

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

(21) **PI0613046-1 A2**

(22) Data de Depósito: 13/07/2006  
(43) Data da Publicação: 14/12/2010  
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*  
A61F 15/00

(54) Título: **CURATIVO PARA FERIDA E MÉTODOS PARA FABRICAÇÃO E USO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 15/07/2005 US 60/699,500

(73) Titular(es): TYCO HEALTHCARE GROUP L.P.

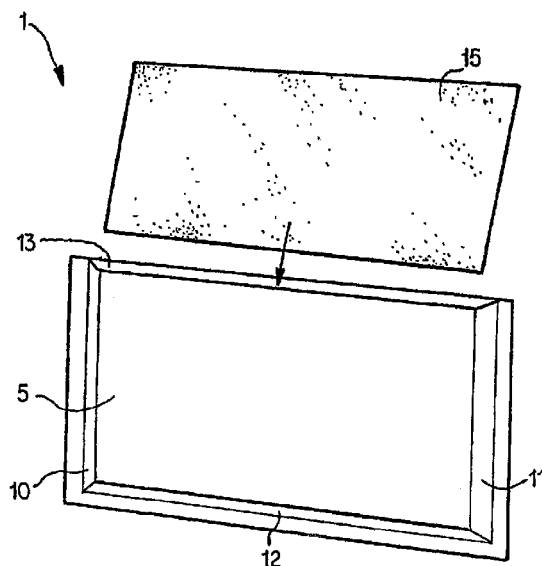
(72) Inventor(es): ALAIN TRANCHEMONTAGNE, DAVID FINK, NICOLE DAVID

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006027089 de 13/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/011612 de 25/01/2007

(57) Resumo: CURATIVO PARA FERIDA E MÉTODOS PARA FABRICAÇÃO E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a curativos para ferida antimicrobianos, métodos de fabricação de curativos para ferida antimicrobianos e métodos de tratamento de feridas com um curativo para ferida antimicrobiano são providos. Os curativos para ferida antimicrobianos podem incluir um material carreador polimérico de formação de película solúvel em água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água, que é embebido dentro do carreador e/ou revestido sobre uma superfície dele. Agentes ativos adicionais úteis em cuidado de ferida podem ser também embebidos em e/ou revestidos sobre uma superfície do carreador e/ou vidro solúvel em água.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CURATIVO PARA FERIDA E MÉTODOS PARA FABRICAÇÃO E USO DO MESMO**".

Antecedentes

Uma variedade de curativos para ferida foi sugerida. No entanto, tais curativos para ferida não são ótimos para cuidado de ferida antimicrobiano.

Sumário

Curativos para ferida antimicrobianos, métodos de fabricação de curativos para ferida antimicrobianos e métodos de tratamento de ferida são providos.

Em uma modalidade exemplar, um curativo para ferida antimicrobiano compreende um polímero carreador de formação de película solúvel em água; e

um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido em e/ou revestido sobre uma superfície do polímero carreador de formação de película. Em uma modalidade exemplar, o polímero de formação de película é um amido solúvel em água. Em uma modalidade exemplar, o vidro solúvel em água compreende pentóxido fosforoso e uma fonte de cátions de metal antimicrobiano, tal como, por exemplo, cátions de prata.

Em uma modalidade exemplar, um método de fabricação de um curativo para ferida antimicrobiano compreende provisão de um polímero carreador de formação de película solúvel em água; e pelo menos um de inserção interna e revestimento sobre uma superfície do polímero carreador de formação de película solúvel em água, de um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água. Em uma modalidade exemplar, o polímero de formação de película é um amido solúvel em água. Em uma modalidade exemplar, o vidro solúvel em água compreende pentóxido fosforoso e uma fonte de cátions de metal antimicrobiano, tal como, por exemplo, cátions de prata.

Em uma modalidade exemplar, um método de tratamento de uma ferida compreende aplicação à ferida de um curativo para ferida anti-

crobiano, onde o curativo para ferida é compreendido de um polímero carreador de formação de película solúvel em água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água que é pelo menos um de embebido dentro do carreador e revestido sobre uma superfície do carreador. Em uma  
5 modalidade exemplar, o polímero de formação de película é um amido solúvel em água. Em uma modalidade exemplar, o vidro solúvel em água compreende pentóxido fosforoso e uma fonte de cátions de metal antimicrobiano, tal como, por exemplo, cátions de prata.

#### Breve Descrição dos Desenhos

10 A Figura 1 é um esquema de uma modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

A Figura 2 é um esquema de outra modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

15 A Figura 3 é um esquema de outra modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

A Figura 4 é um esquema de outra modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

As Figuras 5A e 5B são esquemas de outra modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

20 As Figuras 6A e 6B são esquemas de ainda outra modalidade exemplar de um curativo para ferida antimicrobiano.

#### Descrição Detalhada

Curativos para ferida antimicrobianos são providos, os quais compreendem um polímero carreador de formação de película solúvel em  
25 água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água, que é embebido em e/ou revestido sobre uma superfície do carreador. Métodos de fabricação de tais curativos para ferida e métodos de tratamento de feridas com tais curativos são também providos.

