



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

(21) **PI0711074-0 A2**

(22) Data de Depósito: 17/04/2007  
(43) Data da Publicação: 23/08/2011  
(RPI 2120)



**(51) Int.Cl.:**  
C08K 13/08 2006.01  
C08L 83/04 2006.01  
A01N 25/10 2006.01  
C08F 2/44 2006.01

(54) Título: **ELASTÔMEROS DE SILICONE  
CONTENDO ANTISSEPTICO**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2006 DE 10 2006 020 644.4

(73) Titular(es): Bayer Innovation GMBH

(72) Inventor(es): Heinz Pudleiner, Joachim Hyner, Marc  
Lohrmann

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007003344 de 17/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/124855de 08/11/2007

(57) Resumo: ELASTOMEROS DE SILICONE CONTENDO ANTISSEPTICO. A invenção refere-se a composições contendo elastômeros de silicone, bem como antissépticos em distribuição homogênea, processo para a sua produção e seu uso em artigos médicos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ELASTÔMEROS DE SILICONE CONTENDO ANTISSEPTICO".

A invenção refere-se a composições contendo elastômeros de silicone bem como antissépticos em distribuição homogênea, processo para  
5 a sua produção e seu uso em artigos médicos.

Artigos médicos de materiais plásticos (por exemplo, catéteres) são atualmente utilizados em um sem-número de aplicações para fins diagnósticos e terapêuticos. Catéteres venosos centrais são utilizados, por exemplo, na terapia intensiva moderna em estratégias de monitoramento ou  
10 tratamento invasivas, tal como na hemofiltração contínua. Os catéteres do trato urinário são um componente essencial dos cuidados médicos modernos e são indispensáveis, por exemplo, no tratamento de distúrbios do fluxo de urina. Embora os artigos médicos modernos têm aperfeiçoado substancialmente o tratamento de pacientes intensivos, sua aplicação está associada  
15 com riscos consideráveis. O uso freqüente de artigos de materiais plásticos, tais como, por exemplo, catéteres, levou a um drástico aumento das chamadas infecções associadas aos polímeros. Os principais causadores de infecções associadas aos polímeros são, entre outros, patógenos nosocomiais multirresistentes, os quais aderem à superfície plástica do artigo e em seguida, colonizam-na (*Urogenitale Infektionen*, Ed. A. Hofstetter, Springer 1999,  
20 241-64).

Infecções associadas aos catéteres representam atualmente uma importante causa de morbidade e mortalidade de pacientes da unidade de cuidados intensivos. Estudos recentes demonstram, que 70 – 90 % das  
25 infecções do trato urinário adquiridas nosocomialmente são associadas com uma instrumentação (cateterização) do trato urinário. Após um único cateterismo da bexiga urinária ocorre, uma bacteriúria, por exemplo, em 0,5 – 28 % dos pacientes. A incidência de infecções do trato urinário associadas ao catéter depende, nesse caso, do tempo de permanência do catéter, bem  
30 como da idade, do sexo e da condição da doença (imunocompetência) do paciente (*Urogenitale Infektionen*, Ed. A. Hofstetter, Springer 1999, 241-64). No entanto, o uso de catéteres não envolve apenas um alto risco de infecção

para os pacientes, mas sim, provoca também custos terapêuticos subsequentes elevados. Givens e Wenzel puderam mostrar, que infecções do trato urinário nosocomiais aumentam a permanência pós-operatória de um paciente, em média, em torno de 2,4 dias e provocam custos adicionais correspondentes (*J. Urol.* 1980, 124: 646-48). A prevenção de infecções associadas aos catéteres tem, portanto, a maior prioridade na medicina moderna tanto por razões medicinais, como também econômicas.

Além de complicações traumáticas e tromboembólicas, as infecções associadas aos catéteres até a septicemia, são um grave problema na utilização de catéteres venosos centrais na medicina de cuidados intensivos.

Inúmeros estudos revelaram, que estafilococos coagulase-negativo, o germe transiente *Staphylococcus aureus* e várias espécies de *Candida* são o principal causador de infecções associadas aos catéteres. Durante a aplicação do catéter, esses microorganismos onipresentes na pele penetram a barreira fisiológica da pele e dessa maneira, chegam à região subcutânea e finalmente, à corrente sanguínea. A adesão das bactérias na superfície do material plástico é considerada como estágio essencial na patogênese de infecções por corpos estranhos. Após a adesão dos germes cutâneos na superfície do polímero inicia-se a proliferação metabolicamente ativa das bactérias com a colonização do polímero. Isso é associado com a produção de um biofilme através da excreção bacteriana de glicocalix extracelular. O biofilme apóia a adesão dos patógenos e protege-os contra o ataque de certas células do sistema imunológico. Além disso, o filme forma uma barreira impenetrável para muitos antibióticos. Após extensa proliferação dos germes patogênicos na superfície do polímero, pode ocorrer, finalmente, uma bacteremia séptica. Para a terapia de tais infecções é necessária a remoção do catéter infectado, pois uma quimioterapia com antibióticos exigiria doses não fisiologicamente elevadas.

A frequência de infecções induzidas por bactérias com catéteres venosos centrais encontra-se, em média, em cerca de 5 %. Ao todo, os catéteres venosos centrais destacam-se como responsáveis por cerca de 90 % de todos os casos de septicemia na medicina de cuidados intensivos. O em-

prego de catéteres venosos centrais não envolve, portanto, apenas um alto risco de infecção para os pacientes, mas sim, provoca também custos terapêuticos subseqüentes enormemente elevados (tratamento subsequente, tempos de permanência mais prolongados na clínica).

5                   Através de medidas profiláticas, tais como, por exemplo, medidas higiênicas (manuseio dos catéteres, treinamento dos funcionários) ou aplicações rotineiras endoluminais de antibióticos, soluciona apenas parcialmente os problemas dos catéteres do trato urinário e venosos centrais.

10                   Uma estratégia racional para a prevenção de infecções associadas aos polímeros consiste na modificação dos materiais polímeros usados. O objetivo dessa modificação deve ser a inibição da adesão de bactérias ou a proliferação de bactérias já aderidas para, dessa maneira, inibir infecções causais por corpos estranhos. Isso pode ser obtido, por exemplo, através da incorporação de uma substância de eficácia antimicrobiana adequada na  
15                   matriz do polímero (por exemplo, antibióticos), contanto que a substância ativa incorporada também pode difundir para fora da matriz do polímero de modo e maneira controlado. Dessa maneira, um material resistente à infecção deveria ter as seguintes propriedades:

20                   1) amplo espectro de ação contra os microorganismos relevantes para infecções associadas aos catéteres correspondentes, particularmente estafilococos coagulase-negativo, tal como *Staphylococcus aureus* para catéteres venosos centrais e espécies de enterococos, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* para catéteres uretrais.

25                   2) Duração suficiente do efeito antimicrobiano, sendo exigidas durações de efeito mais longas do que 30 dias.

3) Proteção das superfícies internas e externas dos materiais.

4) A modificação do polímero não pode prejudicar nem a biocompatibilidade (trombogenicidade, citotoxicidade), nem as propriedades mecânicas (resistência à tração, módulo, dureza) do material.

30                   Já são conhecidos métodos para a produção de polímeros antimicrobianamente modificados para aplicações médicas.

Da EP A 0.696.604 constam poliuretano-uréias alifáticas termo-

plásticas, que são hidrófilas devido aos grupos uréia, mas que não podem impedir a adesão das bactérias e proliferação na superfície do catéter. Na EP A 1.067.974, EP A 0.927 222, EP A 1.128.724 e EP A 1.128 723 são descritos compostos termoplásticos de ação antibacteriana, nos quais as substâncias ativas são introduzidas em distribuição suficientemente fina e homogênea através de técnicas de processamento de alta viscosidade. Tal como mostraram ensaios comparativos, as forças de cisalhamento no extrusor não bastam, todavia, para alcançar a distribuição exigida das substâncias ativas pulverizadas nas borrachas de silicone de fase sólida empregadas para a produção de tubos de catéteres.

Materiais polímeros para aplicações médicas, que apresentam revestimentos contendo substância ativa, também são citados na EP A 328.421. São descritos processos para a produção dos revestimentos de eficácia antimicrobiana, bem como métodos para a aplicação na superfície de dispositivos médicos. Os revestimentos consistem em uma matriz de polímero, especialmente de poliuretanos, silicones ou polímeros biodegradáveis e em uma substância de eficácia antimicrobiana, preferivelmente de uma combinação sinérgica de um sal de prata (sulfatiazina de prata) com clorhexidina ou um antibiótico. Nesse relatório são descritas combinações de diversos polímeros, entre outros, também silicones, com antibióticos. Mas as dificuldades para incorporar substâncias ativas pulverizadas em borrachas de silicone não são pormenorizadas. O processo de acordo com a invenção, não é descrito nesse relatório.

No relatório de patente europeu EP A 0.688.564 são descritos elastômeros de silicone contendo substância ativa, cuja taxa de entrega pode ser controlada pela densidade de reticulação. O significado particular do tamanho de partículas de substâncias ativas nos elastômeros de silicone e como este é obtido, não é mencionado. Além disso, descrevem-se os aditivos que assistem a liberação de substâncias ativas, que são deliberadamente dispensados na presente invenção.

No relatório norte-americano 4.230.686 (Schöpflin e colaboradores) são descritos elastômeros de silicone que reticulam à temperatura am-

biente (RTV), que contêm substâncias ativas lipofílicas, não iônicas. De acordo com esse relatório (coluna 5, linha 57 a 59) tais elastômeros de silicone são adequados como portadores de substâncias ativas com liberação lenta somente para substâncias ativas lipofílicas, não iônicas. Além disso, na  
5 coluna 7, linha 51 a 60 descreve-se, que as substâncias ativas são incorporadas como pós secos nos elastômeros de silicone. Nesse caso, o tamanho das partículas deve ser selecionado de modo tal, que quanto mais hidrossolúvel é a substância ativa, tanto maior devem ser as partículas incorporadas (4 a 400  $\mu\text{m}$ ).

10 O objeto da invenção foi pôr novos elastômeros de silicone à disposição, que são adequados para a produção de artigos médicos conformados para implantes de curto período de tempo, especialmente catéteres e por um espaço de tempo mais prolongado (mais do que 30 dias), impedem eficientemente uma colonização superficial por microorganismos.

15 Além disso, o objeto da invenção foi pôr um processo à disposição, que possibilita a incorporação de substâncias ativas em fina distribuição nos elastômeros de silicone.

Surpreendentemente foi verificado, agora, que os elastômeros de silicone de acordo com a invenção, que contêm antissépticos, especialmente aqueles selecionados do grupo dos bispiridínio-alcanos, das amidobiguanidas polímeras, dos compostos de amônio quaternários, especialmente  
20 clóreto de benzalcônio, bem como clorhexidina, taurolidina e triclosan, com tamanho de partícula muito pequeno (cerca de 3  $\mu\text{m}$ ), causam uma eficácia muito boa contra a colonização bacteriana sobre superfícies de catéteres  
25 durante várias semanas.

Dessa maneira, um primeiro objeto da invenção, são elastômeros de silicone, que contêm pelo menos um antisséptico em distribuição homogênea, sendo que o antisséptico, especialmente na forma de uma suspensão, apresenta um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu\text{m}$ , preferivelmente entre 1 e 10  $\mu\text{m}$  e uma distribuição do tamanho de partícula entre 0,1 a 30  $\mu\text{m}$ , preferivelmente 0,5 a 20  $\mu\text{m}$ .  
30

Além disso, o objeto da invenção são o uso de suspensões para

incorporar o antisséptico na formulação de borracha de silicone, sendo que em uma variante preferida, o meio de suspensão é quimicamente incorporável no elastômero de silicone.

Além disso, a invenção refere-se a artigos conformados, que são produzidos através da reticulação das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção.

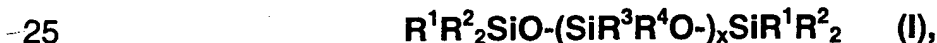
Além disso, o objeto da invenção é o uso dos elastômeros de silicone de acordo com a invenção, para a produção de tubos médicos, catéteres para o trato urinário (catéteres de Foley, catéteres intermitentes, catéteres suprapúbicos e transuretrais), catéteres para a hemodiálise, catéteres venosos centrais mono- e multiluminais, catéteres periféricos, catéteres para a termodiluição, catéteres de balão para a angioplastia coronariana transluminal percutânea (PTCA).

