



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

(11) PI 0902080-2 B1

(22) Data do Depósito: 16/02/2009

(45) Data de Concessão: 28/08/2018



* B R P I 0 9 0 2 0 8 0 B 1 *

(54) Título: MEMBRANA DE HIDROGEL E CURATIVO INTELIGENTE

(51) Int.Cl.: A61L 15/60; A61L 15/22; A61L 15/18; A61L 15/38; A61L 31/12; C12N 9/50

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP. FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO - FAPESP

(72) Inventor(es): HENRIQUE EISI TOMA; LUÍZ HENRIQUE CATALANI; KOITI ARAKI; RENATA FOGAÇA DA SILVA; VITOR DE MORAES ZAMARION

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/02/2009

MEMBRANA DE HIDROGEL E CURATIVO INTELIGENTE

CAMPO DA INVENÇÃO

[1] A presente invenção se refere a curativos inteligentes à base de hidrogéis e, em particular, a membranas porosas nanoestruturadas à base de hidrogéis produzidas por eletrofiação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[2] A pele é o maior órgão do organismo humano, sendo responsável pelo controle de temperatura, sentido e tato. Funciona como barreira contra a penetração de microrganismos, além de manter os fluidos e tecidos internos protegidos do meio ambiente.

[3] O aparecimento de feridas se dá quando ocorrem perdas da umidade e nutrição adequadas à pele, geralmente após traumatismos. A todos os tipos de lesões na pele, de difícil cicatrização, dá-se o nome de úlceras, sendo que estas podem ser de origem venosa, neurotrófica, arterial, diabética e de pressão, sendo esta última uma das mais frequentes.

[4] As úlceras de pressão, também conhecidas como escaras ou úlceras de decúbito, têm sua origem quando há insuficiência de irrigação sanguínea (transporte de oxigênio a toda a extensão da pele) e permanente irritação da pele, principalmente se esta revestir uma saliência óssea e estiver pressionada contra objetos rígidos por um prolongado período de tempo, tais como cadeira de rodas, cama, tala ou aparelho gessado. O movimento normal do corpo faz com que a pressão varie, favorecendo a circulação sanguínea. Outro fator importante é a presença de uma camada de gordura subcutânea onde há saliência óssea, pois esta serve como uma proteção para a pele, evitando a compressão e obstrução dos vasos sanguíneos.

[5] As úlceras de pressão são classificadas de acordo com os seguintes estágios:

1. Aparecimento de vermelhidão sobre a pele ainda intacta.
2. Surgimento de inflamações e início da destruição

das camadas mais externas da pele.

3. Migração/interiorização deixando expostas as camadas mais profundas da pele.

4. As camadas de gordura da pele são atingidas, chegando aos músculos.

5. Ocorre a destruição dos músculos.

6. Exposição dos ossos danificados e, possivelmente, infectados (osteomielite).

[6] Este tipo de ferida crônica é extremamente dolorosa podendo até comprometer a vida do paciente, visto que o tratamento é muito mais difícil do que a própria prevenção, havendo necessidade, em alguns casos, de transplantar pele sadia para a região danificada. Assim, a identificação e o tratamento precoce proporcionam uma redução significativa nos gastos com este tipo de enfermidade além de precaver a progressão da ferida e acelerar a regeneração do tecido. Contudo, faz-se necessário o conhecimento das suas principais características, tais como volume de exsudato, presença de tecido necrótico, tecido de granulação, dimensão, re-epitelização ou sinais de celulite.

[7] No Brasil as feridas crônicas constituem um sério problema, de saúde pública ou privada, pois, representam uma sobrecarga econômica insustentável para os serviços médicos, o que interfere negativamente na qualidade de vida da população.

[8] A limpeza de úlceras já estabelecidas é comumente realizada aplicando-se soro fisiológico 0,9% com uma seringa, na forma de fortes jatos para dentro do ferimento, de modo a remover o exsudato. Dessa forma evita-se a utilização de gases que, geralmente, causam sangramentos e destruição do tecido de granulação. A limpeza é sempre realizada após a substituição do revestimento curativo ou realização de desbridamento. No intuito de minimizar os gastos com este tipo de tratamento, utiliza-se também água morna para efetuar a limpeza.

[9] A princípio todas as ulcerações da pele estão

colonizadas por bactérias, não significando que, necessariamente, ficarão infectadas e apresentarão aspecto purulento. Os anti-sépticos comumente utilizados em feridas crônicas como iodo povidona (PVPI 10%), permanganato de potássio, água oxigenada e clorexidina, normalmente são citotóxicos para os fibroblastos, dificultando, dessa maneira, a formação do tecido de granulação e, conseqüentemente, a cicatrização. Já os antibióticos tópicos aplicados não têm a sua eficácia comprovada nos planos mais profundos, agindo apenas nas camadas mais superficiais das feridas. Os mais recomendados são eritromicina, amoxicilina, tetraciclina, clindamicina e derivados, cefalosporina entre outros.

[10] A etapa de remoção dos tecidos desvitalizados, denominada desbridamento, compreende um dos mais importantes passos dentro do tratamento, pois, a presença destes dificulta a cicatrização aumentando a probabilidade de infecção. Ocorrendo a infecção, o ambiente anaeróbico é fortalecido, inibindo a formação do tecido de granulação e a epitelização, além de favorecer a proliferação de microrganismos, que podem se alimentar de nutrientes indispensáveis ao processo de reparo do tecido.

[11] A seleção da técnica adequada de desbridamento é muito importante para o sucesso do tratamento, pois, estimula a angiogênese e a formação de colágeno, podendo ser realizada de 4 diferentes formas: a) desbridamento autolítico, b) desbridamento mecânico, c) desbridamento cirúrgico e d) desbridamento químico ou enzimático.

[12] O desbridamento autolítico faz uso das enzimas naturalmente presentes nos fluidos da ferida que, com o auxílio de coberturas sintéticas protetoras, digerem o tecido desvitalizado. Caso a ferida esteja infectada, esta técnica não é recomendada.

[13] O desbridamento mecânico é pouco seletivo, removendo por vezes tecido viável, além de tecido desvitalizado, fazendo com que a cicatrização possa ser mais demorada. Geralmente

envolve o uso de gaze embebida em soro fisiológico para irrigação direta do leito da ferida, hidroterapia (muitos pacientes não toleram a pressão das hidroterapias), fricção com pinça e gaze para a remoção do tecido necrótico.

[14] A técnica de desbridamento cirúrgico é a mais rápida para a remoção de tecidos necróticos, fazendo uso de instrumentos como bisturi, tesoura ou lâmina para o procedimento. É recomendada em úlceras extensas e também quando há casos de septicemia e celulite avançada. Após o procedimento, onde há a exposição de um leito ulceroso em hemorragia, é necessária a utilização de curativo seco de 8 a 24 horas, até o cessar do sangramento, retornando, então, ao curativo umedecido.