30 O termo "polímero de formação de película" refere-se a qualquer material polimérico solúvel em água ou de dissolução em umidade que é adequado para uso em um curativo de cuidado de ferida. Exemplos de polímeros de formação de película solúveis em água adequados incluem, mas

não estão limitadas a, alcoóis de polivinila, polissacarinas (por exemplo, alginatos e quitosana), ácido poliglicólico, ácido polilático, poliglicolactídeo, poliidroxitirato, poliidroxitirato, policaprolactonas (por exemplo, poli-ε-caprolactona), policaprolactama, amidos (tal como amidos "termoplásticos" incluindo amidos hidroxipropilados ou amido de batata, milho ou arroz tratado através de alta pressão e umidade) suas combinações e similar. Copolímeros desses polímeros podem ser também usados tal como, por exemplo, um co-polímero de poliglicólido (ou ácido poliglicólico)/policaprolactona ou um co-polímero de ácido poliglicólico/policaprolactama. Na modalidade exemplar, o polímero de formação de película é um amido solúvel em água ou de dissolução em umidade. Um tal amido adequado é vendido sob a marca registrada Velox<sup>®</sup> pela National Starch, Inc. Outros amidos solúveis em água ou de dissolução em umidade adequados incluem amidos que exibem propriedades tal como, por exemplo, propriedades de dissolução que são similares às daquelas de um amido Velox<sup>®</sup>.

O termo "vidro solúvel em água" refere-se a qualquer vidro ou material tipo vidro solúvel em água que pode ser usado para encapsular um agente antimicrobiano e pode ser embebido em e/ou revestido sobre uma superfície de um material polimérico de formação de película adequado para uso em um curativo para ferida. O material de vidro solúvel em água pode estar em qualquer configuração adequada para encapsulação de um agente ativo útil para tratamento de uma ferida. Em modalidades exemplares, o vidro solúvel em água é configurado para ser embebido dentro e/ou revestido sobre uma superfície do material polimérico de formação de película solúvel em água. Configurações adequadas podem incluir, mas não estão limitadas a, fibras, partículas, contas, suas combinações e similar. Exemplos de materiais de vidro solúveis em água adequados são descritos, por exemplo, no WO-A-98/54104, WO-A-99/62834 e WO-A-99/62835 (concedidos a Giltech Limited), cujas revelações em sua totalidade são aqui incorporadas a título de referência. Em uma modalidade exemplar, o vidro solúvel em água vai dissolver em um ambiente aquoso em uma taxa que é menor do que o polímero de formação de película solúvel em água.

Pentóxido fosforoso ( $P_2O_5$ ) é um material de formação de vidro especialmente adequado para uso em um vidro solúvel em água exemplar. Em modalidades exemplares, a porcentagem em mol de pentóxido de fósforo na composição de vidro é menos do que cerca de 85%, de preferência menos do que cerca de 75%, com mais preferência menos do que cerca de 65%, com mais preferência ainda menos do que cerca de 60% e com mais preferência entre cerca de 30% e cerca de 60%. O vidro solúvel em água pode também incluir um metal alcalino, um metal alcalino-terroso, um óxido lantanóide, um carbonato, suas combinações e similar, como um modificador de vidro. Em geral, em modalidades exemplares, a porcentagem em mol de metal alcalino, metal alcalino-terroso, óxido lantanóide, carbonato, suas combinações e similar é menos do que cerca de 60%, de preferência menos do que cerca de 50% e com mais preferência entre cerca de 40% e cerca de 60%. Compostos contendo boro tal como, por exemplo,  $B_2O_3$ , podem ser também usados como um aditivo no vidro solúvel em água. Em modalidades exemplares, a porcentagem em mol de compostos contendo boro é menos do que cerca de 15%, de preferência menos do que cerca de 10% e com mais preferência cerca de 5% ou menos.

Compostos adicionais podem ser adicionados ao vidro solúvel em água para modificar suas propriedades, incluindo, mas não limitado a,  $SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $SO_3$ , um composto de metal de transição (por exemplo, um composto de metal de transição da primeira coluna), suas combinações e similar. Em geral, o vidro vai liberar espécies iônicas quando da dissolução. As espécies iônicas exatas liberadas dependem dos compostos adicionados ao vidro. Vidros que liberam íons de alumínio, íons de sulfato, íons de flúor, suas combinações e similar podem ser desejáveis em algumas circunstâncias.

Tipicamente, o vidro solúvel em água usado em modalidades exemplares compreende pentóxido de fósforo( $P_2O_5$ ) como um formador de vidro principal junto com qualquer um ou mais dos materiais de modificação de vidro, não-tóxicos, tal como óxido de sódio ( $Na_2O$ ), óxido de potássio ( $K_2O$ ), óxido de magnésio ( $MgO$ ), óxido de zinco ( $ZnO$ ), óxido de cálcio ( $CaO$ ), suas combinações e similar. A taxa na qual o vidro solúvel em água

dissolve em um fluido é determinada, pelo menos em parte, pela composição do vidro, geralmente pela razão do modificador de vidro para formador de vidro e pelas proporções relativas dos modificadores de vidro no vidro. Através de ajuste adequado da composição de vidro, a taxa de dissolução

5 pode ser criada para variar de a partir de cerca de  $0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , com mais preferência de a partir de cerca de  $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $250 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , com mais preferência de a partir de cerca de  $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , com mais preferência ainda de a partir de cerca de  $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  e com mais preferência de a

10 partir de cerca de  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Por exemplo, certas formulações podem ser preparadas a fim de produzir um perfil de liberação que seja adequado para uma aplicação ou necessidade particular.