Um outro objeto da invenção são aparelhos médicos, especialmente catéteres, produzíveis a partir dos elastômeros de silicone de acordo com a invenção.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para a produção das borrachas de silicone de acordo com a invenção, compreendendo a preparação de uma formulação de borracha de silicone descrita a seguir e a polimerização da formulação de borracha de silicone citada. A formulação de borracha de silicone é um outro objeto da presente invenção.

A formulação de borracha de silicone de acordo com a invenção, compreende os seguintes componentes:

A) pelo menos um polissiloxano da fórmula (I)



na qual os radicais

$\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

$\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes, expressamente também em cada unidade de repetição e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente subs-

tituída, além disso, também representam  $-\text{OSiR}^2\text{R}^3\text{R}$ , em que R simboliza a continuação da cadeia de siloxano de modo análogo à fórmula (I) na ramificação, de maneira que a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^3\text{SiO}_{3/2}$ ,

5  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^3$  além disso, independentes uns dos outros, representam também  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alquenila, em que o polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas,

x representa um número inteiro de 2 a 15000 e varia de modo  
10 tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 pas a 25°C,

B) eventualmente pelo menos um material de enchimento com uma superfície específica entre 50 e 500  $\text{m}^2/\text{g}$  de acordo com BET,

C) eventualmente pelo menos um material de enchimento com uma superfície específica abaixo de 50  $\text{m}^2/\text{g}$  de acordo com BET,

15 D) eventualmente pelo menos um outro agente auxiliar,

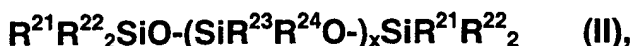
E) eventualmente pelo menos um agente hidrofóbico saturado do grupo consistindo em disilazanos, siloxanodióis, alcoxissilanos, sililaminas, silanóis, acetoxissiloxanos, acetoxissilanos, clorossilanos, clorossiloxanos e alcoxissiloxanos,

20 F) eventualmente pelo menos um agente hidrofóbico insaturado do grupo consistindo em metildisilazanos substituídos por vinila e metilsilanóis e alcoxissilanos em cada caso com radicais insaturados do grupo consistindo em alquenila, alquenilarila, acríla e metacrila,

G) eventualmente pelo menos um polissiloxano não funcional,

25 H) eventualmente pelo menos um inibidor para a reação de hidroxilação,

I) pelo menos um polihidrogenossiloxano da fórmula (II)



na qual os substituintes

30  $\text{R}^{21}$  e  $\text{R}^{22}$  podem ser em cada caso iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,



$R^{23}$  em cada caso expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, representa hidrogênio,  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, além disso, representa também  $-\text{OSiR}^{23}\text{R}^{24}\text{R}$ , em que R simboliza a continuação da cadeia siloxano de modo análogo à fórmula (II) na ramificação, de maneira que a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^{23}\text{SiO}_{3/2}$ , em que  $\text{R}^{23}$  em pelo menos 4 dessas unidades de silindioxila representa hidrogênio, de maneira que uma molécula dispões de pelo menos 4 pontos de ramificação,

$R^{24}$  em cada caso, expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, representa  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, além disso, representa também  $-\text{OSiR}^{23}\text{R}^{24}\text{R}$ , em que R simboliza a continuação da cadeia siloxano de modo análogo à fórmula (II) na ramificação, de maneira que a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^{23}\text{SiO}_{3/2}$ ,

x representa um número inteiro de 4 a 10000 e varia de modo tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,0005 a 0,1 Pas a 25°C,

J) pelo menos um catalisador contendo um elemento do grupo platina, sendo que no máximo 3 partes em peso, de compostos de metais, tais como óxidos e/ou carbonatos, bem como outros sais e compostos complexos do Fe, Al, Zn, Ti, Zr, Ce ou outros lantanóides, estão presentes em relação a 100 partes em peso, do componente A),

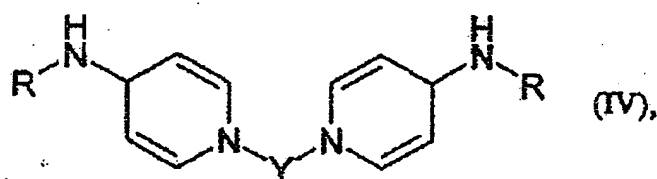
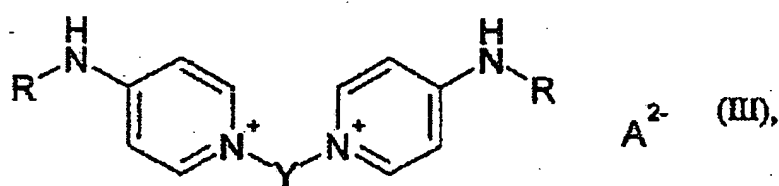
K) pelo menos uma suspensão, sendo que o meio de suspensão são polissiloxanos da fórmula (I) e/ou (II) e/ou siloxanos não funcionais (G) e contém pelo menos um antisséptico, especialmente aqueles selecionados do grupo dos bispiridínio-alcanos, das amidobiguanidas polímeras, dos compostos quaternários de amônio, especialmente cloreto de benzalcônio, bem como clorhexidina, taurolidina e triclosan.

#### Bispiridínio-alcanos

Como substâncias ativas tomam-se em consideração, funda-

mentalmente, todas as substâncias ativas definidas nas reivindicações 1 a 4 na página 28 da DE 27 08 331 C2. Preferivelmente, utilizam-se os compostos dos exemplos 1-82 (página 5 até página 18; linha 19), de particularmente preferido, a octenidina, seu cloridrato ou de modo particularmente preferido, o dicloridrato dicloreto de 1,1'-(1,10-decanodiil)bis[4-(octilamino)-piridínio].

Essas substâncias ativas designadas como bis-[4-(amino substituído)-1-piridínio]-alcanos são definidas pelas fórmulas gerais (III) e (IV)



na quais

Y representa um grupo alquileno com 4 a 18 átomos de carbono,

R representa C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-alquila, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila ou fenila substituída por um átomo de halogênio e

A representa dois ânions monovalentes ou um bivalente.

Y representa preferivelmente 1,10-decilenos ou 1,12-dodecilenos, de modo particularmente preferido, 1,12-dodecilenos.

R representa preferivelmente n-hexila, n-heptila ou n-octila, de modo particularmente preferido, n-octila.

A representa, por exemplo, um íon sulfato, 2 íons fluoreto cada, íon cloreto, brometo, iodeto ou metanossulfonato, preferivelmente dois íons fluoreto cada, cloreto, brometo, de modo particularmente preferido, 2 íons cloreto.

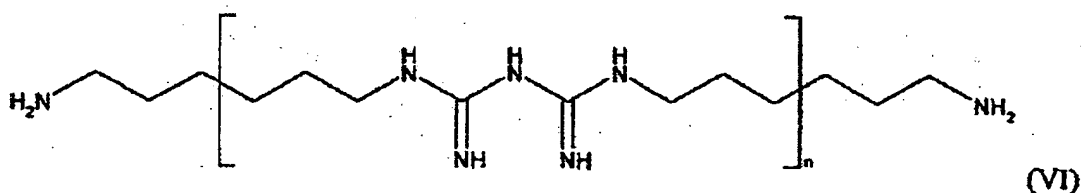
A fórmula (IV) designa as bases livres correspondentes, as quais podem ser preparadas através da neutralização dos sais da fórmula (III) pelos métodos usuais da química orgânica. Os sais da fórmula (III) são frequentemente representados na literatura também na forma da fórmula (V)

fórmula (IV) x H<sub>2</sub>A (V),

na qual a "fórmula (IV)" e A têm os significados mencionados acima. Por sua natureza, uma fórmula química é somente uma representação simplificada da realidade. Nesse caso, estes são tautômeros, para os quais não há nenhuma evidência, de que eles podem ser distinguidos sob condições e temperaturas usuais. Para dicloridrato de octenidina, contudo, há 2 números cada no chemical abstracts registry e 2 números no inventário europeu de substâncias químicas antigas. Para a invenção não deve ser relevante, se são usados compostos da fórmula (III) ou da fórmula (V) ou em qual forma esses estão presentes na composição do polímero. Preferivelmente, são usados sais da fórmula (III) ou (V).

#### Amidobiguanida polímera

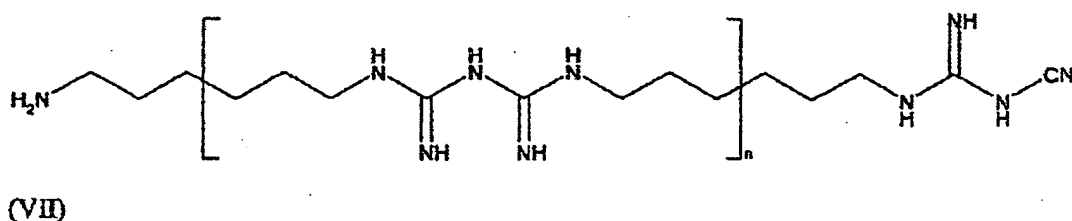
As aminopropilbiguanidas a serem usadas de acordo com a invenção, apresentam especialmente a fórmula VI



na qual n representa um número inteiro entre 1 e 500, além disso, também podem ser usados sais de compostos da fórmula VI, especialmente os sais dos mesmos.

Os compostos da fórmula VI são conhecidos. Sua preparação é descrita, por exemplo, na GB 702.268 e GB 1.152.243. Além disso, esses compostos podem ser obtidos também no comércio, por exemplo, como Vantocil™, Cosmocil™ ou como Arlagard™E da ICI Chemicals.

Os compostos da fórmula VI, dependendo de seu modo de preparação, podem conter certas proporções de um subproduto da fórmula VII



ou sais dos mesmos, em que n representa igualmente um número inteiro entre 1 e 500. Do mesmo modo, de acordo com a invenção, podem ser usadas misturas de compostos da fórmula VI com aqueles da fórmula VII. A proporção de compostos da fórmula VII, em relação à quantidade total de compostos da fórmula VI e compostos da fórmula VII, encontra-se preferi-  
 5 velmente em menos do que 20 % em peso, de modo mais preferido, em menos do que 2 a 10 % em peso e de modo particularmente preferido, importa em zero % em peso.

O índice n nas fórmulas VI, respectivamente VII representa pre-  
 10 ferivelmente 1 a 200, especialmente 2 a 100, de modo particularmente preferido, 2 a 50 e de modo muito particularmente preferido, 3 a 12. Dependendo do significado do índice n nas fórmulas VI ou VII, o peso molecular das aminopropilbiguanidas utilizáveis é tão baixo quanto aquele peso molecular do monômero da fórmula VI ( $n = 1$ ) ou na faixa de aproximadamente 600 a  
 15 1600, caso sejam usados oligômeros, isto é, quando n representa, por exemplo, 3 a 8 ou também na faixa de aproximadamente 50.000 a cerca de 90.000, caso n represente valores nitidamente mais elevados, por exemplo, represente aproximadamente 270 a 500.

Sais adequados são aqueles com ácidos inorgânicos ou orgâni-  
 20 cos, por exemplo, cloridratos, bromidratos, boratos, acetatos, gluconatos, sulfonatos, maleatos, ascorbatos, tartaratos ou citratos.

Preferivelmente, os antissépticos são incorporados em uma con-  
 centração correspondente à sua atividade antimicrobiana nas formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção. Normalmente, os anti-  
 25 sépticos são usados em uma faixa de concentração de 0,01 a 10,0 % em peso, preferivelmente 0,05 a 5 % em peso, de modo particularmente preferido, 0,1 a 5 % em peso, nos elastômeros de silicone.

No âmbito da presente invenção, o componente A) é definido por pelo menos um polissiloxano linear ou ramificado de acordo com a fórmula  
 30 geral (I) mencionada mais acima.



$\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  podem ser em cada caso iguais ou diferentes e repre-

sentam em cada caso, preferivelmente, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída uma ou mais vezes com F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcóxi, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila ou fenila.

5 R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> podem ser em cada caso iguais ou diferentes, expressamente também em cada unidade de repetição e representam em cada caso, preferivelmente, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída uma ou mais vezes com F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcóxi, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila ou fenila.

10 R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> representam preferivelmente, além disso, independentes uns dos outros, também C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquenila, sendo que o polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e cada molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas.

15 x representa preferivelmente, um número inteiro de 2 a 15000 e varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 Pas a 25°C.

R<sup>2</sup> até R<sup>4</sup> representam de modo particularmente preferido, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquila.

R<sup>1</sup> representa, de modo particularmente preferido, vinila.

20 R<sup>2</sup> até R<sup>4</sup> representam de modo particularmente preferido, metila.

A viscosidade do componente A) importa preferivelmente entre 0,1 e 30.000 Pa s.

