filtrado indica un hemostático efectivo para los fines de la presente invención.

La siguiente Tabla 2 muestra varias composiciones de base activa, junto con los resultados de las pruebas de penetrabilidad y eficacia hemostática:

Tabla 2

Muestra	Chitosan	Ácido Succínico	Surfactante	Prueba de penetrabilidad (altura cm)	Eficacia hemostática (ml. requeridos)
A	58,93	41,07	Ninguno	1,5	0,25
B	58,93	41,07	Ninguno	1,4	0,25
C	58,90	41,04	0,06 de ácido láurico	3,5	0,15
D	58,59	40,83	0,58 de Pluronic F58	3,3	0,15

La base activa que comprende surfactante absorbe más colorante en la prueba de penetrabilidad, lo que indica que la base forma un coágulo más estable y firme en la práctica.

La base activa que comprende surfactante requirió menos fluido para cumplir con los requisitos de la prueba de eficacia hemostático, lo que indica que la base minimiza el sangrado de una herida.

Eficacia hemostática *in vivo*

Los polvos hemostáticos fueron evaluados *in vivo* en un modelo porcino. Las heridas eran cortes completos de la arteria femoral. El polvo fue aplicado al

tajo de la herida y se aplicó compresión durante 5 minutos.

En la prueba "iii", se preparó la "Fórmula D" usando una base activa de una premezcla de 59% de chitosan y 41% de ácido succínico en una solución de solvente en la que el chitosan es insoluble. La solución de solvente se extrajo por secado.

Tabla 3

Prueba	Polvo	Penetrabilidad	No. de heridas tratadas	Resultados
i	100% de base activa 15	0,3 cm	3	Parcialmente exitoso. Una herida no paró de sangrar. Dos heridas pararon pero volvieron a sangrar después de algunos minutos.
ii	50% de base activa 15+ 50% de quitina inerte	2,65 cm	2	100% exitoso
iii	Fórmula D	1,2 cm	6	100% exitoso

Obviamente debe entenderse que la presente invención no intenta restringirse a los presentes ejemplos, que son descritos solamente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un polvo hemostático que comprende una sal de chitosan junto con al menos un material inerte.

2. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de chitosan comprende uno o más del grupo que consiste en: acetato de chitosan, lactato de chitosan, succinato de chitosan, malato de chitosan, sulfato de chitosan, acrilato de chitosan.

3. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal de chitosan comprende succinato de chitosan.

4. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de chitosan constituye al menos 5% en peso del polvo hemostático.

5. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal de chitosan constituye al menos 20% en peso del polvo hemostático.

6. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho al menos material inerte comprende uno o más del grupo que consiste en: celulosa, sílice ahumado, arena, arcilla, alginato, celulosa microcristalina, celulosa regenerada oxidada, polietilglicol, goma guar, goma xantano, chitosan, derivados de chitosan, quitina, sucrosa, lactosa, pectina, carboximetilcelulosa, harina molida de maíz, colágeno, gelatina, polivinilalcohol, ácido acrílico, polímeros de base ácida acrílicos intercrossados, sulfato de bario, arcilla, lactosa, sucrosa, almidón.

7. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

precedentes, en donde dicho al menos material inerte constituye al menos 30% en peso del polvo hemostático.

8. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de chitosan comprende partículas que atraviesan una pantalla de malla 5 pero son retenidas por una pantalla de malla 80.

9. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la sal de chitosan comprende partículas que atraviesan una pantalla de malla 20 pero son retenidas por una pantalla de malla 50.

10. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula de la sal de chitosan y el tamaño de partícula de dicho al menos material inerte son sustancialmente equivalentes.

11. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polvo hemostático comprende además al menos un surfactante médico.

12. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho al menos surfactante médico comprende uno o más del grupo que consiste en: copolímeros en bloque basados en óxido de etileno y óxido de propileno, ácidos grasos, sales de ácido graso, emulsionantes y surfactantes de base de silicona.

13. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho al menos surfactante médico es un ácido graso seleccionado de ácido láurico y ácido oleico.

14. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde dicho al menos surfactante médico constituye al menos 0,01% en peso del polvo hemostático.

15. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde dicho al menos surfactante médico está presente en la forma de un revestimiento alrededor de las partículas del polvo hemostático.

16. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polvo hemostático tiene un pH de 3,5 a 6.

17. Un polvo hemostático que comprende una sal de quitosán, en donde la penetrabilidad de fluido en el polvo hemostático es de 0,5 cm o más en 1 minuto.

18. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la penetrabilidad de fluido en el polvo hemostático es de 1 cm o más en 1 minuto.

19. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la penetrabilidad de fluido en el polvo hemostático es de 1,5 cm o más en 1 minuto.

20. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el polvo hemostático comprende además al menos un material inerte.

21. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en donde la sal de quitosán comprende uno o más del grupo que consiste en: acetato de quitosán, lactato de quitosán, succinato de quitosán, malato de quitosán, sulfato de quitosán, acrilato de quitosán.

45

22. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la sal de chitosan comprende succinato de chitosan.

23. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en donde la sal de chitosan constituye al menos 5% en peso del polvo hemostático.

24. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la sal de chitosan constituye al menos 20% en peso del polvo hemostático.

25. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde dicho al menos material inerte comprende uno o más del grupo que consiste en: celulosa, sílice ahumado, arena, arcilla, alginato, celulosa microcristalina, celulosa regenerada oxidada, polietilglicol, goma guar, goma xantano, chitosan, derivados de chitosan, quitina, sucrosa, lactosa, pectina, carboximetilcelulosa, harina molida de maíz, colágeno, gelatina, polivinilalcohol, ácido acrílico, polímeros de base ácida acrílicos intercrossados, sulfato de bario, arcilla, lactosa, sucrosa, almidón.

26. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, en donde dicho al menos material inerte constituye al menos 30% en peso del polvo hemostático.

27. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en donde la sal de chitosan comprende partículas que atraviesan una pantalla de malla 5 pero son retenidas por una pantalla de malla 80.

28. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la sal de chitosan comprende partículas que atraviesan una pantalla de malla 20

pero son retenidas por una pantalla de malla 50.

29. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28, en donde el tamaño de partícula de la sal de quitosan y el tamaño de partícula de dicho al menos material inerte son sustancialmente equivalentes.

30. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 29, en donde el polvo hemostático comprende además al menos un surfactante médico.

31. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 30, en donde dicho al menos surfactante médico comprende uno o más del grupo que consiste en: copolímeros en bloque basados en óxido de etileno y óxido de propileno, ácidos grasos, sales de ácido graso, emulsionantes y surfactantes de base de silicona.

32. Un polvo hemostático de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho al menos surfactante médico es un ácido graso seleccionado de ácido láurico y ácido oleico.

33. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, en donde dicho al menos surfactante médico constituye al menos 0,01% en peso del polvo hemostático.

34. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en donde dicho al menos surfactante médico está presente en la forma de un revestimiento alrededor de las partículas del polvo hemostático.

35. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 34, en donde el polvo hemostático tiene un pH de 3,5 a 6.

36. Un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la fabricación de una venda hemostática para heridas.

37. Una venda hemostática para heridas que comprende un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

38. Una venda hemostática para heridas de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la venda hemostática para heridas comprende fibras.

39. Una venda hemostática para heridas de acuerdo con la reivindicación 38, en donde las fibras son fibras de quitosan.

40. Un método para fabricar un polvo hemostático que comprende los pasos de: preparar una mezcla de quitosan y un ácido en un solvente en el cual el quitosan es insoluble, evaporar el solvente, y mezclar la sal de quitosan resultante con al menos un material inerte.

