

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.12.13**

(30) Prioridade(s): **2004.12.21 DE**
102004061406

(43) Data de publicação do pedido: **2007.09.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.09.18**
248/2008

(73) Titular(es):

BAYER INNOVATION GMBH
51368 LEVERKUSEN

DE

(72) Inventor(es):

BURKHARD FUGMANN
MELITA DIETZE

DE

DE

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **ESPUMAS DE POLIURETANO RESISTENTES À INFECÇÃO, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO EM COMPRESSAS ABSORVENTES ANTI-SÉPTICAS PARA FERIDAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"ESPUMAS DE POLIURETANO RESISTENTES À INFECÇÃO, PROCESSO
PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO EM COMPRESSAS
ABSORVENTES ANTI-SÉPTICAS PARA FERIDAS"**

A invenção descreve espumas de poliuretano hidrofílico microbicidas que contêm poli-hexametilenobiguanida (PHMB), e/ou o seu cloridrato, e um superabsorvente. A invenção também descreve compressas absorventes preparadas a partir de tais espumas, os processos para a preparação das espumas de poliuretano terapeuticamente activas e as compressas absorventes preparadas a partir de tais espumas.

DESCRIÇÃO**"ESPUMAS DE POLIURETANO RESISTENTES À INFECÇÃO, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO EM COMPRESSAS ABSORVENTES ANTI-SÉPTICAS PARA FERIDAS"**

O presente pedido de patente de invenção diz respeito a uma espuma de poliuretano resistente a infecções, em particular a uma espuma de poliuretano hidrofílico, em que a camada de espuma contém a poli-hexametilenobiguanida (PHMB) antisséptica e/ou o seu cloridrato, sob a forma de micropartículas e/ou de uma solução homogénea, bem como um superabsorvente, a um processo para a sua preparação e a sua utilização em compressas absorventes.

De um modo geral, na prática clínica, faz-se questão em utilizar materiais resistentes a infecções para se conseguir o melhor controlo possível de infecções provocadas por contacto de material exógeno com tecido danificado ou com fluidos corporais. Devido às suas propriedades versáteis e flexibilidade, os materiais poliméricos aos quais se conferiu resistência a infecções são particularmente adequados para a preparação de artigos medicinais ou de meios auxiliares.

No documento US 4 479 795 A encontra-se descrito um artigo medicinal constituído por polímeros permeáveis que contêm substâncias microbidas para libertação, que são capazes de se difundir até à superfície do polímero, em particular ácidos carboxílicos.

No documento US 5 451 424 A encontra-se descrito um processo para a preparação de um artigo medicinal a partir de um produto de fusão polimérico homogéneo, em particular

poliuretano ou copolímeros de blocos de poliuretano-siloxano, e cloro-hexidina.

No documento WO 96/22114 A encontra-se descrito um artigo medicinal que contém poliuretano enquanto material polimérico, no qual se encontra homogeneamente dissolvido um agente microbicida, o triclosano, enquanto agente amaciador, numa quantidade até 30% em peso. O poliuretano descrito é preparado por mistura de uma resina de poliuretano com o triclosano.

No documento GB 2085454 A encontra-se descrita a utilização de um comonomero microbicida para a preparação do correspondente polímero activo.

Neste contexto, não se encontra descrito um material polimérico microbicida para a preparação de artigos medicinais que contenham PHMB, enquanto agente microbicida, no veículo polimérico sob a forma de micropartículas.

As feridas grandes ou crónicas têm uma tendência particular para infectar. As compressas absorventes poliméricas e antissépticas para feridas deverão evitar as infecções, de um modo fiável e compatível com a pele, auxiliando assim o processo de cura.

No documento WO 03/066116 A1 = US 2003/0149406 A1 encontram-se descritas compressas absorventes poliméricas de camadas duplas constituídas por espuma de poliuretano, de preferência HYPOL, nas quais é possível incorporar as substâncias terapêuticamente activas. Pelo menos uma das camadas é um hidrogel para cobrir a ferida. Um ou vários dos ingredientes activos estão dispersos no veículo polimérico ou incorporados em micelas. Apenas as micelas que se encontram próximas da superfície conseguem libertar o ingrediente activo.

No documento US 2004/0018227 A1 encontram-se descritas compressas absorventes com três camadas constituídas, *inter alia*, por uma espuma de poliuretano porosa que é capaz de absorver os exsudados das feridas, actuando como uma esponja. A massa de poliuretano pode conter substâncias microbianas e factores de crescimento. Não há nenhuma descrição dos agentes superabsorventes que são úteis como constituintes de ligação à humidade, nem se proporciona nenhuns exemplos do modo de incorporação das substâncias activas ou dos factores de crescimento no poliuretano.

O documento EP 1 175 148 A1 reivindica compressas absorventes poliméricas constituídas por espumas de PU, em cuja estrutura o agente antisséptico, incluindo o PHMB, se encontra quimicamente ligado à estrutura polimérica por meio de ligações covalentes. Neste caso, a ligação covalente à espuma de PU de suporte implica que a biodisponibilidade é limitada.

Nos documentos EP 0 106 439 A1 e GB 2 290 031 A1 encontram-se descritas compressas absorventes poliméricas de camadas múltiplas, constituídas por uma camada intermédia de espuma de poliuretano na qual é possível incorporar as substâncias terapeuticamente activas, *v.g.*, por impregnação, embora não seja descrita a forma sob a qual as substâncias terapeuticamente activas se encontram presentes e qual é a sua disponibilidade para a ferida que se pretende tratar.

No documento GB 2 170 713 A1 encontram-se descritas, explicitamente, espumas de PU microporosas que são úteis enquanto compressas absorventes, as quais são impregnadas por absorção de uma solução antisséptica; neste caso, a substância terapêutica apenas está disponível

temporariamente, até ser removida, *v.g.*, pelo exsudado da ferida.