25 No âmbito da presente invenção, o componente B) tem o significado de um material de enchimento com uma superfície específica entre 50 e 500 m<sup>2</sup>/g de acordo com BET. Nesse caso, trata-se convenientemente, de materiais de enchimento fortalecedores. Fortalecedor significa, neste caso, que as propriedades de resistência mecânica são aperfeiçoadas, especialmente a resistência à tração, resistência à propagação da ruptura e outras. Os materiais de enchimento fortalecedores são acrescentados, convenientemente, em uma forma, que influencia positivamente as propriedades elétricas das misturas endurecidas de acordo com a invenção ou pelo menos não piora. Isso é obtido, por exemplo, através da adição de ácido silícico precipi-

30

tado ou pirogênico, preferivelmente pirogênico, com uma superfície BET de 50 a 500 m<sup>2</sup>/g (A superfície BET é determinada segundo *S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, J. Am. Soc. 60, 309 (1938)*). •

5        No caso dos materiais de enchimento pode tratar-se de materiais de enchimento hidrófobos ou hidrófilos. Os materiais de enchimento B) podem ser superficialmente modificados, isto é, tornados hidrófobos, por exemplo, com compostos orgânicos de silício. A modificação pode ser efetuada antes ou também durante a compostagem para a formulação de borra-

10        Preferivelmente, a hidrofobação com os componentes E) e/ou F) é eventualmente efetuada com adição de água. Preferivelmente, a hidrofobação é efetuada com dissilazanos e metilsilanóis saturados ou insaturados, que eventualmente também podem ser produzidos a partir dos dissilazanos, de acordo com a definição dos componentes E) ou F).

15        Escalas preferidas da superfície BET do material de enchimento B) são 50 a 400, de modo particularmente preferido, 150 a 300 m<sup>2</sup>/g. A quantidade do componente B) importa convenientemente entre 0 e 75 partes em peso, por 100 partes em peso, do componente A), preferivelmente 20 a 50 partes em peso.

20        No âmbito da presente invenção, o componente C) é um material de enchimento com uma superfície específica abaixo de 50, preferivelmente abaixo de 40, de modo ainda mais preferido, abaixo de 30 m<sup>2</sup>/g de acordo com BET. Convenientemente, trata-se dos chamados "materiais de enchimento não fortalecedores", que não melhoram as propriedades mecâ-

25        nicas, especialmente a resistência à tração, resistência à propagação da ruptura e outras. Preferivelmente, trata-se de terras de infusórios, farinhas de quartzo ou cristobalita finamente divididas, outros ácidos silícicos amorfos ou silicatos. A quantidade do componente C) importa, convenientemente, entre 0 e 300 partes em peso por 100 partes em peso, do componente A), preferi-

30        velmente 0 a 50 partes em peso.

No âmbito da presente invenção, o termo "agente auxiliar" de acordo com o componente D), inclui, convenientemente, pigmentos, agentes

de separação, agentes auxiliares de extrusão bem como estabilizadores de ar quente, isto é, estabilizadores contra envelhecimento por ar quente. Convenientemente, os agentes de separação são selecionados do grupo dos agentes de desmoldagem, tais como, por exemplo, derivados de estearila ou ceras, sais de metais dos ácidos graxos. Agentes de extrusão são, por exemplo, ácido bórico ou pastas de PTFE. Estabilizadores quentes são, por exemplo, compostos de metal, tais como óxidos e/ou carbonatos, bem como outros sais e compostos complexos do Fe, Al, Zn, Ti, Zr, Ce ou outros lantanóides e agentes antioxidantes. A quantidade do componente D) importa, convenientemente, entre 0 e 10 partes em peso, por 100 partes em peso, do componente A), sendo excluída a presença de mais do que 3 partes em pesos, preferivelmente mais do que 2 partes em peso, de compostos de metal, tais como óxidos e/ou carbonatos, bem como outros sais e compostos complexos do Fe, Al, Zn, Ti, Zr, Ce ou outros lantanóides.

15 Preferivelmente, a formulação de borracha de silicone de acordo com a invenção, não contém compostos de metal, tais como óxidos e/ou carbonatos, bem como não contém sais e compostos complexos do Fe, Al, Zn, Ti, Zr, Ce ou outros lantanóides.

20 No âmbito da presente invenção, o componente E) é um agente de hidrofobação saturado do grupo consistindo em dissilazanos, siloxanodióis, alcoxissilanos, sililaminas, silanóis, acetoxissiloxanos, acetoxissilanos, clorossilanos, clorossiloxanos e alcoxissiloxanos. O componente E) serve para hidrofobar os materiais de enchimento C) e preferivelmente B). Nesse caso, a hidrofobação pode ser efetuada antes da compostagem ou durante a compostagem in situ. A quantidade de componente E) importa, convenientemente, em relação a 100 partes em peso, de B), em 0 a 30 partes em peso, preferivelmente 2 a 25.

30 No âmbito da presente invenção, o componente F) é um agente de hidrofobação insaturado do grupo consistindo em metildissilazanos e metilsilanóis e alcoxissilanos várias vezes substituído por vinila em cada caso com radicais insaturados do grupo consistindo em alquenila, alquenilarila, acríla e metacríla. Do mesmo modo, o componente F) serve para hidrofobar

os materiais de enchimento B) e C). A quantidade de componente F) importa convenientemente, em relação a 100 partes em peso, de A), em 0 a 2 partes em peso, preferivelmente 0,01 a 1.

5 A quantidade total dos componentes E) e F) em relação à quantidade total dos componentes B) e C), preferivelmente em relação a B), importa preferivelmente em 5-25 % em peso.

No âmbito da presente invenção, entende-se pelo termo "polissiloxanos não funcionais" de acordo com o componente G), polissiloxanos convenientemente de baixo peso molecular, no sentido da reação de hidrossililação, não funcionais, não reticuláveis, preferivelmente bloqueados na  
10 extremidade com trimetilsilila, com grupos dimetila, difenila ou fenilsililóxi com graus de polimerização de 4-1000, que após a reticulação para formar o artigo conformado, hidrofobam a superfície dos isoladores com segurança, tal como, por exemplo, descrito na EP A 0.957.098. A quantidade do componente G) importa convenientemente, em relação a 100 partes em peso, de  
15 A), em 0 a 15, preferivelmente 1 a 3 partes em peso.

No âmbito da presente invenção, o termo "inibidor para a reação de hidrossililação" de acordo com o componente H), compreende todos os inibidores conhecidos de acordo com o estado da técnica para a reação de  
20 hidrossililação com metais do grupo Pt, tais como, por exemplo, ácido maléico e seus derivados, aminas, azóis, alquilisocianuratos fosfinas, fosfitas e álcoois acetilenicamente insaturados, em que o grupo OH está ligado a um átomo de carbono adjacente à ligação tripla C-C, tal como é detalhadamente descrito, por exemplo, na US 3.445.420. De modo preferido, trata-se no caso  
25 do componente G), de 2-metil-3-butin-2-ol ou 1-etinilciclohexanol ou (+) 3-fenil-1-butin-3-ol. O componente H) é preferivelmente usado em uma proporção quantitativa de 0 a 1 parte em peso, em relação a 100 partes em peso, da soma de A) até I). Preferivelmente, o componente H) está contido em uma proporção quantitativa de 0,0001 % a 2 % em peso, de modo particularmente preferido, 0,01 % em peso, a 2 % em peso e de modo muito particularmente preferido, de 0,05 % em peso, a 0,5 % em peso, em cada caso  
30 em relação ao peso total da mistura.



No âmbito da presente invenção, o componente I) é definido por pelo menos um polihidrogenossiloxano, que dispõe de pelo menos dois átomos de hidrogênio diretamente ligados a diferentes átomos de silício, de acordo com a fórmula geral (II) citada mais acima. Nesta, valem as seguintes definições de radicais:



$\text{R}^{21}$  e  $\text{R}^{22}$  podem, em cada caso, ser iguais ou diferente e representam preferivelmente, em cada caso,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída.

$\text{R}^{23}$  representa preferivelmente, em cada caso, também em cada unidade de repetição, independente um do outro, hidrogênio,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, sendo que  $\text{R}^{23}$  em pelo menos 4 dessas unidades de silildioxila representa hidrogênio, de maneira que uma molécula dispõe de pelo menos 4 pontos de reticulação.

$\text{R}^{24}$  representa preferivelmente, em cada caso, também em cada unidade de repetição, independente um do outro, hidrogênio,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída.

$x$  representa preferivelmente um número inteiro de 4 a 10000 e varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,0005 a 0,1 Pas a 25°C.

A proporção molar de átomos de hidrogênio diretamente ligados a um átomo de silício no componente I) é preferivelmente entre 0,01 e 10 mmol/g, de modo particularmente preferido, entre 0,5 e 9 mmol/g e de modo muito particularmente preferido, entre 1 e 7 mmol/g.

A quantidade do componente I) é preferivelmente 0,2 a 30, preferivelmente 0,2 a 20 partes em peso, em relação a 100 partes em peso, do componente A).

O componente J) representa um catalisador, pelo menos contendo um elemento do grupo platina.

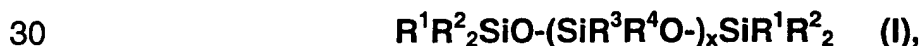
Preferivelmente, o componente J) é um catalisador, que catalisa a reação de hidrossililação e é selecionado de metais do grupo platina, tais

como Pt, Rh, Ni, Ru e compostos de metais do grupo platina, tais como sais ou compostos complexos dos mesmos. Além disso, o componente J) é preferivelmente um catalisador, contendo um elemento do grupo platina, selecionado de platina e compostos de platina, que podem ser eventualmente absorvidos em um suporte, bem como outros compostos de elementos do grupo platina. Platina e compostos de platina são os mais preferidos. Dessa maneira, utilizam-se preferivelmente sais de Pt, compostos complexos de Pt com nitrogênio, compostos de fósforo e/ou alqueno ou metal de Pt em suportes. Todos os compostos Pt(0) e Pt(II) são preferidos, os complexos de Pt-olefina e complexos de Pt-vinilsiloxano são preferidos. Os complexos de Pt-vinilsiloxano, complexos de Pt-vinildi- e tetrassiloxano, que no siloxano dispõem preferivelmente de 2 ou 4 ligações duplas olefinicamente insaturadas, são particularmente preferidos (vide, por exemplo, US 3.715.334). Pelo termo siloxano entendem-se neste contexto também os polissiloxanos ou também polivinilsiloxanos.

Além disso, o componente J) pode ser também um produto de reação de compostos de platina reativos com os inibidores H).

A quantidade do componente J) na formulação de acordo com a invenção, importa preferivelmente, em relação à quantidade total dos componentes A) até I), em 10 a 100 ppm, preferivelmente 15 a 80 ppm e de modo muito particularmente preferido, em 20 a 50 ppm calculados sobre o metal do grupo platina no componente J). Preferivelmente, a formulação de borracha de silicone contém 20-100 ppm de Pt, em relação à quantidade dos componentes A) a J), na forma de sais de Pt, compostos complexos de Pt com nitrogênio, compostos de fósforo e/ou alqueno ou metal de Pt nos suportes.

A suspensão de substância ativa K) consiste, por um lado, preferivelmente de polissiloxanos da fórmula (I) mencionada mais acima como agente de suspensão. Nesta, valem as seguintes definições de radicais



R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representam, independentes uns dos outros, de modo particularmente preferido, em cada caso metila e vinila, sendo que o políme-

ro contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e cada molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas.

x varia de modo particularmente preferido de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 Pas a 25°C.

5 Por outro lado, a suspensão K) contém pelo menos um antisséptico selecionado do grupo dos bispíridínio-alcanos, das amidobiguanidas polímeras, dos compostos quaternários de amônio, especialmente cloreto de benzalcônio, bem como clorhexidina, taurolidina e triclosan dispersos em um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu\text{m}$ , preferivelmente entre 1 e 10  
10  $\mu\text{m}$  e com uma distribuição do tamanho de partícula entre 0,1 a 30  $\mu\text{m}$ , preferivelmente 0,5 a 20  $\mu\text{m}$ .