41. Un método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el solvente es 80:20 etanol:agua.

42. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 o 41, en donde el método incluye el paso de agregar al menos un surfactante médico.

43. Un método para detener la hemorragia que incluye los pasos de: aplicar al área de la herida un polvo hemostático de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36; y aplicar presión constante al área de la herida hasta que se forme un coágulo de gel.

44. Un método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el paso de aplicar presión constante sobre el área de la herida se lleva a cabo durante al menos 3 minutos.

MATERIAL HEMOSTÁTICO

Resumen

La presente invención se relaciona con polvos hemostáticos que comprende una sal de chitosan junto con al menos un material inerte. La presente invención también se relaciona con polvos hemostáticos en los cuales la penetrabilidad de fluidos es de 0,5 cm o más en 1 minuto. Al menos un surfactante médico puede estar opcionalmente incluido. Los polvos hemostáticos puede estar incorporado en vendas para heridas.

50

1/1

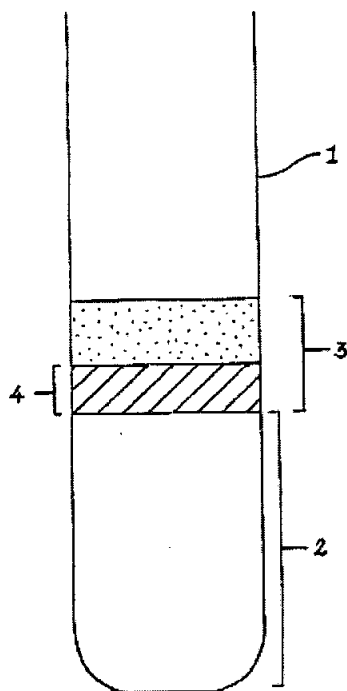


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004775

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/722 A61L15/22 A61L26/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 836 970 A (PANDIT ABHAY S [US]) 17 November 1998 (1998-11-17) column 1, lines 39-47 column 2, lines 9-22 tables 2-4 column 7, lines 10-19	1-44
A	EP 1 435 247 A1 (ACORDIS SPECIALITY FIBRES LTD [GB] SPECIALITY FIBRES AND MATERIAL [GB]) 7 July 2004 (2004-07-07) page 2, paragraph 5 examples claims	1-44
A	US 2004/243043 A1 (MCCARTHY SIMON J [US] ET AL) 2 December 2004 (2004-12-02) abstract claims 1-3	1-44
----- -/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2007

Date of mailing of the international search report

11/05/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, Carl

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004775

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 393 120 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LTD [GB]) 24 March 2004 (2004-03-24) page 1, lines 16-21 -----	1-44

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/004775

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 43 and 44 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/004775

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5836970	A	17-11-1998	NONE	
EP 1435247	A1	07-07-2004	AT 344059 T	15-11-2006
US 2004243043	A1	02-12-2004	AU 2004308397 A1	14-07-2005
			BR P10417956 A	27-03-2007
			CA 2548191 A1	14-07-2005
			EP 1704225 A2	27-09-2006
			WO 2005062880 A2	14-07-2005
GB 2393120	A	24-03-2004	AU 2003264890 A1	08-04-2004
			CA 2499498 A1	01-04-2004
			EP 1539258 A2	15-06-2005
			WO 2004026200 A2	01-04-2004
			JP 2006514843 T	18-05-2006
			US 2006172000 A1	03-08-2006

1P488 MENTRANE

50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,215
FECHA : JULIO 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-078520- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:10:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GOMEZ PINZON ASEMARCAS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86413666	21/07/2008	1,606,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

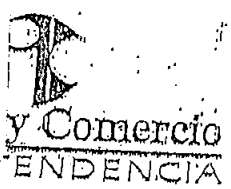
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-078520- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:10:06 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

STCP
Firma Responsable

Fecha 2008-07-29

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	8 78520
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/004775
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10885

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 78520

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 AGO. 2008
adpall