No documento WO 02/100450 A1 encontram-se descritos geles de poliuretano que contêm a substância activa, facultativamente sob a forma de uma espuma, para utilização sobre a pele e/ou feridas, em que os geles contêm um ingrediente activo homogéneo para aplicação transdérmica.

No documento DD 139942 encontra-se descrito um processo para a preparação de compressas absorventes de espuma de PU de camada única que possuem uma actividade antibacteriana ou outra actividade terapêutica; no entanto, aparentemente, o processo exige sempre a adição de uma substância hidrofílica para além do ingrediente activo, *v.g.*, hidratos de carbono em proporções compreendidas entre 1% e 50%, ou qualquer outro agente hidrofílico que favoreça a granulação.

O PHMB encontra-se amplamente descrito na literatura, enquanto agente antisséptico.

No documento WO 99/40791 A1 encontra-se descrita, *v.g.*, uma película antimicrobiana, adesiva, transparente e insolúvel em água que é aplicável a superfícies e tem uma acção desinfectante tanto a curto prazo como a longo prazo. A película antimicrobiana contém um polímero de biguanida orgânico, bem como um material metálico antimicrobiano.

No documento US 5869073 A1 encontra-se descrita uma composição líquida para o revestimento de superfícies. A composição líquida é constituída por uma solução, dispersão ou suspensão de um polímero de biguanida e de um material metálico antimicrobiano.

A utilização do material metálico biocida suplementar faz com que o fabrico das compressas absorventes seja inconveniente e dispendioso.

Nos documentos US 2004/0028722 A1 e WO 02/03899 A1 encontra-se descrita uma compressa absorvente de celulose para feridas crónicas, a qual contém aditivos antimicrobianos, *v.g.*, PHMB. A celulose, enquanto material de suporte, apresenta como desvantagem uma tendência para se colar à ferida, fazendo com que seja mais difícil mudar o penso e podendo assim prejudicar o processo de cura.

No documento WO 97/059 10 A1 encontra-se descrito um material celulósico que contém uma mistura de PHMB e de um polímero aniónico, tal como, *v.g.*, um superabsorvente de poli(ácido acrílico). O material descrito é utilizado em fraldas e pensos higiénicos, não havendo menção à sua utilização no sector do tratamento de feridas.

No documento US 4643181 encontra-se descrito um penso cirúrgico que compreende um substrato revestido com uma camada adesiva antimicrobiana. O agente antimicrobiano é PHMB com partículas de determinados tamanhos. No entanto, a presença de PHMB na camada adesiva não impede que a parte restante do penso seja colonizada por bactérias.

De igual modo, no documento WO 88/01877 A1 encontra-se descrita uma compressa absorvente de PU hidrofílico que compreende uma camada adesiva de gel hidrofílico que pode conter ingredientes activos antimicrobianos. De um modo geral, a capacidade das camadas adesivas de hidrogel para absorverem os exsudados de feridas é muito limitada. A necessidade frequente de se incorporar uma camada de espuma polimérica suplementar para tal fim, faz com que o fabrico da compressa absorvente seja inconveniente e dispendioso.

No seguimento da técnica anterior, constitui um objecto da presente invenção preparar um material polimérico microbicida adequado para aplicações clínicas, em particular para a preparação de compressas absorventes, que garanta uma biodisponibilidade óptima e prolongada do agente antisséptico, que seja capaz de absorver o excesso de exsudado das feridas, que permita a mudança de ar e de humidade e cujo fabrico seja simples e pouco dispendioso.

Assim sendo, a presente invenção proporciona geles de poliuretano celular hidrofílico que contêm PHMB ou cloridrato de PHMB e também um superabsorvente, caracterizados pelo facto de a PHMB e/ou o cloridrato de PHMB se encontrar presente no gel de poliuretano sob a forma de uma dispersão de micropartículas e/ou de uma solução homogénea.

Como gel celular de poliuretano refere-se, por exemplo, uma espuma de gel de poliuretano com uma estrutura em células fechadas ou células abertas e de preferência em células abertas. De um modo geral, os tamanhos dos poros da espuma irão variar entre 10 μm e 2000 μm e de preferência entre 50 μm e 500 μm .

Tal como utilizada na presente invenção, a expressão "dispersão de micropartículas" pretende designar uma dispersão praticamente uniforme de substância no veículo, sob uma forma finamente triturada ou micronizada. De um modo geral, o tamanho das partículas é de uma ordem entre 0,5 μm e 50 μm , sendo utilizadas preferencialmente partículas com um tamanho entre 1 μm e 5 μm .

Na presença do superabsorvente, a dispersão ou solução de micropartículas praticamente homogénea da PHMB ou do cloridrato de PHMB no veículo da presente invenção

proporciona uma elevada capacidade de absorção de fluidos, em particular fluidos de feridas, com uma acção microbicide simultânea que é imediata e/ou que se prolonga ao longo de um período entre 1 e 30 dias, de preferência entre 2 e 15 dias e mais preferencialmente entre 5 e 7 dias. De um modo geral, a capacidade de absorção de qualquer fluido varia bastante em função da constituição do fluido, entre outros factores, desde 1 a 15 vezes e de preferência 2 a 10 vezes o peso do gel de poliuretano da presente invenção.

No caso de a espuma de gel de poliuretano da presente invenção ser utilizada como compressa absorvente, uma das suas propriedades características é o facto de o exsudado das feridas que contém germes ser absorvido no material de espuma de poliuretano, não voltando a ser libertado na ferida daí resultando um aperfeiçoamento em termos de combate aos germes, comparativamente com a técnica anterior, bem como concentrações surpreendentemente baixas do microbicide no veículo e um espectro alargado de germes.