Em modalidades exemplares, o vidro solúvel em água é um vidro de fosfato, e pode compreender uma fonte de íons de prata, que pode

15 ser vantajosamente introduzida durante a fabricação em várias formas incluindo, por exemplo, ortofosfato de prata ( $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ). Outros metais, com certeza, podem alternativamente ou adicionalmente estar presentes. Exemplos de outros metais adequados que podem ser providos em alternativa ou em adição a várias formas de prata podem incluir, mas não estão limitados a, Cu,

20 Mg, Zn, Ce, Mn, Bi, Se, Cs, suas combinações e similar. Metais especialmente adequados incluem Ag, Cu, Zn e Mg. Em modalidades exemplares, o vidro permite liberação controlada de metal e outros constituintes no vidro e o teor desses aditivos pode variar de acordo com condições de uso e taxas desejadas de liberação. Em modalidades onde o vidro solúvel em água inclui

25 prata, o teor de prata pode estar entre cerca de 0,01% em peso a cerca de 90% em peso, de preferência cerca de 0,05% em peso a cerca de 80% em peso, com mais preferência cerca de 0,01% em peso a cerca de 75% em peso, com mais preferência ainda cerca de 0,5% em peso a 65% em peso, com mais preferência ainda cerca de 1% em peso a cerca de 50% em peso,

30 com mais preferência ainda cerca de 2% em peso a cerca de 40% em peso, com mais preferência ainda cerca de 2% em peso a cerca de 30% em peso, com mais preferência ainda cerca de 2,5% em peso a cerca de 20% em pe-

so e com mais preferência cerca de 3% em peso a cerca de 9% em peso.

Embora modalidades exemplares do vidro solúvel em água sejam descritas aqui em termos de porcentagem em mol de óxidos, de haletos e de íons de sulfato, isto não implica que tais espécies químicas estão presentes no vidro ou que elas sejam usadas para a batelada para a preparação do vidro solúvel em água.

O modo de liberação é uma função de tempo, taxa e concentração. Uma taxa ótima de liberação de íons de metal em um ambiente aquoso pode ser criada com base em circunstâncias particulares incluindo a função específica do metal liberado. Modalidades exemplares provêem um meio de aplicação de íons de metal ao meio aquoso tal como, por exemplo, uma ferida, em uma taxa que vai manter uma concentração de íons de metal no meio aquoso de não menos do que cerca de 0,01 parte por milhão e não maior do que cerca de 10 partes por milhão. Em alguns casos, a taxa requerida de liberação pode ser tal de modo que todo o metal adicionado ao sistema é liberado em um período curto de horas ou dias e em outras aplicações ele pode ser tal de modo que todo o metal é liberado lentamente em uma taxa substancialmente uniforme durante um período que se estende de meses ou até mesmo anos. Além disso, em algumas modalidades exemplares pode ser desejável prover uma liberação multiestágio incluindo, por exemplo, uma liberação inicial, imediata, e pelo menos uma liberação subsequente, sustentada. Em modalidades exemplares, a liberação multiestágio pode incluir uma liberação inicial e pelo menos cerca de um a cerca de seis ou mais estágios de liberação subsequentes.

Em casos particulares, pode haver necessidades adicionais. Por exemplo, pode ser desejável que nenhum resíduo permaneça após a fonte dos íons de metal ter esgotado ou em outros casos, onde o metal é tornado disponível, será desejável que quaisquer materiais, exceto o próprio metal, que são simultaneamente liberados devam ser fisiologicamente não-prejudiciais. Em ainda outros casos, pode ser necessário assegurar que o pH da solução resultante não se encaixe fora dos limites definidos.

Em modalidades exemplares, pode ser desejável prover um cu-

rativo para ferida que compreenda ambos um polímero de formação de película solúvel em água como um material carreador e uma composição de vidro antimicrobiana, solúvel em água, inserida nele e/ou revestida sobre a superfície do carreador. Cada material pode ser provido em uma quantidade eficaz para permitir que o curativo exiba um perfil de liberação multiestágio quando aplicado em um ambiente aquoso. Em uma modalidade de liberação de estágio duplo exemplar, o primeiro estágio pode ser uma explosão rápida, inicial, de agente antimicrobiano e/ou outro ingrediente ativo, e o segundo estágio pode ser uma liberação sustentada de agente antimicrobiano e/ou outro ingrediente ativo, que é mais longa em duração, mas menor em concentração de agente antimicrobiano e/ou outro ingrediente ativo do que a liberação rápida, inicial. A requerente verificou que um perfil de liberação de estágio duplo ou multiestágio deste tipo provê uma vantagem única no tratamento de feridas através da provisão de um efeito antimicrobiano imediato para prevenir e/ou substancialmente inibir os efeitos prejudiciais de bactérias inicialmente presentes em uma ferida com a liberação rápida, inicial, seguido por inibição prolongada de migração e/ou crescimento bacteriano pela liberação sustentada durante um período de tempo prolongado. A requerente acredita que um perfil de liberação de estágio duplo ou multiestágio possa prover atividade antimicrobiana ótima durante o curso de tratamento de ferida.