[15] O desbridamento enzimático ou químico utiliza agentes seletivos ao tecido necrótico e é muito pouco ou nada prejudicial aos tecidos saudáveis, pois envolve o uso de enzimas específicas para a digestão dos tecidos necróticos. Tal tratamento pode ser utilizado em feridas extensas com quantidade moderada de tecido necrótico. De forma geral os compostos enzimáticos, sob a forma de pomada ou cremes, são utilizados em muitos tipos de curativos. Encontram-se disponíveis comercialmente sistemas enzimáticos para este tipo de desbridamento, tais como: papaína-uréia (Accuzyme®), papaína-uréia e clorofila (Panafil®-ChlorofiliumCopperComplex) e collagenase (Santyl®, Kollagenase®, Iruxol® e Iruxol-mono®) (Alvarez et al., Wounds 14(2002)293; Mandelbaum, et al., Anais Bras. Dermat. 78(2003)525). Os tratamentos de desbridamento enzimático realizados atualmente com aplicação de pomadas e cremes são acompanhados de dor, sendo necessário um método secundário de remoção de exsudato.

[16] A collagenase, importante enzima proteolítica, age de forma seletiva e suave sobre os tecidos desvitalizados. Ela atua na decomposição das fibras de colágeno tipo I que constituem o fundo de uma lesão, as quais estão envolvidas na retenção de tecidos necrosados, não tendo atividade sobre

queratina, gordura e fibrina. Além desta importante atividade, há indícios de que a colagenase também ative o tecido de granulação, acelerando seu crescimento e o preenchimento do vazio deixado pela lesão, bem como sua epitelização. Essa enzima atua sob pH 6-8 e tem indicação clínica para o tratamento de lesões isquêmicas e feridas necróticas.

[17] A papaína é outra importante enzima proteolítica, constituída por um conjunto de proteases sulfidrílicas, extraída da planta *Carica papaya*. Possui importante atuação na hidrólise de ligações peptídicas das proteínas e possui ampla aplicação, desde a indústria têxtil, alimentos, resíduos, até a indústria farmacêutica, onde é utilizada como coadjuvante digestivo em pacientes com dispepsia crônica ou gastrite, na produção de produtos de higiene pessoal, na remoção de cravos e verrugas, depilação, limpeza de pele entre outras. Outras características desta enzima estão relacionadas às suas ações desbridante, antiinflamatória, bactericida e bacteriostática, aceleradora e modeladora do tecido de granulação e dos processos de cicatrização tecidual, reduzindo a formação de quelóides e estimulando a força tênsil das cicatrizes. Além de poucos efeitos colaterais, a papaína tem a sua utilização associada aos baixos custos operacionais. Esta enzima pode ser utilizada em todas as fases do processo de cicatrização, em feridas secas ou exsudativas, colonizadas ou infectadas, com ou sem áreas de necrose, atuando em pH 3-12.

[18] Em toda literatura acerca de tratamentos de feridas crônicas da pele fica explícita a inexistência de um curativo ideal para este tipo de enfermidade. Contudo há sempre uma lista das características desejadas em bandagens adequadas ao tratamento/cura dessas ulcerações, destacando-se:

- Ser biocompatível e estéril.
- Ser de fácil aplicação e remoção, sem causar traumas maiores ao leito da ferida.
- Manter um micro-ambiente úmido.

- Ser impermeável a contaminação por bactérias.
- Remover o exsudato com eficácia.
- Permitir trocas gasosas entre o ambiente e o leito da ferida.
- Servir de barreira às partículas e demais contaminantes.
- Manter a limpeza da ferida.
- Reduzir/minimizar a dor.

[19] Diversos são os tipos de curativos hoje aplicados às ulcerações da pele, não havendo ação desbridante em sua grande maioria, sendo que, para cada tipo e/ou estágio da ferida existe um mais recomendado.

[20] Os curativos a base de alginato podem ser administrados a lesões infectadas, com alta exsudação, com sangramento ou presença de tecido necrosado. Estes compreendem um curativo primário, aplicado diretamente à ferida, havendo necessidade de uma cobertura secundária para a fixação. A necessidade de troca destes curativos de alginato é dependente da quantidade de exsudato presente, podendo haver um intervalo de até 4 dias. Carvão ativado com prata é indicado para o mesmo tipo de ferida sendo que a necessidade de troca pode chegar até a 7 dias ou quando apresentar sinais de saturação.

[21] Os curativos de hidrocolóides são indicados para as feridas não infectadas e com baixa produção de exsudatos. A troca deste curativo é dependente da capacidade do gel, ou seja, dependendo ou não da ocorrência de vazamentos pode permanecer por até 7 dias, sendo que o gel formado pela absorção do exsudato possui coloração amarelada e odor desagradável. Também pode ser aplicado a feridas em presença de tecido necrótico e fibrina. Já os curativos de hidrocolóide em grânulos são indicados para feridas profundas e altamente exsudativas.

[22] Curativos de filmes transparentes são aplicados a locais de inserção de cateteres e para proteção de áreas de saliências ósseas em pacientes susceptíveis ao desenvolvimento de úlceras de pressão. A necessidade de troca

varia de acordo com a localização, sendo a cada 72 horas em cateteres e cerca de 7 dias nas áreas de pressão.

[23] Por ser um produto acessível e de custo reduzido os curativos a base de açúcar são amplamente disseminados e apropriados para feridas infectadas. Contudo estes apresentam alguns inconvenientes tais como trocas a cada 2 ou 4 horas, presença elevada de exsudato e dor devido a acidificação do meio.

[24] Espuma de poliuretano é indicada apenas para ulcerações com perda de tecido total ou profunda, sendo necessária a utilização de uma cobertura secundária e, dependendo do volume de exsudato absorvido, pode permanecer em contato com a ferida por até 5 dias.

[25] Os curativos a base de triglicerídeos de cadeia média e ácidos graxos essenciais exigem trocas diárias e cobertura com um curativo oclusivo, destinando-se às feridas desbridadas previamente, pouco exsudativas, com ou sem infecção.

[26] Uma classe bastante interessante de curativos são os de hidrogéis cuja principal composição é água, hidratando a superfície da ferida ou queimadura. Sua estrutura pode ser bastante flexível, permitindo adaptação aos mais diferentes locais e tipos de feridas, sendo estas infectadas ou não, superficiais ou profundas. Devido à sua composição, diminui muito a sensação de dor, não causa traumatismo à ferida quando removido e permite plena visualização do leito da úlcera.

[27] Um hidrogel é uma rede polimérica hidrofílica de ligações cruzadas contendo quantidades variáveis de água, cujas propriedades dependem tanto do polímero quanto do nível de reticulação. Os hidrogéis são uma classe promissora de biomateriais de grande aplicação biomédica e são diretamente empregados no tratamento de ulcerações da pele, especialmente úlceras de pressão (através do desbridamento autolítico), por seu alto conteúdo de água, pouca aderência ao leito ulceroso, possuírem ação analgésica e preencherem as cavidades

favorecendo a epitelização. Além disso, os hidrogéis apresentam boa compatibilidade com sangue, fluidos corpóreos e tecidos destacando-se por serem usados em lentes de contato, cartilagens artificiais, membranas e curativos para queimaduras, ulcerações da pele, dentre outros.