A vantagem de se utilizar a espuma de gel de poliuretano da presente invenção numa compressa absorvente é o facto de haver um efeito instantâneo e ainda um efeito a longo prazo, ao longo de vários dias, que vai facilitar a formação de novo tecido, sem que esta seja comprometida pelas mudas frequentes do penso. Devido à combinação da estrutura da espuma do veículo de gel de poliuretano com o efeito absorvente do superabsorvente para absorção do fluido de feridas, num meio de humidade ideal, obtém-se um ambiente propício à cura. A fixação e a destruição dos germes na espuma de poliuretano protegem a ferida, com êxito, contra novas infecções. É ainda possível aumentar o êxito de cura por meio da adição de uma ou várias

substâncias activas suplementares e/ou por meio da adição de enzimas, factores de crescimento ou então implantes celulares de pele ou células estaminais, que também podem estar presentes, facultativamente, nas camadas suplementares de um penso. É possível aumentar o bem-estar do paciente por meio da utilização de espumas de poliuretano que são elásticas, hidrofílicas e não lesam a pele e/ou de anestésicos locais que são incorporados no veículo para o alívio das dores. A estrutura de espuma do penso proporciona o isolamento térmico da ferida.

Como materiais poliméricos úteis refere-se, por um lado, geles de espumas de poliuretano particularmente hidrofílicos obtidos a partir de isocianatos não aromáticos e a) poliéter-polióis com 2 a 6 grupos hidroxilo, que possuem valores OH entre 20 e 112 e um teor em óxido de etileno (OE) $\geq 10\%$ em peso,

- b) antioxidantes,
- c) catalisadores,
- d) diisocianato de hexametileno ou um diisocianato de hexametileno modificado,
- e) substâncias activas antimicrobianas,
- f) superabsorvente,
- g) agente de formação de espuma,

em que o produto das funcionalidades dos componentes a) e d) formadores de poliuretano é pelo menos de 5,2, a quantidade de catalisador c) está compreendida entre 0,005% e 0,5% em peso com base no poliol a), a proporção entre grupos NCO livres no componente d) e os grupos OH livres no componente a) (índice de isocianato/100) está compreendida entre 0,30 e 0,70 e a quantidade de substância activa e) está compreendida entre 0,0001% e 25% em peso, de

preferência entre 0,001% e 5% em peso e mais preferencialmente entre 0,01% e 1% em peso com base no poliol a). O índice de isocianato (K , proporção entre os grupos NCO livres utilizados na reacção e os grupos OH livres $\times 100$) dos materiais de gel de poliuretano na presente invenção irá variar em função da funcionalidade dos componentes isocianato (F_I) e dos componentes poliol (F_P) utilizados, no intervalo entre 30 e 70 e de preferência no intervalo entre 45 e 60. É muito simples calcular o índice de isocianato necessário para a formação de gel, utilizando a fórmula seguinte:

$$K \approx \frac{F_I}{F_P \cdot (F_I - 1)} \times 100$$

Consoante os valores de adesividade e elasticidade que se pretenda que o gel apresente, o índice de isocianato real que se irá utilizar pode diferir do valor calculado até $\pm 20\%$. A quantidade de superabsorvente f) está compreendida entre 0,1% e 50% em peso, de preferência entre 2% e 30% em peso e mais preferencialmente entre 25% e 29% em peso, com base no resultado total da soma dos componentes a) e d) formadores de poliuretano.

Os poliéter-polióis a) da presente invenção são conhecidos *per se* e podem ser preparados, *v.g.*, através da sua polimerização com epóxidos, tais como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou tetra-hidrofurano, ou por adição de tais epóxidos, de preferência o óxido de etileno e o óxido de propileno - facultativamente misturados entre si ou então individualmente - sobre componentes desencadeadores que possuam pelo menos dois átomos de hidrogénio reactivos, tais como água, etileno-glicol, propileno-glicol, dietileno-glicol, dipropileno-

glicol, glicerol, trimetilenopropano, pentaeritritol, sorbitol ou sacarose. Como exemplos representativos dos compostos poli-hidroxi de elevado peso molecular supramencionados que se pretende utilizar refere-se os que se encontram descritos, v.g., em High Polymers, Vol. XVI, "Polyurethanes, Chemistry and Technology" (Saunders-Frisch, Interscience Publishers, Nova Iorque, Vol. 1, 1962, páginas 2 a 34). De acordo com a presente invenção, são preferíveis os poliéter-polióis que possuem entre 3 e 4 e mais preferencialmente 4 grupos hidroxilo e um número OH compreendido entre 20 e 112 e de preferência entre 30 e 56. De preferência, o teor em óxido de etileno dos poliéter-polióis utilizados de acordo com a presente invenção é $\geq 20\%$ em peso.

O componente isocianato d) compreende diisocianato de hexametileno monomérico ou trimerizado ou diisocianato de hexametileno modificado por grupos biureto, uretidiona ou alofanato ou por pré-polimerização com poliéter-polióis, ou misturas de poliéter-polióis, com base nos componentes desencadeadores habituais que possuem pelo menos dois átomos de hidrogénio reactivos e epóxidos, tais como óxido de etileno ou óxido de propileno com um número OH ≤ 850 e de preferência entre 100 e 600. É preferível utilizar diisocianato de hexametileno modificado, em particular por pré-polimerização com poliéter-dióis com um número OH entre 200 e 600, cujo teor residual de diisocianato de hexametileno monomérico seja inferior a 0,5% em peso.