Em modalidades exemplares, um perfil de liberação multiestágio pode ser conseguido através de, *inter alia*, provisão de um ou mais agentes antimicrobianos encapsulados em vidro solúveis em água de tamanhos variáveis. Por exemplo, uma modalidade de liberação multiestágio exemplar pode ser provida com agentes antimicrobianos encapsulados em vidro solúveis em água na forma de partículas, que são providas em uma pluralidade de faixas de tamanho de partícula predeterminadas, diferentes. Cada faixa de tamanho de partícula provê um estágio de liberação diferente. Em geral, uma partícula tendo um tamanho menor vai dissolver mais rápido do que uma partícula maior. Deste modo, partículas na faixa de tamanho de partícula menor podem prover um estágio de liberação mais rápido, inicial e partículas em faixas de tamanho de partícula maiores podem prover estágios de

liberação mais graduais, subsequentes. Em tais modalidades, a geometria e/ou configuração do agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água pode variar contanto que haja faixas de tamanho predeterminadas diferentes para prover estágios de liberação correspondentes, múltiplos. Em  
5 modalidades exemplares, o tamanho das partículas pode variar de a partir de cerca de 0,001 micron a cerca de 100 microns, de preferência de a partir de cerca de 0,01 micron a cerca de 75 microns, e com mais preferência de a partir de cerca de 0,1 micron a cerca de 50 microns.

Em modalidades exemplares, o polímero de formação de película solúvel em água e a composição de vidro antimicrobiana solúvel em água  
10 podem ser providos na forma de uma ou mais camadas para formar um curativo de multicamada laminado. O número e/ou ordem das camadas podem, com certeza, ser criados para a aplicação pretendida do curativo, e para prover os perfis de liberação desejados.

15 Curativos para ferida exemplares podem, com certeza, incluir ingredientes ou agentes ativos adicionais tal como, por exemplo, um agente terapêutico, um agente organoléptico e um agente farmacêutico incluindo, por exemplo, um agente antimicrobiano adicional, um fator de crescimento, um analgésico, um agente estrutural de formação tecidual ("Tissue Scaffolding Agent"), um agente de debridamento de ferida, um agente hemostático,  
20 um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiinflamatório, um agente anticâncer, uma substância de vasodilatação, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático, um agente de reforço imune, um agente de selamento de pele, suas combinações e  
25 similar. Embora em modalidades exemplares liberação desses agentes possa acontecer através da dissolução do carreador polimérico formando a película e/ou vidro solúvel em água embebido nele ou revestido sobre ele, liberação de agentes ativos pode também ser disparada através de uma variedade de outros meios, tal como, por exemplo, campo ou sinal elétrico, pH,  
30 temperatura, tempo, pressão, umidade, sinalização de célula bacteriana e luz incluindo, por exemplo, luz ultravioleta, suas combinações e similar.

Curativos para ferida, conforme aqui descrito, podem ser de

qualquer tipo incluindo, por exemplo, curativos baseados em celulose, curativos de espuma, curativos de gel, curativos não-tecidos, curativos compósitos, curativos hidrocolóides, curativos de alginato de cálcio, curativos de película (por exemplo, uma película de silicone e/ou termoplástica), suas combinações e similar.

Em curativos de espuma exemplares, o curativo pode incluir uma película impermeável a líquido laminada em um lado proximal da ferida. Materiais impermeáveis a líquido adequados incluem, mas não estão limitados a, películas poliméricas permeáveis à umidade-vapor tal como, por exemplo, polímeros orgânicos sintéticos. Polímeros orgânicos sintéticos adequados podem incluir uma poliuretana, um copolímero em bloco de poliéter-amida, um copolímero em bloco de poliéter-éster, suas combinações e similar. A película polimérica pode ser feita de um ou mais tipos de monômeros (por exemplo, copolímeros) ou misturas (por exemplo, combinação) de polímero. Outros materiais que permitem respirar podem ser usados tal como, por exemplo, materiais não-tecidos, materiais tecidos, tramas tecidas, películas porosas, espumas, papel, outros materiais de forro conhecidos, suas combinações e similar.

Em modalidades exemplares, outros agentes antimicrobianos que podem ser usados em vez de ou em adição a uma fonte de íons de metal antimicrobiano incluem, mas não estão limitado a, clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo (por exemplo, gentamicina ou Tobramycin<sup>®</sup>), uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma pro-tegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, um norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidízico, um ácido oxálico, um ácido enoxacin, uma ciprofloxacina, suas combinações e similar. Em certas modalidades, um agente antimicrobiano preferido pode incluir pelo menos um de polihexametileno biguanida (PHMB), um derivado de

PHMB tal como, por exemplo, uma biguanida biodegradável (por exemplo, polietileno hexametileno biguanida (PEHMB)), gluconato de clorexadina, cloridrato de clorexadina, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), variações de EDTA tal como, por exemplo, EDTA dissódico ou EDTA tetrassódico, suas combinações e similar. Em modalidades exemplares adicionais, o agente antimicrobiano pode ser PHMB.

Embora curativos de ferida exemplares possam ser providos em várias configurações, configurações exemplares são mostradas nas Figuras 1-6.