Os antissépticos pulverulentos são usualmente fornecidos em forma micronizada. Para incorporá-los nas borrachas de silicone, eles são previamente suspensos em um meio adequado. Nesse caso, deve-se obser-  
15 var, para que o meio tenha boa solubilidade no elastômero de silicone. Em uma forma de concretização da invenção, tomam-se em consideração, para esse fim, os óleos de silicone R' e R'' são iguais a alquila) comercialmente disponíveis, polidimetilsiloxanos terminados em vinila (R' é igual a vinila; R' é igual a metila) ou polihidrogenossiloxanos (R' é igual a H; R' é igual a meti-  
20 la), que têm viscosidades de 100 a 1.000.000 mPas, preferivelmente de 100 a 500.000 mPas a 25°C. Para a aptidão é decisivo, que a mistura de substância ativa/meio possa ser homogeneizada de maneira suficientemente fina no moinho de pérolas.

Em uma variante preferida, utiliza-se como meio de suspensão  
25 pelo menos um polímero de silicone terminado em grupos vinila, que é quimicamente incorporado no elastômero de silicone em uma reação de reticulação subsequente. Com isso, o meio de suspensão não pode mais ser lavado no tecido corporal envolvente ou um líquido corporal ao usar o elastômero de silicone. Por exemplo, polímeros de silicone terminados em grupos  
30 vinila podem ser obtidos como polímero VS 200 ( $\eta$  (25°C) = 200 mPas; teor de grupos vinila 0,25 mmol/g), polímero VS 1.000 ( $\eta$  (25°C) = 1.000 mPas; teor de grupos vinila 0,11 mmol/g), ou polímero VS 165.000 ( $\eta$  (25°C) =

165.000 mPas; teor de grupos vinila 0,015 mmol/g), pela firma Hanse-Chemie. Compostos comparáveis são oferecidos por outros fornecedores, tais como Dow Corning (Syl-Off® 7673;  $\eta$  (25°C) ou Wacker Silicones (Dehesive® 920:  $\eta$  (25°C) = 500 mPas) ou (Dehesive® 924:  $\eta$  (25°C) = 200 mPas).

5 "Expressamente também em cada unidade de repetição" significa, que desviando da definição exata da fórmula correspondente, que por exemplo, nas unidades de repetição indicadas dos polímeros da fórmula (I) empregados de acordo com a invenção, cada R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> individual que ocorre x vezes em uma molécula pode ser selecionado em cada caso independente  
10 um do outro das definições indicadas e suas escalas preferidas, isto é, os radicais presentes em uma molécula podem ser iguais ou diferentes.

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquila no âmbito da presente invenção, significa radicais hidrocarboneto alifáticos com 1 a 12 átomos de carbono, que podem ser em cadeia linear ou ramificada. Por exemplo, sejam citados metila, etila, propila,  
15 n-butila, pentila, hexila, heptila, nonila, decila, iso-propila, neopentila e 1,2,3-trimetil-hexila.

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-fluoralquila no âmbito da presente invenção, significa radicais hidrocarboneto alifáticos com 1 a 12 átomos de carbono, que podem ser em cadeia linear ou ramificada e são substituídos com pelo menos um  
20 átomo de flúor.

Por exemplo, sejam citados perfluoralquiletileno, 1,1,1-trifluorpropila, 1,1,1-trifluorbutila, a trifluorpropila é preferida.

Fenila substituída no âmbito da presente invenção, significa radicais fenila não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes com F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcóxi, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila ou fenila,  
25 preferivelmente fenila.

A polimerização das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção, para borrachas de silicone de acordo com a invenção, pode ser efetuada, em princípio, a cada temperatura usual para esse  
30 fim. Preferivelmente, a polimerização é efetuada à ou próximo à temperatura ambiente (20 a 25°C).

Da literatura, por exemplo, da brochura de produto "Die platinka-

talysierte Additionsvernetzung mit Elastosil R plus" da Fa. Wacker, sabe-se entre outros, que as aminas prejudicam o catalisador platina em sua atividade na reticulação.

Contudo, verificou-se surpreendentemente, que o catalisador platina mantém sua atividade na reticulação catalisada com platina das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção, apesar da presença de grupos amina. As propriedades mecânicas encontradas nas borrachas de silicone preparadas a partir das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção, são as mesmas das amostras comparativas livres de antisséptico.

Para produzir borrachas de silicone de acordo com a invenção, é possível usar fundamentalmente, além das formulações de borrachas de silicone descritas acima, que se submetem à reticulação catalisada por platina, também formulações (HV) endurecíveis por calor, que são vulcanizadas com catalisadores de endurecimento à base, tal como peróxido de benzoila ou peróxido de di-p-clorobenzoila, a temperaturas de aproximadamente 200°C e necessitam de um pós-tratamento térmico. Tais elastômeros de silicone podem ser produzidos de acordo com as patentes norte-americanas 2.541.137 ou 3.002.951.

Além disso, para produzir as borrachas de silicone de acordo com a invenção, é possível usar as chamadas formulações de borracha de silicone de um componente, que endurecem à temperatura ambiente com admissão de umidade atmosférica sem outra adição. Essas formulações de um componente contêm principalmente organopolissiloxanos com dois grupos acilóxi, tal como, por exemplo, acetóxi terminais, que hidrolisam com a admissão de umidade atmosférica com formação de unidades de siloxano trifuncionais e atuam no polímero como reticuladores com formação de elastômeros.

Contudo, as borrachas de silicone que se submetem à reticulação catalisada com platina à temperatura ambiente, são preferidas no âmbito da presente invenção, pois no caso dos sistemas de borracha de silicone HV, as substâncias ativas empregadas podem ser quimicamente modifica-

das à elevada temperatura de vulcanização necessária e com o uso de catalisadores de peróxido. Além disso, os resíduos de catalisadores remanescentes no elastômero no caso dos sistemas de borrachas de silicone HV podem ser responsáveis pelas reações tóxicas no corpo.

5 As formulações de borracha de silicone convencionais endurecíveis por umidade dissociam ácido acético à temperatura ambiente sob a ação de umidade atmosférica como subproduto da vulcanização, que pode realizar reações colaterais indesejáveis com a substância ativa empregada.

Em uma forma de concretização preferida, a invenção refere-se, 10 além disso, às formulações de borracha de silicone descritas acima, nas quais

- o polissiloxano A) é um polissiloxano da fórmula (I)



na qual os radicais

15  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

$\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes, expressamente também em cada unidade de repetição e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, 20

$\text{R}^1$  e  $\text{R}^3$  representam, além disso, independentes uns dos outros, também  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquenila, sendo que o polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações 25 múltiplas olefinicamente insaturadas,

x representa um número inteiro de 2 a 15000 e varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 pas a 25°C,

- o polihidrogenossiloxano I) corresponde à fórmula (II)



30 na qual os substituintes

$\text{R}^{21}$  e  $\text{R}^{22}$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila

eventualmente substituída,

$R^{23}$  representa, em cada caso, expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, hidrogênio,  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, sendo que  
5  $R^{23}$  em pelo menos 4 dessas unidades de silildioxila, representa hidrogênio, de maneira que uma molécula dispõe de pelo menos 4 pontos de reticulação,

$R^{24}$  representa, em cada caso, expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro,  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,  
10

x representa um número inteiro de 4 a 10000 e varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,0005 a 0,1 Pas a 25°C,

- o catalisador do grupo platina J) é um catalisador, que catalisa a reação de hidrossililação e é selecionado de metais do grupo platina, tais  
15 como Pt, Rh, Ni, Ru e compostos de metais do grupo platina, tais como sais ou compostos complexos dos mesmos,

- para a suspensão de K), utiliza-se pelo menos um polissiloxano da fórmula (I) de acordo com A) como meio de suspensão, na qual os substituintes  $R^1$  a  $R^4$  são em cada caso radicais metila e vinila, de maneira que o  
20 polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas e x varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 Pas a 25°C,

e a suspensão K) contém pelo menos um antisséptico selecionado do grupo  
25 dos bispiridínio-alcanos, das amidobiguanidas polímeras, dos compostos quaternários de amônio, especialmente cloreto de benzalcônio, bem como clorhexidina, taurolidina e triclosan, a qual contém, em cada caso, um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu m$ , preferivelmente entre 1 e 10  $\mu m$  e uma distribuição do tamanho de partícula entre 0,1 a 30  $\mu m$ , preferivelmente  
30 0,5 a 20  $\mu m$ .

Formas de concretização preferidas, particularmente preferidas ou muito particularmente preferidas são aquelas, que fazem uso dos parâ-

metros, compostos, definições e esclarecimentos mencionados como preferidos, particularmente preferidos ou muito particularmente preferidos.

No entanto, as definições, parâmetros, compostos e esclarecimentos mencionados de modo geral na descrição ou em escalas preferidas, também podem ser combinados entre si, isto é, entre as respectivas escalas e escalas preferidas.

Aditivos polímeros, tais como polivinilpirrolidona ou polietilenoglicol podem ser fundamentalmente incorporados às borrachas de silicone até uma concentração de 5 % em peso. Em uma forma de concretização preferida, dispensam-se esses aditivos que influenciam a liberação na superfície.

Para a preparação da suspensão K) são empregados dissolventes usuais, que são utilizados como moinho de pérolas. A substância ativa, meio de suspensão e pérolas são colocados no recipiente de temperatura controlada. Adicionalmente ainda são acrescentados 1/3 de pérolas de vidro ao volume total. Ao invés das pérolas de vidro, também podem ser usadas outras pérolas de moagem, por exemplo, de óxido de zircônio.

A concentração da substância ativa na suspensão K) importa em 10 a 40 % em peso, preferivelmente 15 a 35 % em peso. O material moído pode ser aquecido a até 100°C, para ajustar a viscosidade necessária para a moagem. Contudo, fundamentalmente, deve dar-se preferência à temperatura mais baixa possível, para efetuar o processamento da substância ativa da maneira mais cuidadosa possível.

As suspensões K) são incorporadas, por exemplo, no moinho de cilindros para a matriz de borracha de silicone. Para isso, elas não podem ter uma viscosidade baixa demais, pois elas escoam muito fácil. No caso de pastas de alta viscosidade, há o perigo de que elas não podem mais ser incorporadas homogeneamente na borracha de silicone.

Conseqüentemente, as suspensões K) de acordo com a invenção, deveriam apresentar viscosidades de 10.000 mPas a 2.000.000 mPas à temperatura ambiente. Destas preferem-se particularmente para o uso para o processo de acordo com a invenção, aquelas, que apresentam viscosidades a 25°C de 20.000 a 1.000.000 mPas, de modo particularmente preferido,



de 50.000 a 500.000 mPas.

Via de regra, as substâncias ativas na suspensão K) de acordo com a invenção, têm um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu\text{m}$ , preferivelmente entre 1 e 10  $\mu\text{m}$  e uma distribuição do tamanho de partícula entre 0,1 a 30  $\mu\text{m}$ , preferivelmente 0,5 a 20  $\mu\text{m}$ .

Além disso, as suspensões K) produzidas nessa faixa de viscosidade continuam estáveis por várias semanas e não sedimentam. É possível dispensar os agentes auxiliares de dispersão adicionais.

Os componentes A) + F) + K), bem como I) que deveriam estar presentes nas misturas de borracha de silicone contendo substância ativa de acordo com a invenção, em uma proporção quantitativa tal, que a proporção molar de hidrogênio diretamente ligado ao átomo de silício (SiH) no componente I) para radicais insaturados nos componentes A), F) e K) encontra-se entre 0,1 e 20, preferivelmente entre 0,8 e 10 e de modo muito particularmente preferido, entre 1 e 5.

As formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção, compreendem os componentes A) a K), sendo que os componentes B) a H) estão eventualmente presentes. Preferivelmente, a formulação de borracha de silicone de acordo com a invenção, contém adicionalmente aos componentes A), I), J) e K), o componente G).

Nas formulações de borracha de acordo com a invenção, os componentes A), polissiloxanos da fórmula (I) e I), polihidrogenossiloxanos da fórmula (II), podem estar contidos parcial ou integralmente no componente K), na suspensão, como meio de suspensão. Por esse meio, também são compreendidas de acordo com a invenção, formulações sem outros componentes A) e/ou I) separados.

Além disso, a invenção refere-se a um processo para a produção das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção, o qual é caracterizado pelo fato, de que inicialmente os componentes A) a J) são combinados e misturados e K) é acrescentados a seguir e incorporado.

A suspensão K) é acrescentada às massas de borracha de silicone no moinho de cilindros, em um amassador ou no extrusor. Em uma

forma de concretização preferida, em sistemas de dois componentes, os dois componentes são pré-misturados e depois acrescentada a suspensão de substância ativa.