Os catalisadores c) úteis compreendem aqueles que são activos para a reacção entre os grupos hidroxilo e isocianato e de preferência aqueles que são conhecidos genericamente na química de poliuretanos. Como

catalisadores ilustrativos utilizados refere-se a minas terciárias, tais como trietilamina, N-tetrametiletileno-diamina, 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano, N,N-dimetilbenzil-amina, N-metil-N'-dimetilaminoetilpiperazina, pentametil-dietilenotriamina, ou então bases de Mannich que são conhecidas como catalisadores e se formam a partir de aminas secundárias, tais como dimetilamina, e aldeídos (formaldeído) ou cetonas (acetona) e fenóis, ou sila-aminas que possuem ligações C-Si, tais como 2,2,4-trimetil-2-silamorfolina e 1,3-dietilamino- metiltetrametildissiloxano. Como catalisadores úteis refere-se ainda os compostos de metais orgânicos, em particular compostos de estanho, tais como acetato de estanho(II), etil-hexanoato de estanho(II), compostos de estanho(IV), tais como, v.g., dicloreto de dibutil-estanho, dilaurato de dibutil-estanho, maleato de dibutil-estanho, carboxilatos de bismuto(III) que são solúveis nos poliéter-polióis anidro a) e têm por base ácido carboxílicos de cadeia linear ou ramificada, saturados ou insaturados, que possuem entre 2 e 18 e de preferência entre 6 e 18 átomos de carbono. São preferíveis os sais de Bi(III) de ácidos carboxílicos saturados de cadeia ramificada que possuem grupos carboxilo terciários, tal como o ácido 2,2-dimetiloctanóico (v.g., ácidos versáticos, Shell). São particularmente adequadas as formulações destes sais de Bi(III) com uma proporção em excesso de tais ácidos carboxílicos. É extraordinariamente útil uma solução de 1 mol do sal Bi(III) de ácido versático 10 (ácido 2,2-dimetiloctanóico) com um excesso de 3 mol deste ácido e um teor em Bi de cerca de 17% (neodecanoato de Bi(III), Coscat 83 da empresa Brenntag NV). Há outros catalisadores adequados que se encontram descritos no

documento DE-OS 29 20 501, entre a linha 5 da página 29 e a linha 25 da página 31.

De preferência, utiliza-se os catalisadores em quantidades compreendidas entre 0,03% e 0,2% em peso, com base no poliol a).

Como antioxidantes b) úteis para os geles de poliuretano da presente invenção refere-se, em particular, os estabilizadores fenólicos espacialmente obstruídos, tais como BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), Vulkanox BKF (2,2'-metilenobis(6-terc-butil-4-metilfenol) (Lanxess), Irganox 1010 (tetraquis[3-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-propionato de pentaeritritilo], Irganox 1076 (3-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-propionato de octadecilo) (Ciba Specialty Chemicals) ou tocoferol (vitamina E). é preferível utilizar os antioxidantes de tipo α -tocoferol. Há outros estabilizadores que se encontram descritos, por exemplo, na obra de Ullmann (5ª edição, Volume A3, páginas 91 a 111; Volume A20, páginas 461 a 479; Volume A23; páginas 381 a 391). As propriedades estabilizadoras dos estabilizadores fenólicos podem ainda ser potenciadas por adição de sulfuretos ou dissulfuretos organicamente substituídos, tais como, v.g., Irganox PS800 (3,3'-tiopropionato de dilaúrico) ou didecil-dissulfureto de dioctilo. Também é possível utilizar combinações dos tipos fenólicos.

De preferência, os antioxidantes são utilizados em quantidades compreendidas entre 0,1% e 2,0% em peso e especialmente entre 0,15% e 0,5% em peso, com base no poliol a). No caso das mistura de antioxidantes, conforme descrito antes, utiliza-se os antioxidantes preferencialmente

em quantidades compreendidas entre 0,05% e 0,5% em peso por cada substância individual, com base no poliol a).

Como substâncias activas e), utilizadas nas espumas de gel de poliuretano da presente invenção, refere-se pelo menos um antisséptico, de preferência a poli-hexametilenobiguanida (PHMB) ou os seus sais, mais preferencialmente o cloridrato de PHMB, mas também outras substâncias activas seleccionadas entre o conjunto constituído por antibióticos de largo espectro, as substâncias activas antivirais, as substâncias activas antifúngicas, os péptidos antipatogénicos, os anestésicos locais, as substâncias activas com um efeito antisséptico, hemostático, reparador de feridas, imunomodulador ou promotor da granulação ou então um efeito sobre o sistema nervoso central, as enzimas, em particular as que possuem um efeito antibacteriano, *v.g.*, lisozima, papaína, tripsina, bactilisina, glicose-oxidase, os factores de crescimento, em particular o factor de crescimento epidérmico (EGF), o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o factor alfa/beta de crescimento transformante (TGF), o factor de crescimento semelhante à insulina (IGF, ILGF), o factor de crescimento dos fibroblastos (FGF), o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), o factor de crescimento derivado do sangue (BDGF), o factor de crescimento tecidual, os factores semelhantes aos de crescimento e à amelogenina (GAF) ou os implantes celulares de células da pele ou estaminais, utilizadas individualmente ou em combinação.

Como antibióticos de largo espectro úteis refere-se, em particular, a fosfomicina, a gentamicina ou a mupirocina e também os ácidos quinolonacarboxílicos antibacterianos;

como agentes antivirais úteis refere-se, em particular, os virostáticos análogos de nucleósidos, tais como aciclovir, ganciclovir, vidarabina, zidovudina ou então foscarnet; como agentes antifúngicos úteis refere-se, em particular, os antimicóticos azólicos, tais como fluconazole, clotrimazole ou itraconazole, e as alilaminas, tais como terbinafina, ou morfolinas, tais como amorolfina, ou polienos, tais como natamicina; como péptidos antipatogénicos úteis refere-se, v.g., lisozima, e os anestésicos locais, por exemplo, lidocaína, benzocaína, bupivacaína ou procaína. É muito mais preferível utilizar o cloridrato de poli-hexametilenobiguanida por si só.