[28] A poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP (conhecida comercialmente por Povidone, Plasdone ou Kollidon) é um polímero não-ionizável, solúvel em água e biocompatível. A PVP é um dos principais materiais utilizados em sistemas terapêuticos, por exemplo, no tratamento de queimaduras, em formulações cosméticas, como excipiente de pomadas, dentre outros.

[29] Ao incidir radiação ionizante sobre uma solução aquosa de PVP obtém-se um gel insolúvel adequado para o recobrimento de feridas causadas por queimaduras, tendo em vista suas propriedades excepcionais às necessidades dos queimados. A característica que mais se destacou no uso clínico deste gel, segundo médicos e pacientes, foi sua capacidade extraordinária de redução da dor. Isto se deve às propriedades físicas de maciez, flexibilidade, adesão e baixa temperatura em função da evaporação contínua de água e, principalmente, na manutenção da umidade das terminações nervosas expostas no ferimento, constituindo um biomaterial adequado para o desenvolvimento de componentes de curativos que ficam em contato direto com lesões e ulcerações na pele.

[30] O documento de patente PI9400416-1, depositado em 2 de fevereiro de 1994, para Johnson & Johnson, descreve um curativo que consiste de uma camada de hidrogel, reticulado *in situ*, aderente a um forro de bandagem, sendo que o hidrogel pode ser composto por qualquer polímero hidrofílico. Contudo, não há menção nesse documento à incorporação de agentes terapêuticos, e/ou que confirmam propriedades bactericidas/bacteriostáticas, e/ou componentes que visem liberação controlada de fármacos, explorando, portanto, única e exclusivamente as propriedades intrínsecas do hidrogel no tratamento de feridas.

[31] O documento de Patente PI0404696-0, depositado em 12 de julho de 2004, para Comissão Nacional de Energia Nuclear (BR/RJ), descreve um curativo parcialmente biodegradável utilizando materiais obtidos por meio de um novo processo de incorporação de quitosana à membrana. Analogamente, não oferece nenhuma ação terapêutica adicional, tampouco elevada porosidade que permita respiração e aeração da pele.

[32] O pedido de patente internacional PCT/IN1999/000068, publicado em 03/05/2001, "A process for manufacture of hydrogels for burn and injury treatment", trata de um processo para fabricar curativos de hidrogel por meio de reticulação de solução aquosa de polímero sintético, a saber, polivinil álcool (PVA) e polímero natural ágar-ágar e um ou mais de outros polímeros naturais selecionados de carragena, alginato de sódio e sódio carboximetil celulose, goma acácia ou polissacarídeos similares ou gelatina tipo proteína, etc. por irradiação gama ou feixe de elétrons. No processo os ingredientes são dissolvidos em água destilada/deionizada a temperaturas elevadas. A solução quente é derramada em molde plástico descartável, fechada de modo estanque e submetida a dose de radiação entre 25 e 60 kGy para dar curativo final de gel auto-adesivo, flexível, transparente, de alto teor de água, pronto para usar. Este documento não revela, entretanto, a preparação de hidrogéis a partir de fibras nanométricas produzidas por eletrofiação a partir de uma solução/dispersão/fundido polimérico como pretendido no presente pedido. Além disso, a reticulação utilizada é de alta energia, ao passo que também são propostas aqui as vias de reticulação de baixa energia, bem como também a via de processos oxidativos avançados, tal como a reação de Fenton. O curativo proposto pelo documento mencionado também não possui nenhuma ação desbridante, tampouco bactericida e/ou bacteriostática, fundamentais para o tratamento de feridas.

[33] Pedido de Patente EP 83305770.6, publicado em 02 de maio de 1984, Polyvinylpyrrolidone gel dressings. Este documento também trata da formação de um curativo de PVP reticulada em

forma de uma folha. Contudo, não se trata da formação de um hidrogel composto por nanofibras de alta porosidade e contendo agentes terapêuticos.

[34] A publicação de pedido de patente US2007/0248675, de 25 de outubro de 2008, Composite comprising polysaccharide-functionalized nanoparticle and hydrogel matrix, a drug delivery system and a bone defect replacement matrix for sustained release comprising the same and the preparation method thereof, trata de uma nanopartícula funcionalizada composta por polissacarídeo. O polissacarídeo forma a estrutura chamada no documento de "core" da nanopartícula, sendo formador da mesma. O documento, contudo, não tem nenhuma aplicação como curativo para tratamento de feridas com ação desbridante, bactericida e/ou bacteriostática. Além disso, a nanopartícula tratada no documento é uma partícula polimérica, sem nenhuma ação desbridante, bactericida, bacteriostática ou fungicida. A nanopartícula pertinente à patente ora proposta é uma nanopartícula metálica. A inclusão das nanopartículas de prata e/ou cobre no hidrogel proposto é via eletrofiação, ou seja, uma metodologia bastante distinta, visto que os hidrogéis também são distintos (o proposto é composto por micro/nanofibras).

[35] As nanopartículas metálicas de prata oferecem uma maior área superficial e, conseqüentemente, uma maior ação biocida, sendo cada vez mais freqüente a incorporação das mesmas em cosméticos e curativos. Uma vez incorporadas em uma matriz polimérica de hidrogel não há a necessidade de gerar estruturas com mecanismos de liberação controlada, o que promove um aumento da vida útil e eficácia do material de hidrogel.

[36] Outra vantagem das nanopartículas em relação aos íons metálicos usados em alguns sistemas do estado da técnica, por exemplo, nos documentos de patente PI 0403328-0, depositado em 06 de agosto de 2004, e PI 0403325-6, depositado em 06 de agosto de 2004, está na maior área superficial preventiva que o material híbrido (isto é, contendo as nanopartículas) pode

oferecer, considerando-se o fato delas estarem encapsuladas; além da possibilidade de funcionalização da superfície com moléculas específicas, de modo a ampliar o espectro de ação contra microrganismos. Ou seja, nanopartículas de prata e cobre podem agir como carreadores de fármacos mesmo incorporadas em matrizes poliméricas.

[37] Trabalhos como os de Li et al. (Nanotechnology 16(2005)1912) e de Gu et al. (Nano Lett. 3(2003)1261) mostram como a atividade de antibióticos como lactana e vancomicina ligadas em nanopartículas de prata, pode aumentar a ação biocida através de um interessante efeito sinérgico que dá credibilidade ainda maior ao desenvolvimento desses nanomateriais híbridos. As nanopartículas metálicas são, portanto, excelentes coadjuvantes que garantem esterilidade no processo de cicatrização.

[38] Portanto, há no estado da técnica a necessidade de um curativo inteligente à base de membrana de hidrogel que proporcione atividade enzimática, bacteriostática, bactericida e fungicida combinada com propriedades de hidratação, baixa adesão, biocompatibilidade, ação analgésica, propriedades de barreira, além da ação proteolítica para desbridamento enzimático, adequado ao tratamento de ulcerações da pele, queimaduras e demais processos de cicatrização dificultada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[39] A presente invenção se refere à membranas de micro- e/ou nanofibras de hidrogéis biocompatíveis, tramadas na forma de malhas porosas de tecido ou não-tecido, especificamente de materiais poliméricos simples, compósitos, blends ou sistemas poliméricos complexos obtidos por enxertia e/ou incorporação de diversos agentes químicos, enzimáticos ou fármacos e/ou nanomateriais estruturados/ funcionalizados com propriedades de liberação controlada, sendo as membranas obtidas pela técnica de eletrofiação.