10 A Figura 1 é um esquema de um curativo para ferida antimicrobiano exemplar 1 na forma de uma bolsa não-aderente 5 com uma película 15 inserida nela. A bolsa 5 é feita de um material não-aderente tal como, por exemplo, um poliéster, uma poliolefina, uma poliuretana, suas combinações e similar. A bolsa 5 tem bordas seladas 10, 11 e 12 e uma extremidade aberta 13. As bordas 10, 11 e 12 podem ser seladas usando qualquer meio adequado incluindo, por exemplo, selagem com adesivo, selagem com calor ou ligação térmica, suas combinações e similar. Uma película de amido solúvel em água 15 compreendendo um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água (não mostrado) embebido nele e/ou revestido sobre uma superfície dele pode ser inserida na extremidade aberta 13. Uma vez inserida, a película 15 é posicionada de modo que quando a bolsa 5 é aplicada a uma ferida a película 15 entra em contato com a ferida de modo que a dissolução da película 15 e o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido nele e/ou revestido sobre ele (não mostrado) acontece.

25 A Figura 2 é um esquema de uma modalidade exemplar de um curativo 20 do "tipo porta". O curativo 20 inclui uma camada aderente 21 que inclui uma janela aberta 22. A camada aderente 21 pode ser compreendida de um material de película respirável tal como, por exemplo, uma película de uretana, uma película de co-poliéster (por exemplo, uma película Hytrel®, 30 uma película de olefina permeável, suas combinações e similar. A película respirável provê prontamente ambiente de umidade. A película da camada

aderente 21 pode ser revestida em um lado com um adesivo biocompatível, amistoso para a pele, tal como, por exemplo, um adesivo acrílico, um adesivo de borracha não-látex, um adesivo de silício, um bioadesivo (por exemplo, um adesivo de dentadura), suas combinações e similar. A camada adesiva 21 pode também compreender um compósito respirável que inclui uma película de forro e um biomaterial de auto-adesão tal como, por exemplo, um hidrogel, uma espuma de grau médico, um hidrocolóide, suas combinações e similar. A camada adesiva 21 pode ser também compreendida de uma película não-respirável tal como uma película de poliéster, uma película de polietileno, uma película de polipropileno, suas combinações e similar usadas junto com um material adesivo adequado tal como, por exemplo, um ou mais dos materiais adesivos descritos acima. Devido à possível natureza oclusiva desses materiais, os materiais podem ser feitos para incluir aberturas ou perfurações para permitir transmissão de umidade. Em particular, a película não-respirável pode ser feita para incluir aberturas ou perfurações para permitir transmissão de umidade para longe da ferida.

Uma porção perfurada e/ou articulada 23 conecta a camada aderente 21 a uma porta 24. Na porta 24 está uma almofada de espuma 25. Qualquer material de espuma polimérico de célula aberta, poroso, absorvente de líquido, tendo propriedades que o tornam adequado para uso como uma estrutura absorvente pode ser usado. Exemplos de materiais adequados para a espuma incluem, mas não estão limitados a, polímeros orgânicos sintéticos incluindo, por exemplo, poliuretana, borracha de butadieno-estireno carboxilada, poliéster, poliacrilato, polissacarídeo, polipeptídios, suas combinações e similar. Uma espuma polimérica adequada pode ser feita de um ou mais tipos de monômeros (por exemplo, copolímeros) ou misturas (por exemplo, combinação) de polímeros. Frequentemente a espuma usada é uma espuma de poliuretana. Ainda, embora espumas adequadas possam ser hidrofílicas, em modalidades exemplares elas podem ser também hidrofóbicas. Se um material de espuma hidrofóbica for usado, o material de espuma pode ser tornado mais hidrofílico com um tensoativo tal como, por exemplo, um tensoativo não-iônico. Um revestimento de película de amido 26

é aplicado à almofada de espuma 25. O revestimento de película de amido 26 inclui um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água revestido sobre ele ou embebido nele (não mostrado). A almofada de espuma 25 e o revestimento de película 26 são configurados de modo que eles  
5 podem se encaixar dentro da janela aberta 22 na camada aderente 21. Desse modo, quando a porta 24 é fechada, a almofada de espuma 25 e o revestimento de película de amido 26 protrudem através da janela 22 de modo que quando o curativo 20 é aplicado a uma ferida, a almofada de espuma 25 e o revestimento de película 26 contatam a ferida. Em modalidades exemplares,  
10 pode ser vantajoso tratar liberavelmente o lado não-adesivo da película. O tratamento liberável pode facilitar funcionamento repetido da porta 24 e promover limpeza de contaminação de fluido da ferida que poderia acontecer durante o cuidado da ferida.

A Figura 3 é um esquema de uma modalidade exemplar de um  
15 curativo de ferida de película fina 27, Polyskin® ou ClearWatch® antimicrobiano. O curativo 27 inclui uma camada de aplicação superior 28. A camada de aplicação superior 28 pode ser feita de uma película de copolímero EVA, uma película de poliéster, polipropileno ou polietileno, suas combinações e similar, revestida com um adesivo ativado com calor ou adesivo sensível à  
20 pressão (PSA). Abaixo da camada de aplicação 28 está um curativo de película adesiva 29. O curativo de película adesiva 29 pode ser compreendido de um acrílico de grau médico, um silicone, uma borracha de não-látex, suas combinações e similar. Abaixo do curativo de película adesiva 29 está uma camada polimérica de formação de película solúvel em água 30 tendo um  
25 agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido nela ou revestido em uma superfície dela (não mostrado).