Os superabsorventes f) são sais de poliacrilatos absorventes de água conhecidos e seus copolímeros, em particular os sais de sódio e de potássio. Podem ser reticulados ou não reticulados e encontram-se disponíveis nos circuitos comerciais. Como produtos particularmente adequados refere-se os que se encontram descritos no documento DE 37 13 601 A1 e também os superabsorventes de nova geração que possuem baixos teores em água remanescente, a qual pode ser removida por secagem, e uma capacidade elevada de dilatação sob pressão. São particularmente preferidos os polímeros ligeiramente reticulados à base de ácido acrílico/acrilato de sódio. Estes produtos encontram-se disponíveis sob a designação 'Favor T' (Degussa AG). Há outros absorventes que também são adequados, v.g., carboximetilcelulose e goma de caraia.

Os agentes formadores de espuma g) úteis compreendem os agentes formadores de espuma normalmente utilizados na química de poliuretanos. Como exemplos, é possível referir o dióxido de carbono gerado quimicamente *in situ*, enquanto

produto de reacção de isocianato com água, ou agentes de insuflação isentos de água e com acção física, tais como líquidos de baixo ponto de ebulição, por exemplo, fluorocarbono 113 (FKW 113), hidrofluoroclorocarbono 22 (HFCKW 22), n-pentano, isopentano, ciclopentano, butanos e hexanos. Há outros exemplos que se encontram descritos por Becker/Braun em *Kunststoff-Handbuch*, Volume 7, Polyurethane, 3ª edição, Carl Hanser Verlag Munique-Viena, 1993, páginas 115 a 118. No entanto, os gases inertes são particularmente úteis enquanto formadores de espuma para os poliuretanos da presente invenção. De acordo com esta técnica, incorpora-se os gases, tais como, v.g., azoto, gases raros ou dióxido de carbono, recorrendo à tecnologia de mistura de poliuretano comercialmente disponível, sem adição de água.

É possível fazer variar bastante o grau de formação de espuma em função das quantidades incorporadas de agente formador de espuma.

As composições em gel de poliuretano da presente invenção são preparadas por processos convencionais, tal como descrito, por exemplo, por Becker/Braun em *Kunststoff-Handbuch*, Volume 7, Polyurethane, 3ª edição, Carl-Hanser Verlag Munique Viena, 1993, páginas 139 e seguintes. É possível efectuar a reacção de várias maneiras, tal como também aí se descreve. De preferência, dissolve-se ou dispersa-se o catalisador em 1% a 10% da quantidade total de poliol a), que contém antioxidantes b), formando assim a mistura A). Mistura-se a quantidade restante do poliol a) com uma ou várias das substâncias activas e) e com o superabsorvente f) para se obter a mistura B). Depois, é possível efectuar a reacção, misturando inicialmente as

misturas A) e B) e acrescentando subsequentemente a mistura de isocianato, neste caso o diisocianato de hexametileno facultativamente modificado d). Assim, adiciona-se directamente o agente de formação de espuma g), no estado gasoso ou líquido, aos geles de poliuretano hidrofílico da presente invenção, reduzindo deste modo a densidade do gel resultante até 1/6 do valor inicial da densidade da massa do gel e fazendo aumentar consequentemente o seu volume. Também é possível combinar, simultaneamente, todos os constituintes A), B), d) e g). No caso de serem utilizados líquidos de baixo ponto de ebulição, estes são preferencialmente misturados com um dos componentes A), B) ou d). Há uma descrição com um amplo âmbito de aplicação que pode ser encontrada no documento WO 94/07935 A1, entre a linha 9 da página 19 e a linha 18 da página 22.

É ainda possível utilizar, preferencialmente, espumas de geles de poliuretano hidrofílico constituídas por um gel de poliuretano, o qual é elástico de um modo auto-adesivo ou, em alternativa, de um modo não adesivo, e o qual contém (A) entre 25% e 62% ou, em alternativa, entre 15% e 62% em peso, de preferência entre 30% e 60% ou, em alternativa, entre 20% e 57% em peso e mais preferencialmente entre 40% e 57% ou, em alternativa, entre 25% e 47% em peso, com base no resultado total da soma entre (A) e (B), de um poliuretano covalentemente reticulado, enquanto matriz de elevado peso molecular,

(B) entre 75% e 38% ou, em alternativa, entre 85% e 38% em peso, de preferência entre 70% e 40% ou, em alternativa, entre 80% e 43% em peso e mais preferencialmente entre 60% e 43% ou, em alternativa, entre 75% e 53% em peso, com base no resultado total da soma entre (A) e (B), de um ou vários

compostos poli-hidroxílicos que são firmemente fixados à matriz por meio de forças de valência secundárias, que possuem um peso molecular médio compreendido entre 1000 e 12 000, de preferência entre 1500 e 8000 e mais preferencialmente entre 2000 e 6000, e um número OH médio entre 20 e 112, de preferência entre 25 e 84 e mais preferencialmente entre 28 e 56, enquanto dispersante líquido, estando o dispersante praticamente isento de compostos hidroxílicos que possuam um peso molecular inferior a 800, de preferência inferior a 1000 e mais preferencialmente inferior a 1500,

(C) entre 0,00001% e 25% em peso, de preferência entre 0,001% e 5% em peso e mais preferencialmente entre 0,001% e 2,5%, com base no resultado total da soma entre (A) e (B), de substância activa, de preferência poli-hexametileno-biguanida e mais preferencialmente o seu cloridrato, e facultativamente uma ou várias substâncias activas suplementares,

(D) entre 0,1% e 50% em peso, de preferência entre 2% e 30% em peso e mais preferencialmente entre 25% e 29% em peso, com base no resultado total da soma entre (A) e (B), de superabsorvente,

(E) entre 0,01% e 10% em peso, com base na resultado total da soma entre (A) e (B) de agentes de formação de espuma e ainda, facultativamente,

(F) entre 0% e 100% em peso, com base no resultado total da soma entre (A) e (B), de cargas e/ou aditivos,

sendo possível obter tais espumas por reacção de uma mistura de

I) um ou vários poliisocianatos,

II) um ou vários compostos poli-hidroxi com um peso molecular médio compreendido entre 1000 e 12 000 e um número OH médio compreendido entre 20 e 112,