[40] A presente invenção também se refere a curativos inteligentes que utilizam a referida membrana.

OBJETO DA INVENÇÃO

[41] É um objeto da presente invenção uma membrana de hidrogel composta de micro e/ou nanofibras, a membrana tramada na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de uma solução/dispersão/fundido polimérico.

[42] É também um objeto da presente invenção uma membrana de hidrogel composta de micro e/ou nanofibras, a membrana tramada na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de uma solução/dispersão/fundido polimérico em que as micro e/ou nanofibras contêm incorporados nas mesmas agentes ativos com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida na forma de nanopartículas e enzimas proteolíticas como componentes ativos incorporados nas mesmas que atuam no desbridamento dos tecidos desvitalizados.

[43] É também um objeto da presente invenção um curativo inteligente que emprega a membrana de hidrogel composta de micro e/ou nanofibras, a membrana tramada na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de uma solução/dispersão/fundido polimérico.

[44] É também um objeto da presente invenção um curativo inteligente que emprega a membrana de hidrogel composta de micro e/ou nanofibras, a membrana tramada na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de uma solução/dispersão/fundido polimérico contendo agentes ativos com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida, na forma de nanopartículas e enzimas proteolíticas como componentes ativos incorporados nas mesmas que atuam no desbridamento dos tecidos desvitalizados.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[45] Nas figuras representativas da presente patente de privilégio de invenção, a simbologia utilizada faz referência aos principais princípios ativos que compõem o descrito curativo inteligente. Dessa forma, empregou-se a letra "E" para representar a presença de enzimas, o símbolo "O" para nanopartículas e/ou sais e/ou complexos de prata e o símbolo "Δ" para nanopartículas e/ou sais e/ou complexos de cobre.

[46] A Figura 1 descreve algumas das possíveis morfologias/formulações para o presente curativo.

[47] A ilustração 1A apresenta o suporte primeiro para a formação do presente curativo, compreendendo este a presença de micro/nanofibras tramadas como um não-tecido (podendo esta também apresentar-se como um tecido) formado por eletrofiação.

[48] As ilustrações 1B, 1C, 1D, 1E, 1F e 1G representam as possíveis formulações do curativo apresentado pela presente invenção sendo relativas às simbologias acima mencionadas.

[49] A Figura 2 representa a micrografia obtida por microscópio eletrônico de varredura relativa às estruturas dos curativos da presente invenção ilustrando a visão microscópica das fibras que compõem o suporte dos curativos, obtidas via processo de eletrofiação.

[50] A Figura 3 representa a micrografia obtida por microscópio eletrônico de varredura relativa às estruturas dos curativos da presente invenção ilustrando a estrutura do curativo na presença de fluidos aquosos, corpóreos e/ou exsudatos, sendo atribuída a estrutura de hidrogel.

[51] As Figuras 2 e 3 são meramente ilustrativas de uma das muitas possibilidades estruturais que tais materiais aqui descritos podem assumir sem perder as propriedades para as quais são designados.

[52] As Figuras 4A, 4B, 4C ilustram o mecanismo de ação dos curativos inteligentes descritos na presente invenção quando colocados em contato com a queimadura e/ou demais ulcerações e/ou processos de cicatrização dificultada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[53] Embora a invenção possa ser suscetível a diferentes modalidades, é mostrada nos desenhos e na seguinte discussão detalhada uma modalidade preferida dos princípios da invenção e não se pretende limitar a invenção ao que está ilustrado e descrito aqui.

[54] Na Figura 1, a ilustração 1A apresenta o suporte primário, ou seja a membrana, reticulada ou não, composta por

micro/nanofibras de polímero, sem a adição de quaisquer nanopartículas metálicas e/ou sistemas enzimáticos, podendo esta estar na forma de hidrogel (caso ocorra contato com exsudados ou demais fluidos) ou na forma de membrana (seca) para a formação do curativo da presente invenção.

[55] Na modalidade preferida da presente invenção este suporte compreende micro/nanofibras tramadas como um não-tecido. Entretanto, a presente invenção também engloba as micro/nanofibras tramadas como um tecido e também a combinação de ambas. Tanto o não-tecido como o tecido podem ser formados por eletrofiação.

[56] Ainda na Figura 1, as ilustrações 1B, 1C, 1D, 1E, 1F e 1G representam as possíveis formulações da membrana do curativo da presente invenção. A formulação representada por "E" tendo a presença de enzimas, a formulação representada por "O" tendo nanopartículas e/ou sais e/ou complexos de prata e a formulação representada por "Δ" tendo nanopartículas e/ou sais e/ou complexos de cobre.

[57] As membranas de nanomateriais inteligentes, objeto da presente invenção, são obtidas pela técnica de eletrofiação. Esta técnica permite a preparação de fibras ultrafinas, com diâmetros de 5 a 500 nanômetros, através da aplicação de um campo elétrico entre solução/dispersão/fundido polimérico e o anteparo/substrato alvo. A solução/dispersão possui concentrações que variam entre 25 mg/mL a 400 mg/mL, podendo ou não haver a presença de peróxidos na faixa de 1 mM a 500 mM. Quando é utilizado fundido polimérico este conterá somente o polímero puro (concentração infinita), em sua forma fundida, não sendo adicionado nada mais para que haja a necessidade de estabelecer valores de concentração.

[58] O equipamento de eletrofiação é composto basicamente por bomba de infusão, fonte de alta voltagem e reservatório acoplado a um capilar metálico. A solução/dispersão/fundido polimérico é ejetada através de um orifício metálico do equipamento e submetida a uma diferença de potencial em relação a um alvo coletor também metálico. O solvente é

eliminado à medida que a mistura é ejetada, formando micro e nanofibras que se depositam no anteparo/substrato. O processo é controlado, principalmente, pelo campo elétrico estabelecido, pelo fluxo de alimentação do sistema controlado pela bomba de infusão, além da viscosidade do fluido. O alvo coletor representa o anteparo metálico (devidamente aterrado ou com um pólo oposto ao aplicado na ponteira do reservatório onde está a solução ou fundido polimérico) onde a malha compostas por fibras eletrofiadas é coletada durante o processo. Após o término do processo, esta malha é auto-suportada para os demais processos a que será submetida. Portanto, o alvo coletor apenas tem a função de coletar as fibras formadas durante o processo de eletrofiação, fazendo parte do corpo do aparato que compõe o equipamento de eletrofiação.

[59] Dentre outros sistemas poliméricos de significativa importância, por exemplo, poliuretano (PU), álcool polivinílico (PVA), polioxido etileno (PEO), a PVP constitui um dos principais componentes das membranas inteligentes empregadas em curativos inteligentes apresentadas pela presente patente de invenção, pois, conta com todas as vantagens terapêuticas deste sistema mais os benefícios de ação desbridante, bacteriostática, bactericida e fungicida.