A produção das formulações de borracha de silicone de acordo com a invenção é preferivelmente efetuada, acrescentando-se os agentes de hidrofobação E) e F) eventualmente usados ao componente A) e eventualmente água e incorporando-se o componente D) (material de enchimento) a temperaturas de 20 a 160°C sob atmosfera de nitrogênio e ativando-se, com isso, a hidrofobação do material de enchimento D) sob reação com os componentes E) e F). Em seguida, os produtos de reação excessivos E) e F), bem como os produtos de reação voláteis dos mesmos (tais como silanóis, álcoois e água) são removidos (preferivelmente através de aquecimento a 150 a 170°C eventualmente sob vácuo). No caso de uma formulação de dois componentes ou o componente H) e I) ou alternativamente J) é dosado na mistura resultante, preferivelmente resfriada. Caso os componentes C), D) e G) sejam necessários, sua dosagem é efetuada após a remoção dos componentes E) e F) voláteis. No caso da formulação de um componente, H), I) e J) são acrescentados dosadamente, sendo que inicialmente o inibidor H) é acrescentado dosadamente.

São usados misturadores convencionais, tais como, por exemplo, misturadores internos, misturadores de parafuso, amassadores, preferivelmente amassadores.

As massas de borracha de silicone reticuláveis de acordo com a invenção, podem ser, nesse caso, sistemas de 1, 2 ou então, também, multicomponentes. Sistemas de multicomponentes são, por exemplo, aqueles, que contêm H), I) e J) separadamente.

Os seguintes exemplos servem para esclarecer a invenção, sem ter um efeito restritivo.

### Exemplos

#### 30 **Matérias-primas:**

#### **Borrachas sólidas de silicone para catéteres de urina**

Para produzir o shaft de catéter de Foley de silicone, foi usado

um sistema de borracha de silicone sólida catalisada por platina 3097/PA da Fa. Degania.

Componente A: polidimetilsiloxano terminado em grupos vinila; contém os componentes A), B) e J).

5 Componente B: polihidrogenossiloxano; contém os componentes B), G) e I).

As proporções quantitativas dos componentes A), B); G), I) e J) são ajustados nos componentes A/B de maneira tal, que o elastômero de silicone tem uma dureza Shore A de 65.

#### **Borrachas sólidas de silicone para placas de amostras**

10 Para os ensaios de laboratório para produzir placas de amostras, foi usada uma borracha de silicone sólida reticuladora por adição catalisada com platina Addisil 160 da Fa. GE Bayer Silicones.

#### **Meio de suspensão**

Polímero VS 1.000: polidimetilsiloxano terminado em grupos vinila da Fa. Hanse-Chemie; viscosidade/a 25°C) = 1.000 mPas; teor de vinila: 0,11 mmol/g.

#### **Substâncias ativas**

O dicloridrato de octenidina foi comprado como pó branco com um diâmetro de partícula médio de 15 µm em uma pureza de > 98,5 % pela Fa. PCAS, Turku, Finlândia.

20 Cloridrato de vantocil (PHMB) foi comprado como pó cristalino levemente amarelo pela Fa. Avecia. Antes do emprego, este foi moído, sendo produzido um pó incolor com um tamanho de partícula médio de 16 µm.

#### **Exemplos 1-2**

25 **Produção da suspensão de substância ativa no polímero VS 1.000:**

Para produzir a suspensão, utilizou-se o dissolvente Dispermat F 105 da Fa. VMA Getzmann. Como ferramenta de moagem utilizou-se um disco de material plástico. O recipiente de regulação de temperatura foi temperado com um termostato da Fa. Julabo HC.

30 Em um recipiente de regulação de temperatura de 250 ml, são pesados 45 g de polímero de silicone terminado em vinila VS 1000, 15 g de substância ativa (vide tabela) e 20 ml de pérolas de óxido de zircônio com

um diâmetro de aproximadamente 2,8 mm. O recipiente é temperado a 25°C e o dissolvente é introduzido. O material moído é misturado a 8.000/min por 20 minutos. Depois, as pérolas de óxido de zircônio são separadas. Obtém-se uma pasta cremosa branca. Determinou-se o diâmetro de partícula médio (Vide figuras 9 e 10).

	substância ativa	concentração	tamanho de partícula médio $d_{50}$
exemplo 1	dicloridrato de octenidina	25 % em peso	1,7 $\mu\text{m}$
exemplo 2	PHMB	25 % em peso	9,2 $\mu$

Distribuição do tamanho de partículas da suspensão de dicloridrato de octenidina do exemplo 1 por meio de ultracentrífuga

### **Exemplo 3**

A estabilidade térmica da suspensão de dicloridrato de octenidina do exemplo 1 foi determinada por meio de análise termogravimétrica (TGA) (Vide figura 11).

A suspensão é termicamente estável até pelo menos 200°C, de maneira que a reação de reticulação a ser efetuada a 170°C após a incorporação na borracha de silicone pode ser realizada sem problemas de estabilidade da substância ativa ou do meio de suspensão.

### **Exemplos 4-7**

As borrachas de silicone sólidas Addisil 160 foram postas em um laminador misturador da Fa. Vogt (2 cilindros; diâmetro do cilindro 80 mm, largura do cilindro 280 mm; largura de operação 200 mm) com resfriamento à temperatura ambiente. O cilindro rotativo frontal foi acionado com 16,5 min<sup>-1</sup>, o cilindro posterior com 20 min<sup>-1</sup>. Para a incorporação das substâncias ativas, em seguida, as quantidades indicadas na tabela da suspensão de substância ativa dos exemplos 1 ou 2 foram acrescentadas à abertura do rolo e ulteriormente misturadas por tanto tempo, até que a suspensão estava homogeneamente incorporada. Em seguida, a borracha de silicone contendo substância ativa foi removida do cilindro como pele de aproximadamente 2 mm de espessura.

	<b>borracha de silicone Addisil 160 em g</b>	<b>suspensão de dicloridrato de octenidina à base de polímero VS 1000 quantidade de suspensão</b>	<b>concentração de substância ativa</b>
exemplo 4	96	4 g de suspensão do exemplo 1	1 % em peso
exemplo 5	92	8 g de suspensão do exemplo 1	2 % em peso

	<b>borracha de silicone Addisil 160 em g</b>	<b>suspensão de PHMB à base de polímero VS 1000 quantidade de suspensão</b>	<b>concentração de substância ativa</b>
exemplo 6	96	4 g de suspensão do exemplo 2	1 % em peso
exemplo 7	92	8 g de suspensão do exemplo 2	2 % em peso

Depois, as respectivas placas foram aquecidas para o endurecimento (reticulação) por 2 horas a 170°C.

### **Exemplo 8**

#### **5 Distribuição de substância ativa**

Através de imagens de microscopia eletrônica de exploração com copulação EDX, é possível visualizar especificamente através de detecção de cloro, somente as partículas de substância ativa na matriz do elastômero de silicone. As figuras 1 e 2 mostram imagens de microscopia eletrônica de exploração das plaquetas de amostras do elastômero de silicone do exemplo 6 (1 % em peso, de PHMB) e exemplo 7 (2 % em peso, de PHMB) (as partículas de substância ativa de PHMB representadas claras). As imagens mostram, que a substância ativa é distribuída homogeneamente e em partículas muito finas, com tamanho de aproximadamente 1 a 5 µm na matriz do elastômero de silicone.

### **Exemplo 9**

Continuidade da proteção superficial das plaquetas do elastômero de silicone contendo PHMB

Os ensaios de eluição foram efetuados com as placas do elastômero de silicone contendo substância ativa dos exemplos 6 e 7, que foram

recortadas em pedaços de cerca de 1 cm<sup>2</sup>. As amostras pesaram, em cada caso, cerca de 2,1 g e tinham uma superfície de cerca de 22 ou 25 cm<sup>2</sup>. Como meio de eluição foram usados 16 ml de água desmineralizada. Após 1 hora, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 120 horas e 360 horas (15 dias), o meio de eluição água foi trocado em cada caso por nova e o teor de substância ativa determinado nas soluções.

horas	amostra do exemplo 6 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]	amostra do exemplo 7 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]
1,00	0,810	2,19
4,00	0,980	2,36
8,00	1,150	2,53
24,00	1,320	2,70
48,00	1,490	2,87
120,00	1,660	3,20
360,00	1,830	3,43

Através da duração da investigação realiza-se uma difusão da substância ativa na superfície do corpo de prova e com isso, garante uma proteção contínua da superfície contra a colonização por bactérias e leveduras.

#### **Exemplo 10**

Continuidade da proteção superficial das plaquetas do elastômero de silicone contendo dicloridrato de octenidina

Os ensaios de eluição foram efetuados com as placas dos exemplos 4 e 5, que foram cortados em pedaços com tamanho de 1 cm<sup>2</sup>. As amostras pesaram, em cada caso, cerca de 2,0 g e tinham uma superfície de cerca de 35 cm<sup>2</sup>. Como meio de eluição foram usados 16 ml de água desmineralizada. Após 1 hora, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 120 horas e 360 horas (15 dias), o meio de eluição água foi trocado em cada caso por nova e o teor de substância ativa determinado nas soluções.

horas	amostra do exemplo 4 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]	amostra do exemplo 5 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]
1,00	1,72	0,01
4,00	2,33	0,02

horas	amostra do exemplo 4 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]	amostra do exemplo 5 [µg/g*cm <sup>2</sup> ]
8,00	2,61	0,03
24,00	3,59	0,04
48,00	4,04	0,05
120,00	4,05	0,06
360,00	4,27	0,07

Durante o período da investigação realiza-se uma difusão da substância ativa na superfície do corpo de prova e com isso, garante uma proteção contínua da superfície contra a colonização por bactérias e leveduras.

- 5 As amostras liberam pequenas quantidades de substância ativa durante 15 dias, sendo que a quantidade está muito longe de uma dose farmacologicamente eficiente.

### **Exemplo 11**

Avaliação microbiológica das amostras dos exemplos 4 a 5

- 10 Plaquetas de teste com um diâmetro de cerca de 5 mm foram cunhadas das placas do elastômero de silicone contendo substância ativa dos exemplos 4 e 5 e esterilizadas por meio de radiação gama. Com essas plaquetas de teste estéreis foram efetuados os seguintes testes microbiológicos.

#### 15 1. Método

A investigação para o efeito antibacteriano foi efetuada com auxílio do teste de difusão de agar.

##### 1.1 Placas de teste

- 20 18 ml de agar Mueller-Hinton conforme NCCLS (Merck KGaA Darmstadt / Lot ZC217935 430) foram vertidos em placas de Petri com um diâmetro de 9 cm.

##### 1.2 Suspensão de bactérias

- 25 A partir de uma cultura noturna da cepa de teste em agar de sangue Columbia foi preparada uma suspensão com a densidade de McFarland 0,5 em solução de NaCl a 0,85 %. Para a suspensão, foi usado um "po-

ol de colônia" de 3 a 4 colônias tocadas de leve com a ansa de inoculação.

### 1.3 Mistura do teste

Uma mecha de algodão estéril é imersa na suspensão. O excesso de líquido é espremido na borda do vidro. Com a mecha, a placa de agar de Mueller-Hinton é uniformemente inoculada em três direções no ângulo de respectivamente 60°. Depois, as amostras de material são colocadas na placa de teste. As placas de teste são inoculadas a 37°C por 24 horas. O efeito antibacteriano das amostras foi avaliado com base nas zonas de inibição.

### 2.2 Cepas de teste

Como cepas de teste foram selecionados de maneira representativa, bastões gram-negativos, um MRSA (*Staphylococcus aureus* MRSA 1150-93) e uma espécie de *Candida* (*Candida albicans* ATCC 14053).

### 3. Resultados

A zona de inibição foi detectada nas amostras dos exemplos 4 e 5. A substância ativa no material de silicone impede, dessa maneira, o crescimento de bactérias.

O efeito em relação à levedura *Candida albicans* é particularmente pronunciado.

As figuras 3 e 4 documentam o resultado do ensaio. Nesse caso, a figura 3 mostra as zonas de inibição das amostras do exemplo 4 (5217) e 5 (5219) contra *Candida albicans* ATCC 14053, a figura 4 mostra as zonas de inibição das amostras do exemplo 4 (5217) e 5 (5219) contra *Staphylococcus aureus* MRSA.

### Exemplo 12

25 Avaliação microbiológica das amostras dos exemplos 6 a 7

Plaquetas de teste com um diâmetro de cerca de 5 mm foram estampadas das placas de elastômero de silicone contendo substância ativa dos exemplos 6 e 7 e esterilizadas por meio de radiação gama. Com essas plaquetas de teste estéreis foram realizados os seguintes testes microbiológicos.