III) uma ou várias substâncias activas antimicrobianas,

IV) um ou vários materiais absorventes de água,

V) um agente formador de espuma que é líquido ou gasoso à temperatura ambiente,

VI) facultativamente, catalisadores e aceleradores para a reacção entre os grupos isocianato e os grupos hidroxilo e ainda, facultativamente,

VII) cargas e aditivos conhecidos *per se* na química de poliuretanos,

em que a mistura está praticamente isenta de compostos hidroxi com um peso molecular inferior a 800, a funcionalidade média dos poliisocianatos (F_I) está compreendida preferencialmente entre 2 e 4, a funcionalidade média do composto poli-hidroxi (F_P) está compreendida entre 3 e 6 e o índice de isocianato (K) satisfaz a fórmula

$$K = \frac{300 \pm X}{(F_I \cdot F_P) - 1} + 7$$

em que o valor de X é ≤ 120 , de preferência o valor de X é ≤ 100 e mais preferencialmente o valor de X é ≤ 90 e o índice K está compreendida entre 50 e 70, em que as médias de peso molecular e número OH especificadas são médias numéricas.

É possível obter os geles de poliuretano a partir dos compostos de partida conhecidos *per se* na química de poliuretanos, por processos conhecidos *per se*, tal como se encontra descrito, por exemplo, nos documentos DE 31 03 499 A1, DE 31 03 500 A1 e EP 0 147 588 A1. No entanto, é

essencial que sejam cumpridas as condições definidas antes para a selecção dos constituintes do gel para assim se distinguir as propriedades dos geles desejados e se obter, por um lado, geles elásticos não adesivos ou, em alternativa, geles auto-adesivos.

Os compostos poli-hidroxi preferidos são poliéter-polióis, conforme se encontra indicado de uma forma mais específica nos pedidos de patente de invenção supramencionados, disponíveis para consulta.

Como componentes poliisocianato I) úteis refere-se, não só os isocianatos (ciclo)alifáticos, mas também os aromáticos. Como poliisocianatos (ciclo)alifáticos preferidos refere-se o diisocianato de 1,6-hexametileno, bem como os seus biuretos e trímeros, e a classe de diisocianatos de difenilmetano hidrogenados ("MDI"). Os poliisocianatos aromáticos preferidos são aqueles que se obtêm por destilação, tais como misturas MDI de isómeros 4,4' e 2,4' ou 4,4'-MDI e também as classes de diisocianatos de tolileno ("TDI"). As classes TDI também podem conter fracções funcionais mais elevadas devido a modificações, tais como a biuretação ou trimerização. Os diisocianatos que caracterizam os poliisocianatos podem ser seleccionados, em particular, v.g., entre o conjunto constituído pelos diisocianatos aromáticos ou alifáticos não modificados ou, em alternativa, pelos produtos modificados que foram obtidos por pré-polimerização com aminas, polióis ou poliéter-polióis.

Os compostos poli-hidroxi II) úteis abrangem os materiais indicados na alínea a) anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados a partir de isocianatos não aromáticos.

As substâncias activas III) úteis abrangem as que foram indicadas como sendo preferidas e particularmente preferidas na alínea e) anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados a partir de isocianatos não aromáticos. É muito mais preferível utilizar cloridrato de poli-hexametilenobiguanida por si só.

De preferência, os materiais absorventes de água IV) úteis abrangem o superabsorvente indicado na alínea f) anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados a partir de isocianatos não aromáticos, de preferência os superabsorventes preferidos da alínea f).

Como agentes formadores de espuma V) úteis refere-se os que são vulgarmente utilizados na química de poliuretanos e que estão indicados na alínea g) anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados a partir de isocianatos não aromáticos. Consoante as suas propriedades, tais agentes formadores de espuma irão estar dissolvidos na espuma de poliuretano final.

Como catalisadores e aceleradores VI) úteis para a reacção entre grupos isocianato de grupos hidroxilo refere-se, facultativamente, os que estão indicados na alínea c) anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados a partir de isocianatos não aromáticos.

Como cargas e aditivos VII) úteis refere-se os aditivos conhecidos *per se* na química de poliuretanos. Tais aditivos compreendem, facultativamente, os antioxidantes referidos na descrição anterior a propósito da descrição dos geles de espuma de poliuretano preparados

a partir de isocianatos não aromáticos. De acordo com a presente invenção, é possível adicionar cargas, pigmentos, pigmentos metálicos, agentes espessantes, substâncias tensioactivas, expansores, resinas, etc., aos materiais hidrofílicos do gel de espuma, de preferência numa quantidade até 100% em peso, com base no peso total do gel. Como cargas inorgânicas úteis refere-se, em particular, pós constituídos por óxido de zinco, dióxido de titânio, barite, cré, gesso, quieserite, carbonato de sódio, óxido de cério, areia de quartzo, caulino, negro-de-carvão e microsferas ocas de vidro, bem como fibras curtas, tais como fibras de vidro com um comprimento entre 0,1 mm e 1 mm. Como cargas orgânicas é possível referir, em particular, pós à base de polistireno, poli(cloreto de vinilo), ureia-formaldeído e poli-hidrazodicarbonamida, pós expansíveis e fibras com um comprimento $< 0,01$ mm, v.g., fibras à base de poli(ácidos acrílicos) e seus sais ou semelhantes, conforme descrito, por exemplo, em Absorbent Polymer Technology (Brannon-Peppas, Harland, Elsevier, Amsterdão-Oxford-Nova Iorque -Tóquio, 1990, páginas 9 a 22), e ainda materiais utilizados como fibras têxteis, tais como, v.g., fibras de poliéster ou poliamida. Como pigmentos ou corantes úteis refere-se, em particular, os que são utilizados em alimentos, embalagens ou cosméticos, tais como pigmentos de óxido de ferro ou de óxido de crómio, pigmentos à base de ftalocianina ou à base de grupos monoazo. Como substâncias tensioactivas úteis refere-se, por exemplo, celulose pulveriforme, carvão activado e produtos de sílica.