[60] Os nanomateriais inteligentes da presente invenção na forma de membranas são constituídos por micro e/ou nanofibras tramadas como um não-tecido pela técnica de eletrofiação, a partir de sistemas poliméricos como acima descritos, em particular a PVP, com membranas de espessuras que variam entre 5 a 5000 micrômetros e fibras com diâmetros da ordem de 5 a 5000 nanômetros, de acordo com o tempo de formação, a estrutura e as propriedades necessárias às aplicações a que se destinam. Os nanomateriais inteligentes da presente invenção também podem conter fibras mais espessas, por exemplo, de até 1 a 10 micrômetros, devido à adição de polímeros secundários e/ou a condições especiais de formação.

[61] Na presente invenção, as membranas de hidrogel

utilizadas nos curativos inteligentes são obtidas através da técnica de eletrofiação descrita anteriormente utilizando-se como sistemas poliméricos polímeros hidrofílicos, em particular a poli(*N*-2-vinilpirrolinona) (PVP), álcool polivinílico (PVA), polióxido de etileno (PEO), poliuretano (PU), passíveis de reticulação. Além destes, termoplásticos naturais e sintéticos, passíveis de eletrofiação e formação de blendas e/ou copolímeros com polímeros hidrofílicos reticuláveis, constituindo semi-IPNs (redes semi interpenetrantes), também se aplicam como constituintes da membrana inteligente e dos curativos inteligentes, ambos objetos da presente invenção. Sistemas poliméricos naturais como quitosana, alginatos, sulfato de condroitina, látex, celulose e derivados, bem como a combinação destes entre si e com polímeros hidrofílicos também poderão ser utilizados como componentes dos sistemas poliméricos utilizados na presente invenção.

[62] Visto ser a porosidade uma importante característica na busca de um curativo/suporte com melhores características, a técnica de eletrofiação (electrospinning) é um processo consideravelmente eficiente, rápido e barato de fabricação de materiais fibrosos, altamente porosos. Este processo utiliza um campo elétrico para controlar a deposição das fibras do polímero em um substrato alvo. As aplicações têm sido as mais diversas, tais como na produção de filtros, membranas, vasos sanguíneos artificiais, membranas de separação, suportes para crescimento celular, dentre outros. O primeiro processamento de eletrofiação foi patenteado por Formhals (USP1975504) e desde então muitas pesquisas têm sido desenvolvidas e diversas patentes registradas. Em uma destas patentes (PI0313222-6) foram desenvolvidas condições para a eletrofiação de polímeros amorfos, biodegradáveis junto com um agente biológico (tais como, DNA, peptídeo, vacina) para fins farmacêuticos.

[63] Após a formação da membrana por eletrofiação a mesma é conduzida a reticulação que, após contato com fluidos aquosos

origina um hidrogel. As vias de reticulação utilizadas são, principalmente, as de baixa energia (UV-A e UV-C), acopladas ou não à adição de peróxidos como coadjuvantes nas reações de produção de radicais livres. Processos de reticulação via radiação de alta energia (feixe de elétrons ou radiação gama) também são aplicáveis, contudo com um custo mais elevado em comparação com os de baixa energia, além de fornecerem mais riscos no manuseio.

[64] O processo de reticulação foto-acelerada pode ser realizado com fonte de radiação ultravioleta adequada, por exemplo, com emissão máxima em $\lambda=254\text{nm}$, e doses variando entre 250 a 2500 kJ/cm^2 , de acordo com as características desejadas nas micro e/ou nanofibras.

[65] A reação de Fenton, a exemplo de reticulação foto-independente, consiste na produção de radicais hidroxila através da reação que se dá entre Fe^{2+} e um peróxido, tipicamente peróxido de hidrogênio, mas outros peróxidos inorgânicos e/ou orgânicos podem ser utilizados. Os radicais hidroxila, por sua vez, induzem a formação de macroradicais na cadeia polimérica, que se recombina formando ligações covalentes entre si.

[66] Outra variante dentro dos possíveis processos de reticulação, pertinentes à presente invenção, é a chamada reação Foto-Fenton, ou reação de Fenton foto-dependente. Neste caso a solução de Fe^{2+} , reagente da reação de Fenton, é substituída por uma solução de Fe^{3+} mais estável, com a utilização de radiação ultravioleta, tipicamente de $\lambda=360\text{nm}$, como coadjuvante. Neste processo de reticulação também se faz necessária a presença de um peróxido, podendo este ser o peróxido de hidrogênio ou outros peróxidos inorgânicos e/ou orgânicos, sendo que as metodologias experimentais para a utilização deste tipo de processo seguem procedimentos análogos ao acima descritos para a reticulação foto-independente.

[67] Dependendo do processo de reticulação utilizado, o tempo para ocorrer a reticulação varia de cerca de segundos a

minutos, sendo que os hidrogéis obtidos segundo a utilização dos procedimentos e materiais descritos na presente invenção possuem fração gel acima de 60%; tipicamente obtém-se cerca de 90-95% de fração gel, fornecendo ótimas propriedades mecânicas, de maneira a permitir a absorção de elevadas porções de fluidos aquosos em sua rede tridimensional.

[68] A Figura 2 representa a estrutura do material da presente invenção na forma de fibras e reticulado, antes de entrar em contato com água e/ou demais fluidos.

[69] A Figura 3 representa a estrutura microscópica do material da presente invenção, ou seja, a Figura 3 revela aspectos não visíveis a olho nu da estrutura do referido material. Comparando a Figura 2 (que é relativa à estrutura do material da presente invenção na forma de fibras e reticulado, antes de entrar em contato com água e/ou demais fluidos) com a Figura 3 percebe-se que a estrutura da Figura 3 apresenta poros diferenciados formados pelo contato do material com água. Quando este material da invenção entra em contato com a água, ele não se solubiliza e sim absorve a água do sistema em que está imerso, ou seja, forma-se um hidrogel. Esta água que é absorvida por essa estrutura acaba por "afastar" as fibras umas das outras, dando lugar à água, onde os poros maiores são formados. A Figura 3 mostra este processo, ou seja, a microscopia mostra como estará a estrutura do curativo quando este estiver absorvendo exsudados e demais fluidos aquosos. Aquela estrutura altamente porosa é a estrutura microscópica do hidrogel. O processo de intumescimento das membranas de hidrogéis dos curativos inteligentes da presente invenção, ver Figura 3, ocorre instantaneamente sendo continuado durante várias horas, podendo chegar a dias, após o seu contato com fluidos aquosos, tornando os nanomateriais adequados ao tratamento de queimaduras e ulcerações da pele, principalmente onde há presença de exsudato. Neste momento pode haver a liberação controlada de alguns ativos para o interior do alvo e retenção, por parte da estrutura do material, dos ativos que

agem apenas por mecanismo de contato, também representados na Figura 3.

[70] As membranas e os curativos inteligentes da presente invenção, contam com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida de acordo com os agentes ativos incorporados na forma de nanopartículas na estrutura da membrana. Como é de conhecimento daqueles versados na técnica, determinados polímeros, tais como PVP, PVA, dentre outros, fornecem boa estabilidade à prata e ao cobre nanoparticulados, iônicos ou na forma de complexos responsáveis pelas propriedades biocidas acima descritas. As concentrações destes agentes ativos podem variar de cerca de 1 a 7000 ppm, sendo que os diâmetros das partículas podem se apresentar dentro do intervalo de 1 a cerca de 100 nm.