#### 1. Método

A investigação para efeito antibacteriano foi efetuada com auxílio



do teste de difusão de agar.

### 1.1 Placas de teste

18 ml de agar Mueller-Hinton conforme NCCLS (Merck KGaA Darmstadt / Lot ZC217935 430) foram vertidos em placas de Petri com um diâmetro de 9 cm.

### 1.2 Suspensão de bactérias

A partir de uma cultura noturna da cepa de teste em agar de sangue Columbia foi preparada uma suspensão com a densidade de McFarland 0,5 em solução de NaCl a 0,85 %. Para a suspensão, foi usado um "pool de colônia" de 3 a 4 colônias tocadas de leve com a ansa de inoculação.

### 1.3 Mistura do teste

Uma mecha de algodão estéril é imersa na suspensão. O excesso de líquido é espremido na borda do vidro. Com a mecha, a placa de agar de Mueller-Hinton é uniformemente inoculada em três direções no ângulo de respectivamente 60°. Depois, as amostras de material são colocadas na placa de teste. As placas de teste são inoculadas a 37°C por 24 horas. O efeito antibacteriano das amostras foi avaliado com base nas zonas de inibição.

### 2.2 Cepas de teste

Como cepas de teste foram selecionadas de maneira representativa, cepas ATCC de três bastões gram-negativos, de uma de *Staphylococcus aureus*, uma cepa de MRSA e uma espécie de *Candida*.

### 3. Resultados

bastões gram	35218	<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218
	35659	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 35659
	27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
gram + cocôs	29213	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
	0134 – 93	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA 0134 – 93
levedura	14053	<i>Candida albicans</i> ATCC 14053

O efeito antibacteriano das amostras pôde ser detectado com base nas zonas inibidoras. As figuras 5 a 8 documentam os resultados. A figura 5 mostra as zonas inibidoras das amostras do exemplo 6 (5289) e 7

- (5291) contra *Escherichia coli* ATCC 35218. A figura 6 mostra as zonas inibidoras das amostras do exemplo 6 (5289) e 7 (5291) contra *Staphylococcus aureus* MRSA 0134-93. A figura 7 mostra as zonas inibidoras das amostras do exemplo 6 (5289) e 7 (5291) contra *Candida albicans* ATCC 14053. A
- 5 figura 8 mostra as zonas inibidoras das amostras do exemplo 6 (5289) e 7 (5291) contra *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

### **Exemplo 13**

- A suspensão de substância ativa do exemplo 1 foi incorporada no sistema de borracha de silicone submetida a reticulação por adição catalisada com platina da Fa. Degania, em um amassador de calandra e a borra-
- 10 cha de silicone contendo o dicloridrato de octenidina foi processada, em seguida, para shafts de catéteres de Foley com 1 % em peso, de dicloridrato de octenidina.

### **Exemplo 14**

- 15 Continuidade da proteção superficial dos shafts de catéteres de Foley de elastômero de silicone contendo dicloridrato de octenidina

- Os ensaios de eluição foram efetuados com os shafts do exemplo 13, que foram cortados em pedaços de 2 cm de comprimento. As amostras pesaram, em cada caso, cerca de 2,0 g e tinham uma superfície de cerca de 33 cm<sup>2</sup>. Como meio de eluição foram usados 16 ml de urina artificial da seguinte composição
- 20

uréia	1,94 %
NaCl	0,84 %
MgSO <sub>4</sub> , heptahidrato	0,11 %
25 CaCl <sub>2</sub>	0,06 %

Após 1 hora, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 120 horas e 360 horas (15 dias), o meio de eluição foi trocado, em cada caso, por um novo e determinado o teor de substância ativa nas soluções.

	shaft de catéter de Foley do exemplo 13	
lote	5050419	
octenidina 2 x HCl conc.	1 %	
peso:	1,93	g

	shaft de catéter de Foley do exemplo 13	
superfície	33,35	cm <sup>2</sup>
1 hora	0,44	mg/l
4 horas	0,540	mg/l
8 horas	0,710	mg/l
24 horas	1,150	mg/l
48 horas	1,460	mg/l
120 horas	1,610	mg/l
360 horas	2,050	mg/l

Durante o período da investigação realiza-se uma difusão da substância ativa na superfície do corpo de prova e com isso, garante uma proteção contínua da superfície contra a colonização por bactérias e leveduras.

- 5 As amostras liberam pequenas quantidades de substância ativa durante 15 dias, sendo que a quantidade está muito longe de uma dose farmacologicamente eficiente.

#### **Exemplo 15**

- 10 Teste de biocompatibilidade de acordo com a DIN ISO 10993-5 (1999), EN 30993-5 (1994)

- 15 Para esse fim, os shafts dos catéteres do exemplo 13 foram extraídos não estéreis a 37°C e 5 % de pCO<sub>2</sub> em meio de extração (DMEM inclusive antibióticos sem FCS). A proporção de volume superficial importou em 1 cm<sup>2</sup>/ml de meio de extração. Após a conclusão da extração, o meio de extração foi filtrado estéril e suplementado com FCS estéril (concentração final: 10 % de FCS no meio de extração). O meio de extração suplementado com FCS foi colocado esterilizado em células de fibroblastos de camundongo L 929 pré-cultivadas e incubado por 48 horas a 37°C, 5 % de pCO<sub>2</sub>. O extrato foi testado paralelamente quatro vezes.

- 20 Como controle positivo tóxico utilizou-se Triton X 100, o qual foi acrescentado às células L929 empregadas (concentração final 1 %). Como controle negativo não tóxico serviu o meio de cultura de células.

Após incubação por 48 horas, mediu-se a liberação da desidro-

genase de lactato (LDH) no sobrenadante de cultura de células por meio de um processo fotométrico. A seguir, as células foram submetidas a uma lise alcalina e o teor de proteína foi determinado pelo método de Bradford.

5 As células foram fixadas para determinar o número de células e tingidas com azul de metileno. Após extração ácida do azul de metileno, o teor de corante foi verificado por meio de fotometria e a extinção comparada com uma curva padrão, para determinar o número de células com base na concentração do corante.

#### Número de células:

10 **Teste de citotoxicidade: número de células após incubação por 48 horas**

#### **Número de células por cavidade**

$p < 0,05$  Triton 1 %; meio e extrato

15 O valor do controle positivo com 0,5 % do valor de controle negativo na faixa válida encontra-se abaixo de 35 % em relação ao controle do meio de cultura.

20 Os valores do número de células de extratos, que são em mais de 19 % inferiores ao valor do número de células do controle negativo, são avaliados como citotóxicos. Este não é o caso no presente extrato da amostra do exemplo 13. O extrato do material não mostra nenhuma reação citotóxica (vide figura 12).

#### Teor de proteína:

**Teste de citotoxicidade: teor de proteína após incubação por 48 horas**

#### **Teor de proteína ( $\mu\text{g/ml}$ )**

25 O valor do controle positivo com 6,8 % do valor do controle negativo na faixa válida encontra-se abaixo de 35 % em relação ao controle do meio de cultura.

30 Valores de proteína de extratos, que são em mais de 19 % inferiores ao valor do teor de proteína do controle negativo, são avaliados como citotóxicos. Este não é o caso no presente extrato da amostra do exemplo 13. O extrato do material não mostra nenhuma reação citotóxica (vide figura 13).

Liberação de LDH:

**Teste de citotoxicidade: liberação de LDH / mg de proteína após incubação por 48 horas**

5 Ao contrário de Triton X 100 no meio de cultura de células, a atividade LDH específica em relação ao controle negativo (meio) aumenta em mais de 31 vezes.

A amostra do exemplo 13 não tem efeito citotóxico (vide figura 14).

## REIVINDICAÇÕES

1. Elastômeros de silicone, que contêm pelo menos um antisséptico em distribuição homogênea, sendo que o antisséptico apresenta um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu\text{m}$ , preferivelmente entre 1 e 10  $\mu\text{m}$  e uma distribuição do tamanho de partícula de 0,1 a 30  $\mu\text{m}$ , preferivelmente de 0,5 a 20  $\mu\text{m}$ .

2. Elastômeros de silicone de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que o antisséptico é selecionado do grupo consistindo em bispíridínio-alcanos, amidobiguanidas polímeras, compostos quaternários de amônio, especialmente cloreto de benzalcônio, bem como clorexidina, taurolidina e triclosan.

3. Uso dos elastômeros de silicone de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a produção de artigos médicos, especialmente catéteres.

4. Catéteres contendo elastômeros de silicone de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

5. Formulação de borracha de silicone contendo

A) pelo menos um polissiloxano da fórmula (I)



na qual os radicais

$\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

$\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes, expressamente também em cada unidade de repetição e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, além disso, também representam  $-\text{OSiR}^2\text{R}^3$ , em que R simboliza a continuação da cadeia de siloxano de modo análogo à fórmula (I) na ramificação, de maneira que a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^3\text{SiO}_{3/2}$ ,

$\text{R}^1$  e  $\text{R}^3$  além disso, independentes uns dos outros, representam também  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquenila, em que o polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas

olefinicamente insaturadas,

x representa um número inteiro de 2 a 15000 e varia de modo tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 pas a 25°C,

I) pelo menos um polihidrogenossiloxano da fórmula (II)



na qual os substituintes

$\text{R}^{21}$  e  $\text{R}^{22}$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

10  $\text{R}^{23}$  em cada caso expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, representa hidrogênio,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, além disso, representa também  $-\text{OSiR}^{23}\text{R}^{24}\text{R}$ , em que R simboliza a continuação da cadeia siloxano de modo análogo à fórmula (II) na ramificação, de maneira que  
15 a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^{23}\text{SiO}_{3/2}$ , em que  $\text{R}^{23}$  em pelo menos 4 dessas unidades de silindioxila representa hidrogênio, de maneira que uma molécula dispões de pelo menos 4 pontos de ramificação,

$\text{R}^{24}$  em cada caso, expressamente também em cada unidade de  
20 repetição, independente um do outro, representa  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -alquila,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, além disso, representa também  $-\text{OSiR}^{23}\text{R}^{24}\text{R}$ , em que R simboliza a continuação da cadeia siloxano de modo análogo à fórmula (II) na ramificação, de maneira que a molécula de polímero pode apresentar unidades de ramificação da fórmula  
25  $\text{SiO}_{4/2}$  e  $\text{R}^{23}\text{SiO}_{3/2}$ ,

x representa um número inteiro de 4 a 10000 e varia de modo tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,0005 a 0,1 Pas a 25°C,

J) pelo menos um catalisador contendo um elemento do grupo platina,

30 sendo que no máximo 3 partes em peso, de compostos de metais, tais como óxidos e/ou carbonatos, bem como outros sais e compostos complexos do Fe, Al, Zn, Ti, Zr, Ce ou outros lantanóides, estão presentes

em relação a 100 partes em peso, do componente A),

K) pelo menos uma suspensão, sendo que o meio de suspensão são polissiloxanos da fórmula (I) e/ou (II) e/ou siloxanos não funcionais (G) e contém pelo menos um antisséptico, especialmente aqueles selecionados do grupo consistindo em clorhexidina, octenidina, PHMB, quats, taurolidina e triclosan.

6. Formulação de borracha de silicone de acordo com a reivindicação 5, em que

- o polissiloxano A) é um polissiloxano da fórmula (I)



na qual os radicais

$R^1$  e  $R^2$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

$R^3$  e  $R^4$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes, expressamente também em cada unidade de repetição e em cada caso representam  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

$R^1$  e  $R^3$  além disso, independentes uns dos outros, representam também  $C_1$ - $C_{12}$ -alquenila, em que o polímero contém 0,0002 a 3 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas,

x representa um número inteiro de 2 a 15000 e varia de modo tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 pas a 25°C,

- é usado um material de enchimento B) com uma superfície específica entre 50 e 400 m<sup>2</sup>/g de acordo com BET,

- o polihidrogenossiloxano I) corresponde à fórmula (II)



na qual os substituintes

$R^{21}$  e  $R^{22}$  podem ser, em cada caso, iguais ou diferentes e em cada caso representam  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,



$R^{23}$  em cada caso expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, representa hidrogênio,  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída, em que  $R^{23}$  em pelo menos 4 dessas unidades de silildioxila representa hidrogênio, de maneira que uma molécula dispõe de pelo menos 4 pontos de ramificação,

$R^{24}$  em cada caso expressamente também em cada unidade de repetição, independente um do outro, representa  $C_1$ - $C_{12}$ -alquila,  $C_1$ - $C_{12}$ -fluoralquila e fenila ou naftila eventualmente substituída,

x representa um número inteiro de 4 a 10000 e varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,0005 a 0,1 Pas a 25°C,

- o catalisador do grupo platina J) é um catalisador, que catalisa a reação de hidrossililação e é selecionado de metais do grupo platina, tais como Pt, Rh, Ni, Ru e compostos de metais do grupo platina, tais como sais ou compostos complexos dos mesmos,

para a suspensão K), é usado pelo menos um polissiloxano da fórmula (I) de acordo com A) como meio de suspensão, em que os substituintes  $R^1$  a  $R^4$  são em cada caso radicais metila e vinila, de maneira que o polímero contém 0,0002 a 2 % em peso, de grupos vinila e a molécula dispõe de pelo menos duas ligações múltiplas olefinicamente insaturadas e x varia de maneira tal, que a viscosidade do polímero se estende de 0,1 a 1.000 Pas a 25°C e a suspensão K) contém pelo menos um antisséptico selecionado do grupo consistindo em clorhexidina, octenidina, PHMB, quats, taurolidina e triclosan, a qual contém, em cada caso, em um tamanho de partícula médio  $d_{50}$  de 0,5 a 15  $\mu m$ , preferivelmente entre 1 e 10  $\mu m$  e com uma distribuição do tamanho de partícula entre 0,1 e 30  $\mu m$ , preferivelmente 0,5 a 20  $\mu m$ .