Cobertura da película polimérica de formação de película solúvel em água 30 é um papel de liberação adequado 31. Antes da aplicação do curativo 27 a uma ferida, o papel de liberação 31 é removido de modo que a  
30 película polimérica de formação de película solúvel em água 30 é exposta. Quando aplicado, o curativo 27 pode ser aderido à pele circundando a ferida usando o curativo de película adesiva 29. Uma vez aplicada, a película anti-

microbiana 30 está em contato com a ferida deste modo promovendo dissolução da película polimérica de formação de película solúvel em água 30 e o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido nela e/ou revestido sobre sua superfície.

5           A Figura 4 é um esquema de uma modalidade exemplar de um COPA® antimicrobiano com um curativo de ferida de película 32. O curativo 32 inclui uma base de espuma 33. A base de espuma pode ser de qualquer material de espuma adequado, incluindo, por exemplo, os materiais descritos acima no parágrafo 32. No lado da ferida da base de espuma 33 está um re-  
10   vestimento de película polimérica de formação de película solúvel em água 34 que pode incluir um agente antimicrobiano encapsulado em gel solúvel em água embebido nele e/ou revestido sobre sua superfície (não mostrado). Quando aplicado a uma ferida, o revestimento de película 34 e o agente anti-  
microbiano de vidro solúvel em água provido nele e/ou revestido sobre ele  
15   dissolve.

As Figuras 5A e 5B são esquemas de uma modalidade exemplar de uma bolsa antimicrobiana Telfa® com curativo de ferida de película 35. O curativo 35 inclui um forro 36 feito de qualquer material de curativo de ferida adequado tal como, por exemplo, um material de película polimérica. Um  
20   exemplo de um material de película polimérica é poliéster Mylar® da Du-Pont®. Outros materiais de película polimérica adequados incluem, mas não estão limitados a, uma borracha de silicone, uma poliolefina, um cloreto de polivinila, um acetato, uma uretana, suas combinações e similar. No lado da ferida no curativo 35 está uma camada não-aderente 37 feita de um material  
25   de curativo de ferida adequado tal como, por exemplo, um material de película polimérica. Materiais de película polimérica adequados incluem, por exemplo, poliéster, polietileno, polipropileno, suas combinações e similar. A camada não-aderente 37 está conectada ao forro 36 para formar três bordas seladas 38, 39 e 40. As bordas 38, 39 e 40 podem ser seladas usando qual-  
30   quer meio adequado incluindo selagem com calor ou ligação térmica, selagem adesiva, suas combinações e similar. O lado restante do curativo 35 é uma extremidade aberta 41. Uma película polimérica de formação de pelícu-

la solúvel em água 42 tendo um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido nela e/ou revestido sobre sua superfície (não mostrado) é então inserida na extremidade aberta 41 de modo que a película 42 é centralmente posicionada entre o forro 36 e camada não-aderente 37.

5               As Figuras 6A e 6B são esquemas de uma modalidade exemplar de um curativo 43 COPA<sup>®</sup> antimicrobiano. O curativo 43 inclui uma camada de espuma 44. Qualquer material de espuma adequado para uso em um curativo para ferida pode ser usado incluindo, por exemplo, os materiais de espuma descritos acima no parágrafo 32. No lado da ferida da camada de  
10               espuma 44 está uma pluralidade de placas adesivas 45. Embora haja quatro placas adesivas 45 mostradas nas Figuras 6A e 6B, qualquer número de placas adesivas 45 pode ser usado. Ainda, em certas modalidades pode ser possível incluir uma única placa adesiva 45. Com certeza, qualquer material adesivo adequado aceitável para uso em cuidado de ferida pode ser usado  
15               para as placas de adesivo 45 incluindo, por exemplo, os materiais adesivos descritos nos parágrafos 31 e/ou 33. Aderida às placas de adesivo 45 está uma película polimérica de formação de película solúvel em água 46, que inclui um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água inserida nela e/ou revestido sobre sua superfície (não mostrado). Em uso, o cu-  
20               rativo 43 é aplicado a uma ferida de modo que a película polimérica de formação de película solúvel em água 46 está em contato com a ferida de modo que a película 46 e o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água embebido nela ou revestido sobre ela dissolvem.

#### Exemplos

25               Exemplo 1: Agentes antimicrobianos encapsulados em vidro solúveis em água:

              Uma composição de vidro solúvel em água antimicrobiana para uso em um curativo para ferida antimicrobiano é preparada. A composição é um polímero inorgânico composto de pelo menos um de óxido de sódio, cálcio, fósforo, zinco e prata. A composição de vidro solúvel em água é formu-  
30               lada na forma de uma matriz melhor descrita como um polímero solúvel em água inorgânico onde a taxa de dissolução é determinada, pelo menos em

parte, pela sua composição química. A matriz de vidro, que está disponível sob a marca registrada Corgleaes<sup>®</sup>, pode ser modificada para prover liberação controlada com perfis de aplicação diferentes. Com base na razão de constituintes químicos que compreendem a matriz, a taxa de dissolução é controlada. O tamanho de partícula, que é mais de um controle de processamento, pode também alterar a taxa de dissolução. Quando da exposição a um ambiente aquoso, a rede ligando pontes de oxigênio é hidrolisada, dissolvendo a matriz e liberando constituintes em forma iônica no ambiente circundante.

10 A composição de vidro solúvel em água inclui um ou mais agentes antimicrobiano incluindo prata e/ou possivelmente pelo menos um de cobre, zinco e outros agentes antissépticos.