Para modificar as propriedades adesivas dos geles, é possível adicionar-lhes, facultativamente, expansores e

resinas, isto é, compostos poliméricos de vinilo, poliacrilatos e outros copolímeros vulgarmente utilizados nas técnicas de adesão, ou então adesivos à base de materiais naturais, até um teor de 10% em peso, com base no peso da composição de gel.

As composições de gel de poliuretano da presente invenção são preparadas por processos convencionais, tal como descrito, por exemplo, por Becker/Braun em *Kunststoff-Handbuch*, Volume 7, Polyurethane, 3ª edição, Carl-Hauser Verlag Munique Viena, 1993, páginas 139 e seguintes. Tal como aí se refere, é possível efectuar a reacção utilizando diversos procedimentos e máquinas.

De um modo geral, é possível utilizar as composições de gel de espuma de poliuretano da presente invenção para a preparação de artigos medicinais, em particular artigos acabados e camadas adesivas, e de preferência que entrem em contacto com os tecidos de seres humanos e animais, tal como sucede com a pele, as mucosas, as feridas abertas ou os fluidos e exsudados corporais, tais como, v.g., saliva, sangue, fluidos de feridas, urina, fezes ou suor. Os materiais também são úteis para adesão e fixação à pele.

É preferível utilizar as composições de gel de espuma de poliuretano da presente invenção no sector do tratamento de feridas, em particular como materiais elásticos moderada ou fortemente auto-adesivos ou então não adesivos, pelo menos com uma única camada, utilizados como bandas de gessos, pensos rápidos, como compressas absorventes para feridas grandes ou crónicas, v.g., queimaduras, ou para fixar à superfície da pele os produtos para o tratamento de feridas. As composições também servem para absorver o sangue ou o exsudado de feridas, bem como para as almofadar

e isolar termicamente. Há outros campos de utilização, entre os quais se refere, *v.g.*, artigos ortopédicos, artigos higiénicos e cosméticos ou almofadas e enchimentos almofadados e expansíveis, com uma grande capacidade de absorção da humidade, *v.g.*, palmilhas, e facultativamente como composições de enchimento com pressão distribuível para colchões ou elementos acolchoados.

O polímero da presente invenção e a sua utilização em compressas absorventes apresentam as vantagens seguintes:

- o controlo da infecção microbiana da ferida e prevenção de nova infecção,
- a absorção e a retenção irreversível do exsudado da ferida, apoiando assim o processo de cura,
- a destruição das bactérias absorvidas na espuma em conjunto com o exsudado da ferida,
- a compatibilidade do material de poliuretano com a pele,
- a frequente muda da compressa absorvente (que actualmente tem que ser efectuada diversas vezes por dia) deixa de ser necessária, sendo possível mantê-la sobre a ferida durante um período compreendido pelo menos entre 3 e 5 dias e permitindo a formação de novo tecido cutâneo, sem perturbações,
- o isolamento térmico de uma ferida,
- a possibilidade de incorporar no polímero outras substâncias activas, tais como antibióticos, para ajudar no controlo bacteriano, ou anestésicos locais para alívio da dor, e depois libertá-las novamente, de um modo lento e contínuo, a partir do mesmo,
- facultativamente, a aceleração do processo de cura das feridas através de enzimas, factores de crescimento e implantes celulares (*v.g.*, células estaminais).

As compressas absorventes que podem ser produzidas a partir do polímero da presente invenção são constituídas pelo menos pela espuma de poliuretano resistente a infecções, a qual contém um antisséptico, de preferência PHMB, e um superabsorvente, é facultativamente auto-adesiva e facultativamente está em contacto directo com a ferida, a qual contém facultativamente uma outra camada adesiva para fixação da compressa absorvente à pele, bem como, facultativamente, um revestimento de película polimérica permeável ao ar e à humidade exterior feito, por exemplo, de poliuretano, para a protecção mecânica e o manuseamento da compressa absorvente e também para a protecção da espuma de poliuretano da presente invenção contra a entrada de humidade e microrganismos.

Por sua vez, é possível adicionar à camada adesiva facultativa de fixação da espuma de poliuretano resistente a infecções, facultativamente, substâncias antimicrobianas, de preferência, PHMB, ou substâncias para o alívio da dor. Facultativamente, a espuma de poliuretano da presente invenção pode ser revestida, na face virada para a ferida, com uma camada de diversos materiais, tais como, v.g., colagénio, alginatos, hidrocolóides, hidrogéis, hidrofibras, tecido de celulose não tecido, uma camada de silicone permeável, um polímero sintético (poliuretano) ou polímeros de fibras de gel de sílica inorgânica, que podem, por sua vez, abranger promotores do processo de cura da ferida, analgésicos, antissépticos, antibióticos, enzimas, factores de crescimento ou células. Os materiais permitem a passagem de humidade para o interior da espuma de poliuretano da presente invenção. Tal como a espuma absorvente de exsudado, esta camada suplementar também pode

conter, v.g., PHMB, substância esta que é capaz de controlar as bactérias em contacto directo com a ferida e garante a recorrência acelerada do efeito mediado pela espuma de poliuretano da presente invenção. Esta camada suplementar pode actuar como superfície atraumática e compatível com a pele para a espuma de poliuretano da presente invenção, no caso de a ferida ser particularmente sensível.

A referida estrutura em diversas camadas da compressa absorvente pode ser incorporado num material de tipo pelicular, para formar uma embalagem estéril, sendo a embalagem aberta imediatamente antes da sua utilização.

A construção de tais compressas absorventes é genericamente conhecida, encontrando-se descrita, por exemplo, no documento WO 02/100450 A1 e aí ilustrada nas figuras 1 a 6.