[71] Conforme entendimento da presente invenção, as formas de incorporação dos agentes ativos acima na forma de nanopartículas nas micro e nanofibras poliméricas de suporte são:

1. Incorporação dos respectivos sais, complexos ou nanopartículas de prata e/ou cobre à solução/dispersão/fundido polimérico a ser submetida à eletrofiação, sendo que a redução pode ou não ocorrer *in situ*, com a presença ou não de agente redutor. A redução é necessária para a formação das nanopartículas metálicas a partir de seus respectivos sais. Normalmente tem de se utilizar um agente redutor para que tal processo ocorra, contudo, em alguns do sistema para a formação de fibras contendo nanopartículas metálicas a redução ocorre sem a necessidade de adição de agente redutor.

2. Incorporação por adsorção *ex situ* das nanopartículas de prata e cobre à malha polimérica previamente formada via eletrofiação.

3. Incorporação à solução/dispersão/fundido polimérico das nanopartículas de prata e cobre previamente ancoradas às enzimas proteolíticas com posterior produção do suporte via eletrofiação.

4. Incorporação, à malha por adsorção, das nanopartículas de prata e/ou cobre previamente ancoradas às enzimas proteolíticas.

[72] Uma enzima proteolítica é uma protease. As metaloproteases ou metaloproteinases constituem uma família do grupo de enzimas das proteases, que igualmente promovem a degradação controlada de componentes da matriz extracelular através da lise de ligações peptídicas e dependem de Ca^{2+} para a sua atividade. Um exemplo clássico de metaloprotease é a enzima collagenase.

[73] Os componentes ativos que atuam no desbridamento dos tecidos desvitalizados nas ulcerações da pele empregados na presente invenção são, principalmente, enzimas proteolíticas tais como papaína e collagenase. Estas agem diretamente na degradação das fibras de colágeno indesejadas em dado momento, prevenindo a necrose de tecidos, sem degradar os tecidos saudáveis. São exemplos de metaloproteases aplicáveis na presente invenção todas aquelas capazes de remodelar ou auxiliar a remodelação do tecido conjuntivo no processo de cicatrização tais como gelatinases, tiolproteases, estromelisinases, entre outras.

[74] Os nanomateriais inteligentes objeto do presente pedido de privilégio de patente se caracterizam pelas propriedades de liberação controlada de enzimas proteolíticas como papaína e/ou collagenase, potentes agentes de desbridamento de ulcerações, além de outros fármacos e substâncias que conferem propriedades bactericidas, bacteriostáticas e fungicidas, de modo a garantir condições assépticas e de respiração/aeração do local lesado, evitando infecções ou atuando ativamente contra infecções previamente instaladas, otimizando as condições de recuperação do local lesionado.

[75] A Figura 4 esquematiza o mecanismo de ação dos curativos inteligentes descritos na presente invenção quando colocados em contato com a queimadura e/ou demais ulcerações e/ou processos de cicatrização. A ilustração 4A representa o curativo aplicado em qualquer parte do corpo de um paciente.

A letra X representa os ativos terapêuticos que serão liberados diretamente ao leito da ferida, sendo que, a seta indica que há liberação controlada. A letra Y representa os aditivos que não são liberados e que garantem esterilidade ao ferimento, tais como as nanopartículas metálicas. A ilustração 4B é uma representação do tecido a ser tratado (feridas crônicas, queimaduras). A ilustração 4C representa qualquer parte do corpo de um paciente que necessite de tratamento.

[76] Os nanomateriais inteligentes, objeto do presente pedido de privilégio de patente, também se caracterizam por apresentarem textura e propriedades de hidratação ideais que minimizam a sensação de dor sem a utilização de agentes terapêuticos, além de ter agentes bactericidas e fungicidas em sua composição, particularmente prata e/ou cobre metálicos nanoparticulados, respectivamente, e/ou sistemas de liberação controlada dos mesmos, tratando e/ou impedindo a ocorrência de infecções que causam grande transtorno no tratamento das ulcerações.

[77] Neste sentido, o curativo descrito pela presente patente de invenção conta com essas vantagens, permitindo não apenas o desbridamento químico de tecidos necróticos, com todos os benefícios que um suporte de hidrogel pode trazer ao tratamento, como também a constituição de uma barreira biológica à bactérias e fungos no leito do ferimento, acelerando o processo de cicatrização com maior conforto ao paciente.

[78] Tais curativos visam aplicação direta em ulcerações da pele e queimaduras, tendo em sua composição agentes terapêuticos que aceleram o processo de cicatrização através da remoção de tecidos necróticos, minimizando a dor e criando uma barreira frente a bactérias e demais microrganismos. Além disso, a presente invenção compreende novos nanomateriais biocompatíveis, eficazes para aplicação no desbridamento químico dos tecidos comprometidos.

[79] Neste sentido, o curativo inteligente descrito pela

presente patente de invenção tem como inovadora a possibilidade de um desbridamento químico através da liberação controlada de enzimas proteolíticas com mínima dor, por se tratar de uma membrana de hidrogel, ao mesmo tempo que remove o exsudato produzido.

[80] O material ativo se encontra na forma de membranas compostas por micro- e/ou nanofibras de hidrogéis tramadas na forma de um tecido/não-tecido, permitindo uma eficiente e adequada hidratação das terminações nervosas expostas e trocas gasosas entre o leito da ferida, proporcionando um micro-ambiente em condições assépticas. Outra importante vantagem do presente curativo de hidrogel é a existência do mecanismo de liberação controlada de fármacos, o que favorece o processo de cicatrização e a eliminação dos exsudatos, minimizando a necessidade de trocas, que podem ser realizadas com mínima dor.

[81] Além das propriedades acima mencionadas, uma das características importantes dos curativos inteligentes é impedir a entrada de microrganismos, além de auxiliar no processo de eliminação dos mesmos. Nesse sentido, o curativo descrito pela presente patente de invenção permite a inclusão de nanopartículas metálicas e/ou sistema de liberação controlada de íons prata e/ou complexos de prata, de modo a incorporar ação bacteriostática, bactericida e fungicida, no intuito de aumentar a eficiência no tratamento/prevenção de infecções, garantindo a morte dos microrganismos sem causar danos aos tecidos saudáveis.

[82] Dentre os diferenciais já apresentados com relação ao material para curativo descrito na presente invenção a significativa porosidade do material da invenção é algo de importância fundamental para a aplicação a que se destina, visto ser a porosidade o fator que proporciona trocas gasosas entre o leito da ferida e o ambiente, bem como a liberação e permeação de biomacromoléculas. Com vistas a isto, a presente invenção apresenta um material altamente poroso, adequado a ser aplicado como curativo, com poros que podem ser

controlados conjuntamente com os parâmetros de eletrofiação e reticulação. Os poros podem ser microporos, mesoporos, macroporos que possuem diâmetros determinados pela IUPAC de $d < 2$ nm, $2 \text{ nm} < d < 50 \text{ nm}$ e $d > 50 \text{ nm}$, respectivamente, sendo formada uma estrutura superporosa para a aplicação como curativo para tratamento de feridas.