O agente antimicrobiano, que pode ser compreendido de prata na forma de óxido de prata, forma uma parte integral da estrutura molecular do composto inorgânico. A matriz de polímero estabelece uma rede quimicamente ordenada de fósforo com átomos de nitrogênio em ponte. A razão de modificadores de rede (sódio, cálcio e zinco) determina a taxa na qual o polímero dissolve através de despolimerização (isto é, hidrólise) da rede de ponte de oxigênio. Sabe-se que se houver uma hidrólise preferencial de ligações específicas, no entanto, o polímero dissolve de fora para dentro e não lixívia íons até que eles fiquem expostos. Teste indica que as proporções de cálcio e zinco no polímero reforçam ou protegem o oxigênio em ponte da hidrólise deste modo reduzindo a taxa de dissolução. Aumento da proporção de óxidos do Grupo I (tal como sódio) facilita a hidrólise deste modo aumentando a taxa de dissolução do polímero.

25 O agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água tem uma taxa de dissolução na faixa de cerca de 0,001  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , de preferência para acerca de 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Adicionalmente, o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água inclui cerca de 0,1% em peso a cerca de 90% em peso de prata, de preferência cerca de 3% em peso a cerca de 9% em peso de prata.

30 Composições de agente antimicrobiano encapsuladas em vidro

solúveis em água exemplares são descritas na Tabela I apresentada abaixo.

Tabela I

| Nº DA COMPOSIÇÃO | % EM MOL DE ÓXIDOS |       |                  |                               |       |     |
|------------------|--------------------|-------|------------------|-------------------------------|-------|-----|
|                  | Na <sub>2</sub> O  | CaO   | AgO <sub>2</sub> | B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | ZnO   | MgO |
| 1                | 3,09               | 15,97 | 3,61             |                               | 24,51 |     |
| 2                | 31                 | 18,5  | 3                |                               |       |     |
| 3                | 20                 |       | 9                |                               |       | 22  |

| Nº DA COM-<br>POSIÇÃO | % EM MOL DE ÓXIDOS             |                               | TAXA DE<br>SOLNANN | AMOLECI-<br>MENTO °C | % DE<br>Ag |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|------------|
|                       | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |                    |                      |            |
| 1                     |                                | 52,82                         | 0,0521             | 450                  | 6,83       |
| 2                     |                                | 47,5                          | 0,7018             | 349                  | 6,20       |
| 3                     |                                | 49                            | 0,053              | 409                  | 17,39      |

Exemplo 2: Carreador polimérico de formação de película solúvel em água:

- Um carreador polimérico de formação de película solúvel em água é preparado usado um polímero de amido hidrofílico. Um amido é pro-
- 5 vido pela National Starch and Chemical Corporation sob a marca registrada Velox<sup>®</sup>. O amido dissolve em ambientes aquosos porque ele é modificado para assegurar solubilidade rápida quando do contato com um ambiente a-
- quoso. A requerente constatou que películas de amido Velox<sup>®</sup> podem ter
- 10 uma taxa de dissolução mais rápida do que outros polímeros de formação de película. Com certeza, outros amidos solúveis em água ou dissolvíveis em umidade comercialmente disponíveis tendo propriedades similares incluindo, por exemplo, propriedades de dissolução, podem ser usados ao invés de ou em adição a um amido Velox<sup>®</sup>. Por exemplo, um ou mais dos amidos ou po-
- 15 límeros dissolvíveis em umidade que seguem podem ser usados ao invés de ou em adição ao amido Velox<sup>®</sup>: amido de milho, pode ser usado como um revestimento de superfície ou como um adesivo na forma de dextrina, que é amido torrado; hidroxipropil metilcelulose (HPMC), que é éter de celulose que é derivado de celulose tratada com álcali (ele pode ser usado como uma
- 20 alternativa para gelatina para encapsulação de ativos); pectina, que é um heterossacarídeo derivado de uma parede de célula de planta (em certas

- condições a pectina pode formar um gel e é também usada como um demulcente oral que vai dissolver em condições úmidas); e pululano, que é um polissacarídeo bacteriano extracelular produzido a partir de amido (pululano é muito solúvel em água e também tem habilidades de formação de película). Outros exemplos incluem, mas não estão limitados a, amido de tapioca, alginatos de sódio e ciclodextrina.

- Para avaliar a taxa de dissolução de película dissolúvel em umidade adequada, um estudo é conduzido onde a taxa de dissolução de vários polímeros de formação de película é determinada pondo os polímeros de formação de película (por exemplo, 10 x 10 mm) em água por volta da temperatura ambiente ou cerca de 37°C. Os polímeros de formação de película testados são apresentados na Tabela II.

Tabela II

Polímeros de Formação de Película

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| Polímero                                          |
| Amido Velox®                                      |
| Amido de Milho                                    |
| Amido de Tapioca                                  |
| Hidroxipropil metil celulose (Adhesives Research) |
| Pectina                                           |
| Pululano (LTS Lohmann)                            |
| Alginato de Sódio (Watson Foods)                  |
| Ciclodextrinas Cavamax® (ISP)                     |

- \*Hidroxipropil metilcelulose (Teste de dissolução conduzido em água em cerca de 37°C).

- O teste de dissolução é conduzido pegando um pedaço de película/curativo e imergindo-o em água DI em cerca de 37°C. A película/curativo é periodicamente removida e posta em água DI fresca. Amostras de água são coletadas e analisadas quanto ao teor de prata usando plasma indutivamente acoplado (ICP), espectroscopia de massa de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) ou absorção atômica (AA). Água DI pode ser substituída por outros meios tal como, por exemplo, fluido de ferida simula-

do, soro, suas combinações e similar.