São preferíveis, particularmente preferíveis ou mais particularmente preferíveis as variantes nas quais se utiliza os parâmetros, os compostos, as definições e as explicações que foram consideradas como preferíveis, particularmente preferíveis ou mais particularmente preferíveis.

No entanto, as definições, os parâmetros, os compostos e as explicações gerais ou preferidas referidas na memória descritiva, também podem ser combinadas entre si, isto é, entre os seus âmbitos e âmbitos preferidos, conforme desejado.

O exemplo seguinte pretende explicar mais particularmente a invenção sem, contudo, ser limitativo da mesma.

Exemplo**Exemplo 1**

Num recipiente de cartão, mistura-se, sob agitação, 64,22 g de Levagel® SN 100 [Bayer MaterialScience AG, interpolímero poliólico de óxido de propileno e óxido de etileno (OE), desencadeador de pentaeritritol, bloco final de óxido de etileno, número OH de 4, peso molecular médio de 6400, teor em OE de 20% em peso, estabilizado com 0,5% em peso de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT)] com 27,52 g de FAVOR®-PAC 230 (Degussa AG, superabsorvente à base de poli(ácido acrílico), sal de um copolímero de poli(ácido acrílico)-poli-álcool enxertado e reticulado) e 1,00 de cloridrato de PHMB, previamente seco a 80°C numa câmara de secagem hipobárica. A seguir, adiciona-se uma solução, preparada recentemente, de 0,055 g de laurato de dibutil-estanho em 2,70 g de Levagel® SN 100 e mistura-se homogeneamente. Por último, adiciona-se 5,505 g de Desmodur® E 305 (Bayer MaterialScience AG, pré-polímero com grupo NCO terminal, à base de 7 mol de diisocianato de hexametileno e 1 mol de óxido de polipropileno, o qual possui um peso molecular médio de 400 g/mol e um teor em NCO compreendido entre cerca de 12,3% e 13,3% em peso) e 5 g de isopentano, depois mistura-se durante 1 minuto e verte-se a massa para uma placa de Teflon. Obtém-se uma espuma pegajosa amarela pálida.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- US 4479795 A [0003]
- US 5451424 A [0004]
- WO 9622114 A [0005]
- GB 2085454 A [0006]
- WO 03066116 A1 [0009]
- US 20030149406 A1 [0009]
- US 20040018227 A1 [0010]
- EP 1175148 A1 [0011]
- EP 0106439 A1 [0012]
- GB 2290031 A1 [0012]
- GB 2170713 A1 [0013]
- WO 02100450 A1 [0014] [0063]
- DD 139942 [0015]
- WO 9940791 A1 [0017]
- US 5869073 A1 [0018]
- US 20040028722 A1 [0020]
- WO 0203899 A1 [0020]
- WO 9705910 A1 [0021]
- US 4643181 A [0022]
- WO 8801877 A1 [0023]
- DE OS2920501 A [0035]
- DE 3713601 A1 [0041]

- WO 9407935 A1 **[0044]**
- DE 3103499 A1 **[0046]**
- DE 3103500 A1 **[0046]**
- EP 0147588 A1 **[0046]**

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- Polyurethanes, Chemistry and Technology. High Polymers. Saunders-Frisch, Interscience Publishers, 1962, vol. XVI, 32-34 **[0033]**
- Ullmann. vol. A3, 91-111 **[0037]**
- ULLMANN. vol. A20, 461-479 **[0037]**
- ULLMANN. vol. A23, 381-391 **[0037]**
- Polyurethane. **BECKER/BRAUN**. Kunststoff-Handbuch. Carl Hanser Verlag, 1993, vol. 7, 115-118 **[0042]**
- Polyurethane. **BECKER/BRAUN**. Kunststoff-Handbuch. Carl-Hauser Verlag Munique Viena, 1993, vol. 7, 139 **[0044]**
- Absorbent Polymer Technology. Elsevier, 1990, 9-22 **[0054]**
- Polyurethane. **BECKER/BRAUN**. Kunststoff-Handbuch. Carl-Hauser Verlag Munique Viena, 1993, vol. 7, 139 **[0056]**

Lisboa, 11/12/2008

REIVINDICAÇÕES

1. Gel de poliuretano celular hidrofílico que contém poli-hexametilenobiguanida, PHMB, e/ou o seu cloridrato enquanto agente antisséptico, **caracterizado pelo facto de** o agente antisséptico se encontrar presente no gel de poliuretano sob a forma de uma dispersão de micropartículas e/ou de uma solução homogénea, juntamente com um superabsorvente.

2. Poliuretano celular hidrofílico de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo facto de** ser ainda possível utilizar, individualmente ou em combinação, pelo menos um outro agente terapêutico seleccionado entre o conjunto constituído por antibióticos de largo espectro, substâncias activas antimicrobianas, as substâncias activas antifúngicas, péptidos antipatogénicos, anestésicos locais, substâncias activas com um efeito antisséptico, hemostático, reparador de feridas, imunomodulador ou promotor da granulação ou um efeito sobre o sistema nervoso central.

3. Processo para a preparação do poliuretano celular hidrofílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, por reacção dos monómeros e do agente formador de espuma na presença das substâncias activas desejadas, **caracterizado pelo facto de** se misturar pelo menos uma substância activa na mistura dos monómeros, antes da polimerização.

4. Utilização do poliuretano celular hidrofílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, para a produção de artigos medicinais.

5. Utilização do poliuretano celular hidrofílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, para a produção de uma compressa absorvente que possua pelo menos uma camada.

6. Utilização do poliuretano celular hidrofílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, para a produção de uma compressa absorvente para feridas grandes ou crónicas.

7. Compressa absorvente que compreende pelo menos um poliuretano celular hidrofílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2.

Lisboa, 11/12/2008