[83] Os Exemplos a seguir ilustram algumas maneiras de obter a membrana da presente invenção.

Exemplo 01

Produção de membranas inteligentes via eletrofiação e reticulação foto-acelerada

[84] Uma solução/dispersão/fundido polimérico com concentração conhecida, sendo facultativa a adição de peróxido, é submetida ao processo de eletrofiação sob parâmetros tais como, fluxo de alimentação, voltagem aplicada, distância de trabalho e diâmetro do orifício pré-estabelecidos. Após a formação da malha tramada como um não-tecido, a membrana é submetida à radiação UV, com potência típica na região do UV-C de 17,2 a 275,2 W/cm², sob uma dose de radiação também pré-estabelecida. No momento em que ela é colocada em contato com fluidos aquosos, a membrana os retém em sua rede polimérica tridimensional gerando o nanomaterial denominado hidrogel.

Exemplo 02

Produção de membranas inteligentes via eletrofiação e reticulação foto-independente

[85] Soluções/dispersões/fundidos poliméricos de composição e concentrações adequadas e controladas, contendo peróxido são utilizadas para a preparação das membranas inteligentes, objetos da presente patente, por eletrofiação e posterior tratamento com solução de cloreto de ferro (II) de concentração pré-estabelecida. As referidas membranas também podem ser obtidas adicionando-se sais de ferro (II) à soluções/dispersões/fundidos poliméricos, processamento por eletrofiação e tratamento com peróxido.

Exemplo 03

Produção de membranas de hidrogel com atividade bactericida, bacteriostática e fungicida

[86] Soluções/dispersões/fundidos poliméricos com composição e concentrações adequadas, contendo nanopartículas de prata e cobre metálicas e/ou de óxidos/hidróxidos, complexos ou sais desses elementos, em quantidade adequada para as necessidades especificadas pelas aplicações, são processadas por eletrofiação e reticuladas de acordo com metodologia descritas nos Exemplos 01 e 02. Diversas estratégias podem ser utilizadas para a incorporação das nanopartículas, inclusive por meio da adição de sais de prata e de cobre às soluções/dispersões/fundidos poliméricos, e processamento posterior adequado, com adição facultativa de agente redutor. Aquelas são então submetidas à eletrofiação para a obtenção das membranas inteligentes contendo nanopartículas metálicas e/ou de óxido/hidróxidos de prata e de cobre *in situ*, utilizando os procedimentos descritos nos exemplos 01 e 02.

Exemplo 04

Produção de membranas inteligentes de hidrogel com atividade enzimática

[87] Soluções/dispersões/fundidos poliméricos de concentrações adequadas, e tendo em sua composição enzimas proteolíticas em quantidades adequadas para se ter a atividade desejada, são processadas por eletrofiação e reticuladas de acordo com os procedimentos descritos nos exemplos 01 ou 02, de modo a produzir membranas inteligentes com atividade proteolítica adequadas para tratamento de ulcerações e/ou queimaduras por desbridamento enzimático. As membranas inteligentes com atividade proteolítica também podem ser obtidas tratando-se membranas produzidas segundo os procedimentos descritos nos exemplos 01, 02 ou 03 seguido da incorporação/retenção das enzimas proteolíticas por adsorção.

Exemplo 05

Produção de membranas inteligentes de hidrogel com outros agentes de liberação controlada

[88] Soluções/dispersões/fundidos poliméricos de

concentrações adequadas, e tendo em sua composição nanomateriais estruturados para liberação controlada de fármacos, micronutrientes ou componentes que favoreçam a cicatrização/regeneração dos tecidos, ou outras espécies ativas capazes de incorporar outras propriedades de interesse, em quantidades adequadas para se ter a atividade desejada, são processadas por eletrofiação e reticuladas de acordo com os procedimentos descritos nos exemplos 01 ou 02, de modo a produzir membranas inteligentes com atividades e propriedades adequadas para tratamento, cicatrização e regeneração de lesões, queimaduras, etc. As membranas inteligentes ora descritas também podem ser obtidas tratando-se as membranas produzidas segundo os procedimentos descritos nos exemplos 01, 02 seguido da incorporação/retenção das enzimas proteolíticas por adsorção/reticulação posterior.

Exemplo 06

Produção de membranas inteligentes de hidrogel com propriedades/atividades combinadas

[89] Soluções/dispersões/fundidos polimérico de concentrações adequadas, e tendo em sua composição dois ou mais dos componentes ativos citados nos Exemplos 03, 04 e 05, em quantidades adequadas para se ter a atividade combinada desejada, são processadas por eletrofiação e reticuladas de acordo com os procedimentos descritos nos exemplos 01 ou 02, de modo a produzir membranas inteligentes com atividades e propriedades adequadas para tratamento, cicatrização e regeneração de lesões, queimaduras, etc. As membranas inteligentes ora descritas também podem ser obtidas tratando-se membranas produzidas segundo os procedimentos descritos nos exemplos 01, 02 ou 03 seguido da incorporação/retenção dos componentes ativos por adsorção/reticulação posterior.

Exemplo 07

Produção de curativos inteligentes de hidrogel

[90] Os curativos inteligentes serão produzidos utilizando-se as membranas inteligentes descritas nos exemplos 03 a 06 suportadas em materiais flexíveis e porosos adequados, de

modo a se obter produtos capazes não somente de proteger o local lesionado, mas que incorporem uma ou mais das propriedades terapêuticas mencionadas na presente patente, visando minimizar o tempo de recuperação. Os curativos inteligentes poderão ter diversas formas e tamanhos, além de diferentes formas, design, cor, espessura, porosidade, textura e modo de aplicação.

REFERÊNCIAS

Alvarez, O.M., Fernandez-Obregon, A., Rogers, R.S., Bergamo, L., Masso, J., Black, M. (2002) *A prospective, randomized study, comparative study of collagenase and papain-urea for pressure ulcer debridement*. Wounds, **14**, 293.

Gu, H., Ho, P.L., Tong, E., Wang, L., Xu, B. (2003) *Presenting Vancomycin on Nanoparticles to Enhance Antimicrobial Activities*. Nano Letters, **3**, 1261.

Li, P., Li, J., Wu, C., Wu, Q., Li, J. (2005) *Synergistic antibacterial effects of β -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles*. Nanotechnology, **16**, 1912.

Mandelbaum, S.H., Di-Santis, E.P., Mandelbaum, M.H.S. (2003) *Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II*. Anais Brasileiros de Dermatologia, **78**, 525.

PROCESS AND APPARATUS FOR PREPARING ARTIFICIAL THREADS - USP1975504 - Depositante/inventor: Anton Formhals.