7. Processo para a produção de elastômeros de silicone de acordo com a reivindicação 1 ou 2, compreendendo a preparação de uma formulação de borracha de silicone de acordo com a reivindicação 5 ou 6 e a polimerização da dita formulação de borracha de silicone.

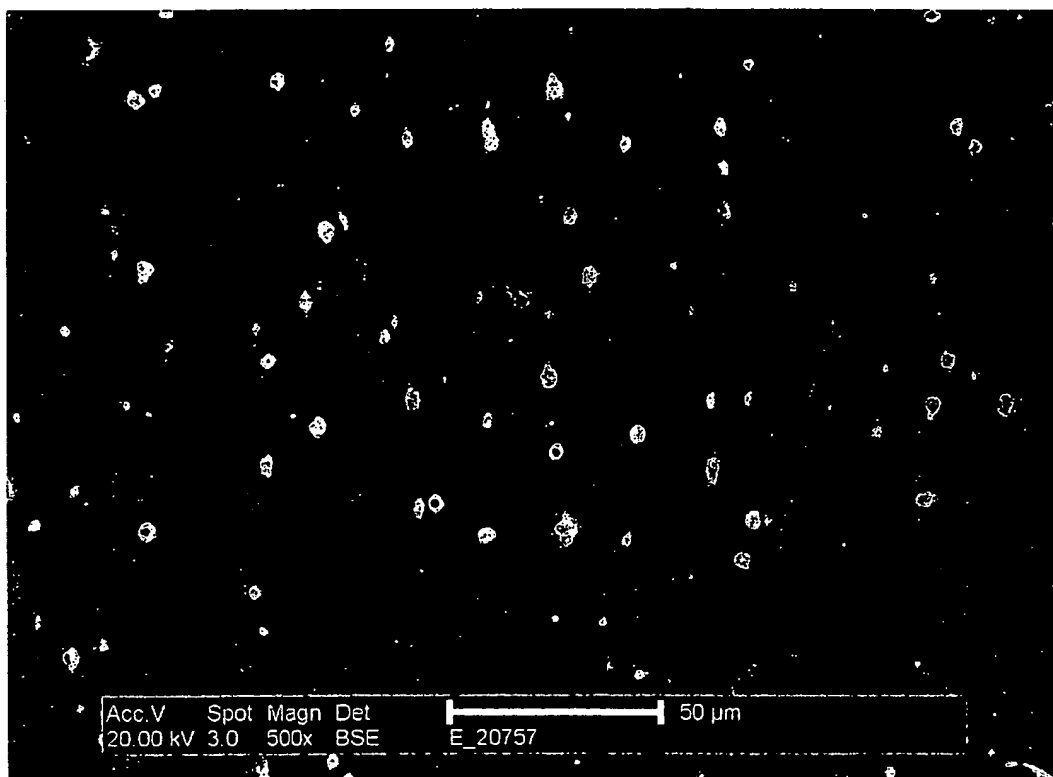


FIG. 1

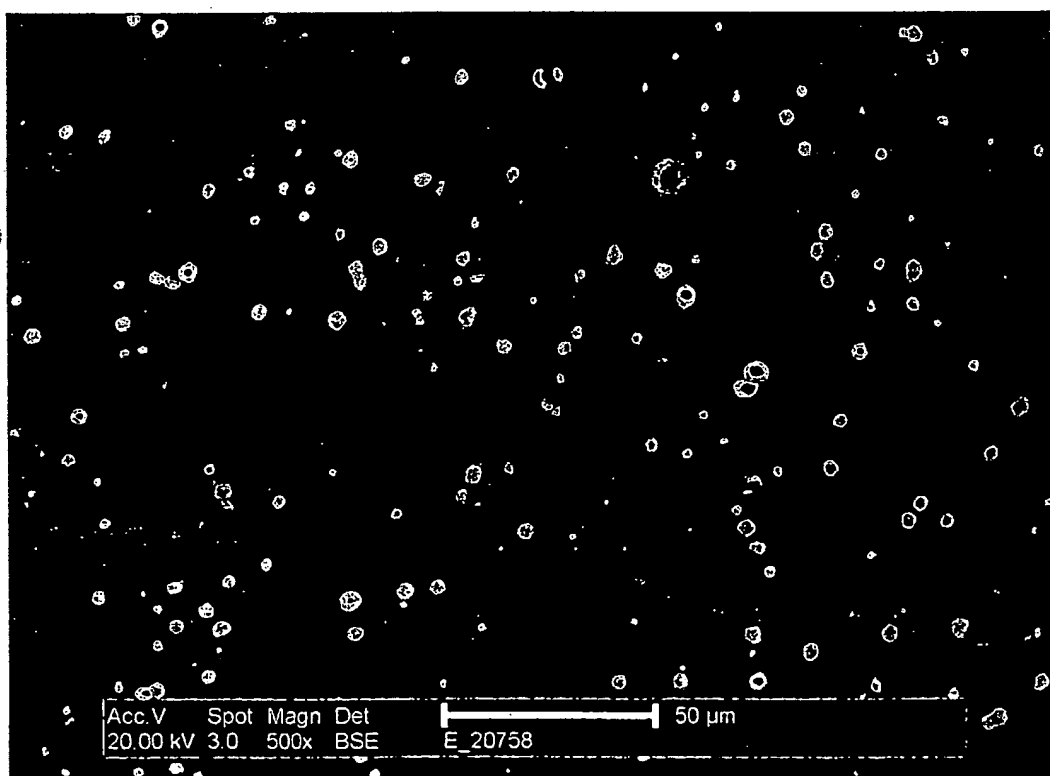


FIG. 2

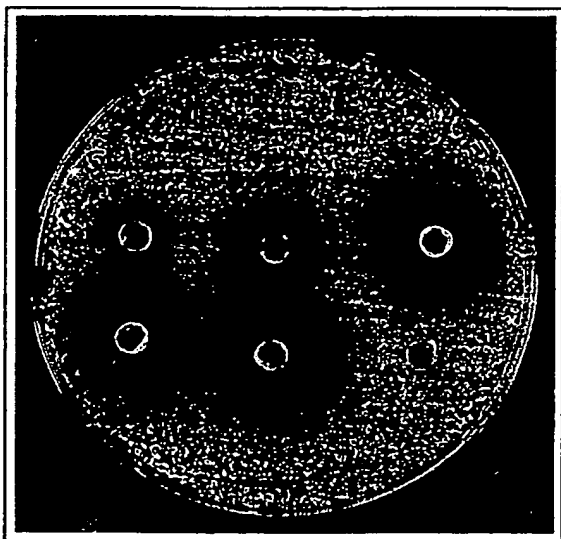


FIG. 3

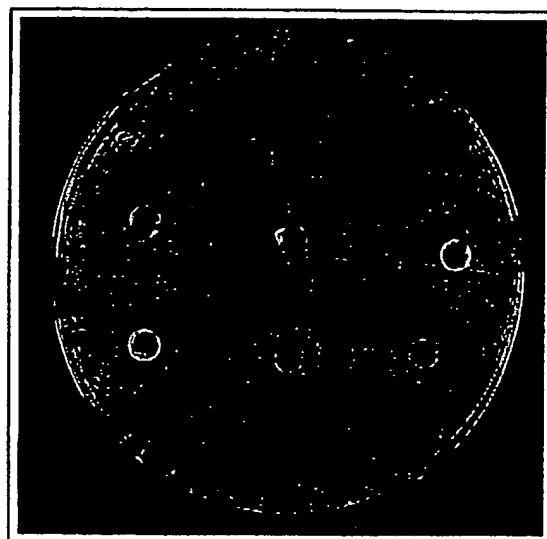


FIG. 4

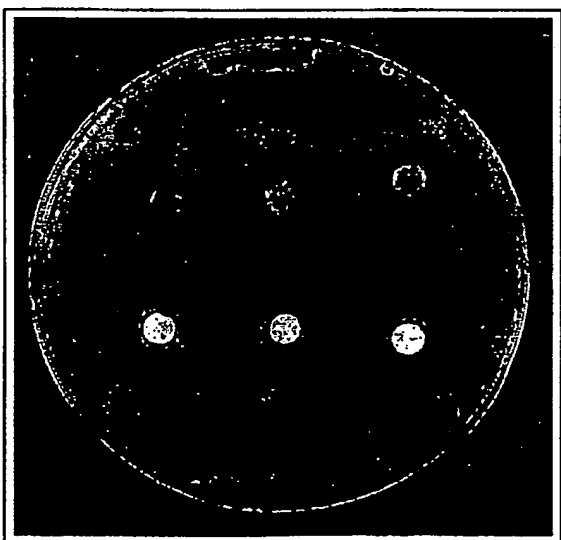


FIG. 5

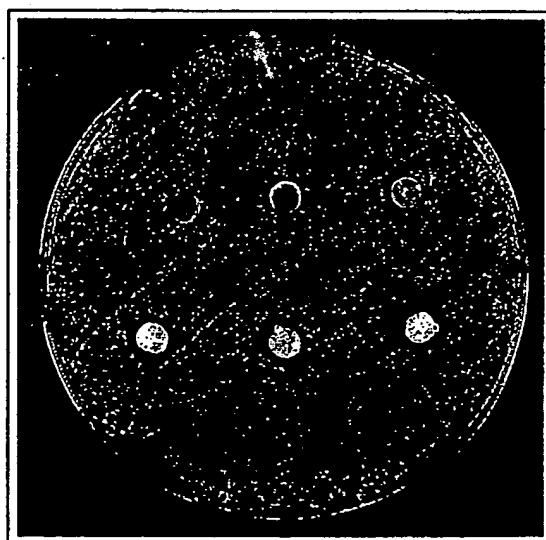


FIG. 6

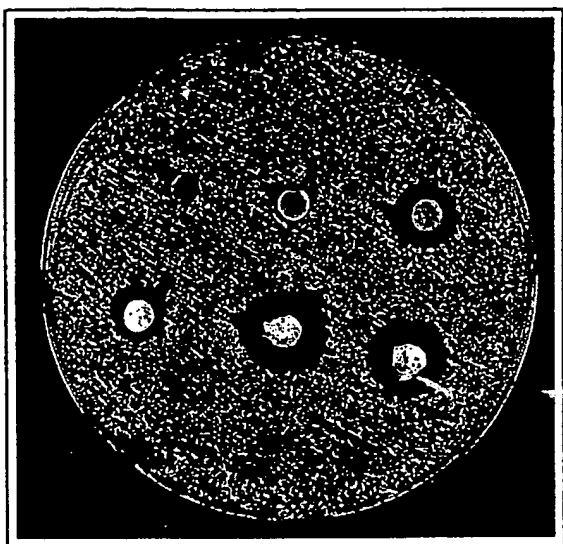


FIG. 7

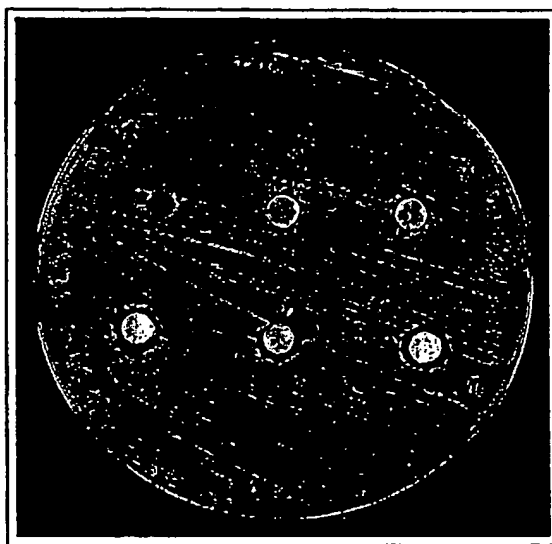
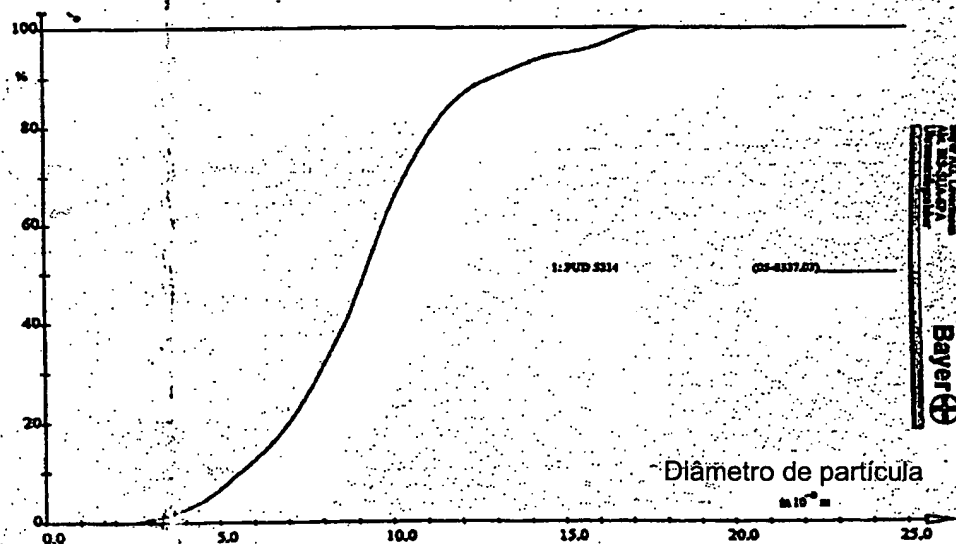
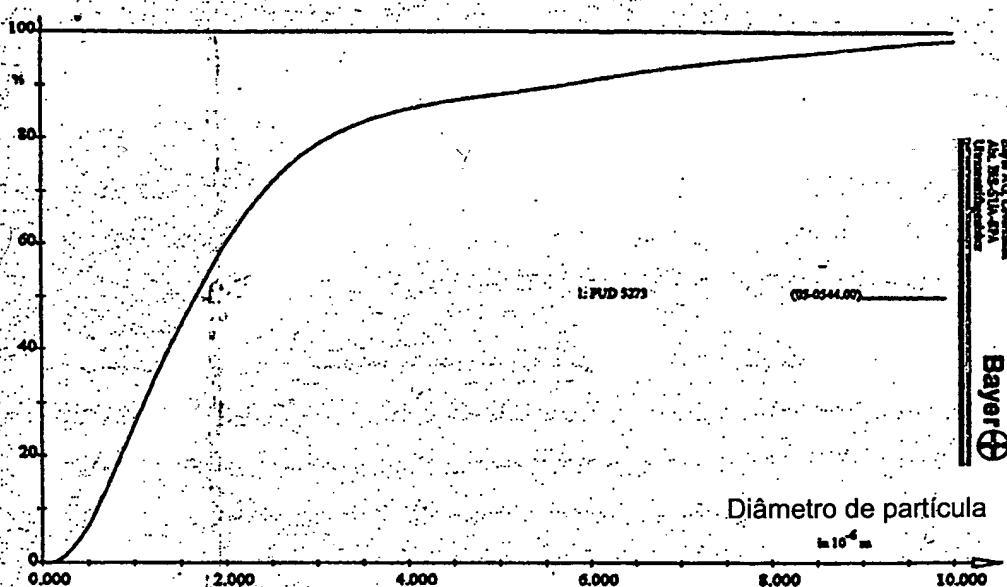


FIG. 8



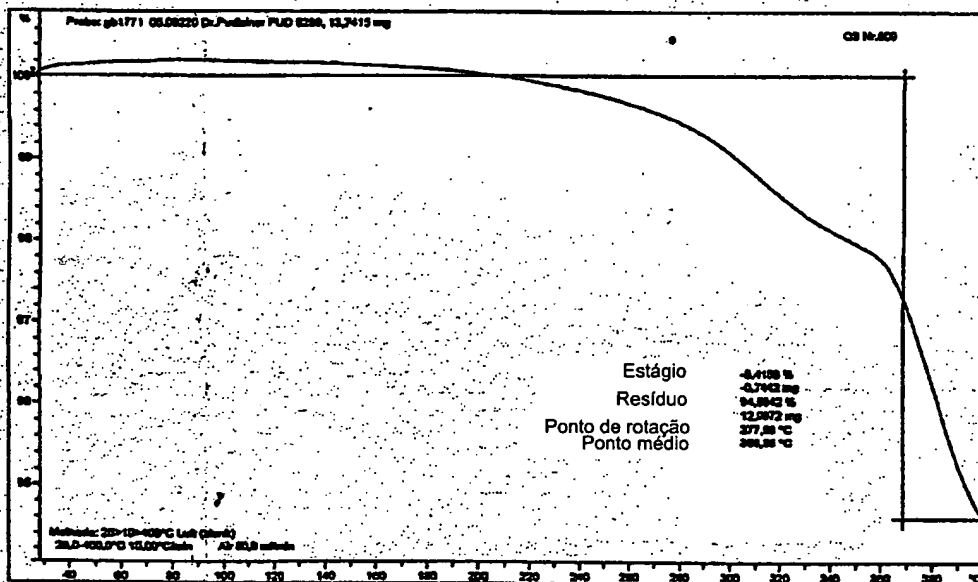
Distribuição do tamanho de partícula da suspensão PHMB do exemplo 2 por meio de ultracentrífuga

FIG. 9



Distribuição do tamanho de partículas da suspensão de dicloridrato de octenidina do exemplo 1 por meio de ultracentrífuga

FIG. 10



Curva TGA da suspensão do exemplo 1

FIG. 11

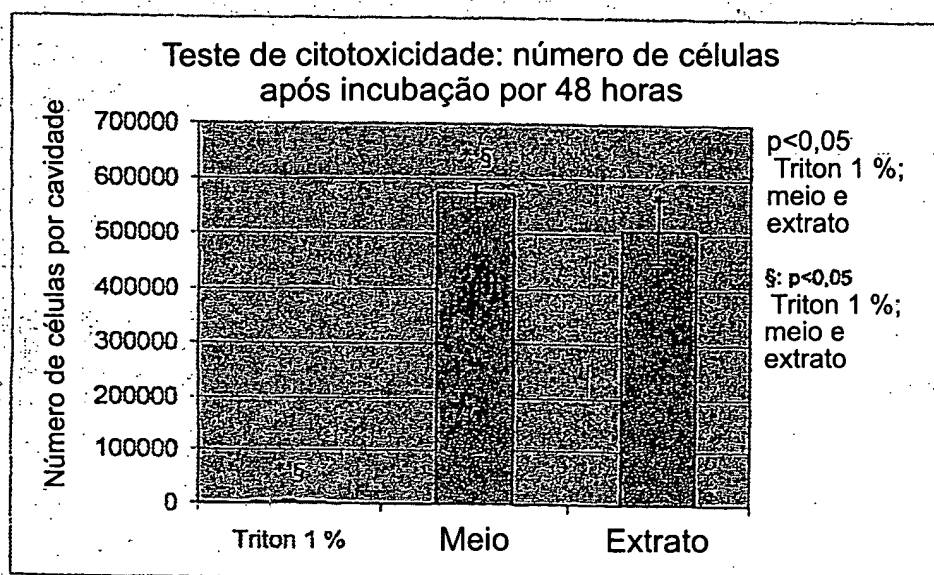


FIG. 12

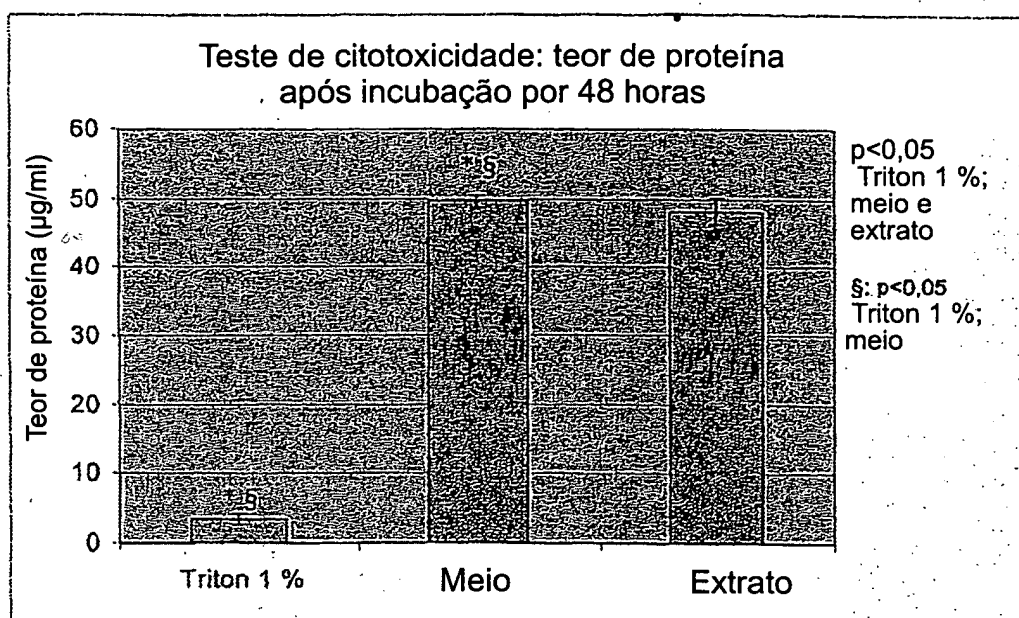


FIG. 13

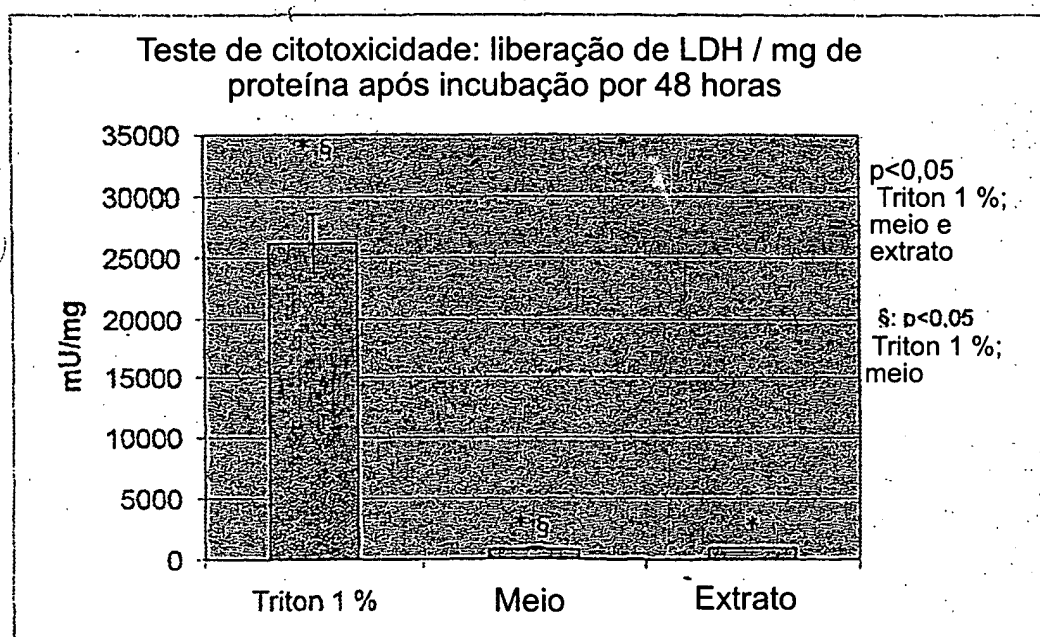


FIG. 14

## RESUMO

Patente de Invenção: "ELASTÔMEROS DE SILICONE CONTENDO ANTISSEPTICO".

5 A invenção refere-se a composições contendo elastômeros de silicone, bem como antissépticos em distribuição homogênea, processo para a sua produção e seu uso em artigos médicos.