REIVINDICAÇÕES

1. Membrana de hidrogel, caracterizada pelo fato de que compreende:

estrutura composta de micro e/ou nanofibras, tramadas na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de um sistema polimérico como solução, dispersão, em uma concentração entre 25 mg/mL a 400 mg/mL, ou fundido polimérico, sendo os polímeros hidrofílicos selecionados de poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(N-vinil-2-pirrolidona reticulada (PVPP), polivinilalcool (PVA), poliuretano (PU), poliacrilamida (PAAm), poli-N-isopropilacrilamida (PNIPAAm), polioxido de etileno (PEO), polímeros naturais, quitosana, látex, alginatos, sulfato de condroitina, blendas tais como PVP/quitosana, PVP/PNIPAAm, PVP/PAN, PVA/quitosana, PEO/quitosana ou qualquer outra que contenha pelo menos um polímero reticulável capaz de formar uma semi-IPN e posterior reticulação, induzida quimicamente via reação de Fenton e/ou induzida fotoquimicamente via radiação de baixa energia (UV-A e UV-C) acoplada ou não à adição de peróxidos, dando origem a um hidrogel;

em que as micro e/ou nanofibras contêm incorporados nas mesmas agentes ativos com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida na forma de nanopartículas de prata e/ou cobre e/ou complexos de prata e/ou cobre, presentes em uma concentração de 1 a 7.000 ppm e um diâmetro de partícula de 1 até cerca de 100nm e/ou

em que as micro e/ou nanofibras contêm incorporadas nas mesmas componentes ativos, selecionados dentre as enzimas proteolíticas, como papaína, colagenase, gelatinase, tiolprotease, estromelisina, ou qualquer outra capaz de agir sobre a remodelação das estruturas fibrosas do tecido conjuntivo, que atuam no desbridamento dos tecidos desvitalizados.

2. Membrana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sistema polimérico compreende polímeros hidrofílicos.

3. Membrana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a reticulação é induzida quimicamente ou fotoquimicamente.

4. Membrana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a radiação de baixa energia varia de 8 a 2.500 kJ/cm².

5. Membrana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os agentes ativos com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida são nanopartículas de prata e cobre.

6. Membrana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os componentes ativos que atuam no desbridamento são enzimas proteolíticas.

7. Curativo inteligente, caracterizado pelo fato de que compreende uma membrana como definida na reivindicação 1.

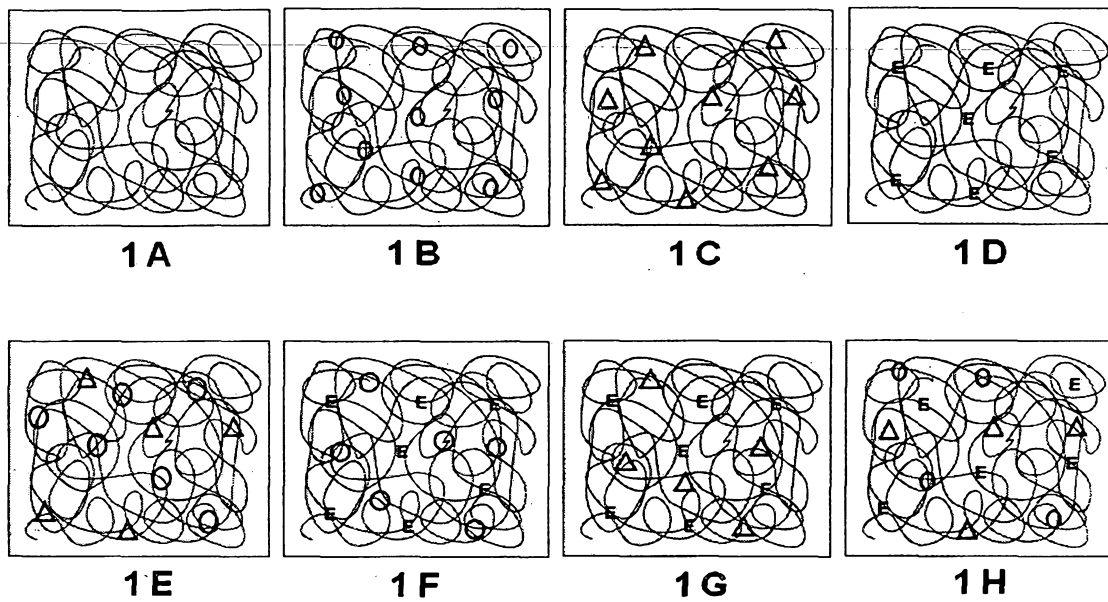


FIGURA 1

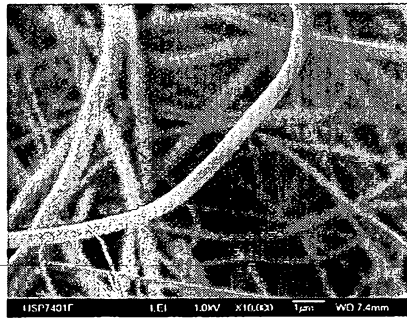


FIGURA 2

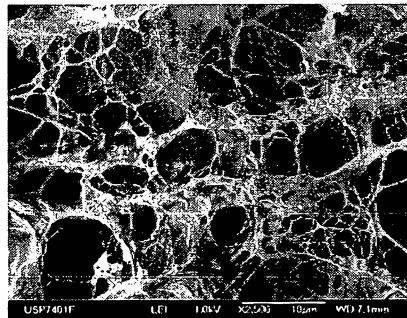


FIGURA 3

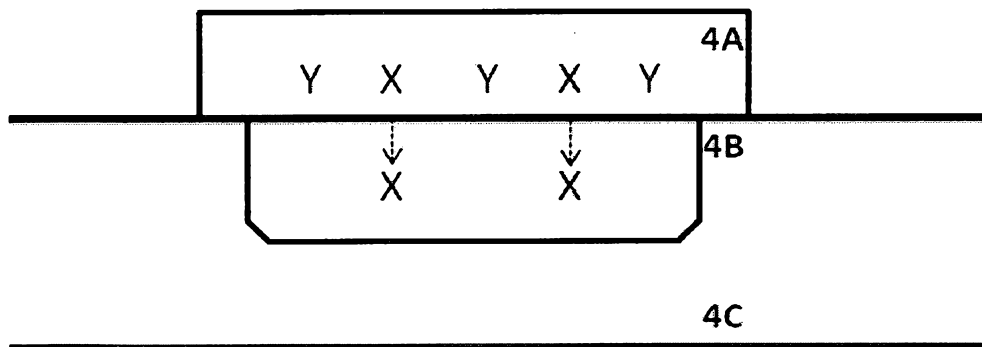


FIGURA 4

RESUMO**MEMBRANA DE HIDROGEL E CURATIVO INTELIGENTE**

A presente invenção apresenta uma estrutura composta de micro e/ou nanofibras, tramadas na forma de um tecido e/ou não tecido por meio de eletrofiação de um sistema polimérico como solução, dispersão ou fundido polimérico e posterior reticulação para a obtenção de um hidrogel; em que as micro e/ou nanofibras contêm incorporados nas mesmas agentes ativos com forte ação bactericida, bacteriostática e fungicida na forma de nanopartículas metálicas e enzimas proteolíticas como componentes ativos incorporados nas mesmas que atuam no desbridamento dos tecidos desvitalizados. A presente invenção também descreve um curativo inteligente que usa a referida membrana.