Um teste alternativo pode ser conduzido pegando um pedaço de curativo e imergindo-o em água DI em uma temperatura de cerca de 37°C. O volume de água DI usado neste teste é geralmente maior do que o volume de água DI usado no teste acima descrito. Periodicamente, o volume de água DI é analisado quanto ao teor de prata usando ICP, ICP-MS ou AA. O volume removido de água DI é substituído com água DI fresca e um fator de diluição é aplicado nos cálculos. Novamente, a água DI pode ser substituída com outros meios tal como, por exemplo, fluido de ferida simulado, soro, suas combinações e similar.

Ainda outro teste inclui pegar um pedaço de curativo e colocá-lo em uma placa de ágar inoculado. Uma placa de ágar é um meio de cultura microbiológico que contém pelo menos uma fonte de nutrientes tal como, por exemplo, bactérias gram positivas, bactérias gram negativas, levedura ou fungos. Exemplos de fontes adequadas incluem, mas não estão limitados a, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida albicans*, suas combinações e similar. A consistência de um meio líquido é modificada com o uso de ágar para mudar o meio para um estado sólido ou semi-sólido. A concentração de ágar é variada de a partir de cerca de 0,5% a cerca de 5%, de preferência cerca de 1% a cerca de 4,5% e com mais preferência cerca de 2% a cerca de 4%. Um meio de ágar de menos do que cerca de 1% é mais líquido. Em adição a ágar, o meio de cultura pode incluir sangue, soro, albumina, suas combinações e similar, dependendo das necessidades de nutriente. A placa é incubada em cerca de 37° C. Em um momento selecionado, o curativo é removido da placa de ágar e posto em uma placa de ágar fresco. O ágar abaixo do curativo sofre biópsia e é analisado quanto ao teor de prata. O curativo é continuamente movido para placas de ágar fresco por um período de tempo selecionado.

Alternativamente, o teor de prata total de um pedaço de curativo pode ser determinado usando um método de extração. Etapas adicionais tal como aquelas descritas no teste do parágrafo 48 podem ser também realizadas. Ao invés de uma biópsia em ágar, a mudança no teor de prata no

curativo é determinada usando o mesmo método de extração usado para determinar o teor de prata inicial total.

O teste de dissolução pode ser também feito usando um método onde o teor original de prata contido na película/curativo é determinado e a  
5 quantidade de redução de prata com o tempo (por exemplo, cerca de 24 horas) é medida. Após esta determinação, as etapas tal como aquelas descritas acima podem ser realizadas.

Uma análise de eluição pode ser também conduzida para determinar a taxa de liberação de prata. A película/curativo é posta em uma  
10 solução de ágar (cerca de 0,5% a cerca de 1% de ágar) ou em um soro de ferida simulado. A solução é testada através de ICP-MS. O método exato de análise é determinado dependendo da solução de teste usada.

Um teste pode ser também conduzido para determinar a atividade contra organismos. Em um teste, um pedaço de curativo é imerso em um  
15 tampão de fosfato em uma temperatura de cerca de 37° C. Um organismo de teste (inócuo) é adicionado à solução. Após um período de tempo selecionado, mudanças nas contagens de organismo de teste são avaliadas pondo em placa e incubação por cerca de 24 horas. O procedimento de contagem de placa inclui uma etapa de neutralização de antimicrobiano. Os re-  
20 sultados obtidos são comparados com amostras de controle que podem incluir nenhum curativo ou um curativo verdadeiro.

Outro tal teste é conduzido através da avaliação de mudanças na zona de inibição (ZOI). Um pedaço de curativo é posto em uma placa de ágar (cerca de 1% a cerca de 4% de ágar). A placa é inoculada com um or-  
25 ganismo de teste. O desenvolvimento da ZOI circundando o curativo é observado. O desenvolvimento da ZOI indica que prata eluiu para o ágar resultando em inibição do crescimento do organismo de teste. Alternativamente, em pontos de tempo selecionados, o curativo é posto em uma placa de ágar fresco e mudanças no desenvolvimento de ZOI são avaliadas.

30 Ainda outro teste de eficácia pode incluir pegar um pedaço de curativo e colocá-lo em uma placa de ágar inoculada com um organismo de teste. Após um certo período de tempo, o curativo é removido e a massa de

ágar ("AGAR PLUG") abaixo do curativo é submetido a biópsia. A massa de ágar é quebrado em tampão de fosfato e uma solução de neutralização. Contagens de organismo são obtidas através de plaqueamento. Uma placa de ágar é exposta a um curativo não-antimicrobiano ou nenhum curativo para formar um controle. Os resultados das amostras de teste e de controle são comparados para avaliar a eficácia do curativo antimicrobiano.

Durante o estudo, é verificado que Velox® mais espessas ou películas de amido substancialmente equivalentes exibem propriedades de dissolução mais rápidas do que outros polímeros de formação de película em condições similares. A taxa de dissolução mais rápida da película Velox® é benéfica em modalidades exemplares onde é desejável prover uma explosão rápida inicial de agente antimicrobiano, que pode ser obtida através da dissolução rápida da película de amido Velox® seguido por uma segunda liberação antimicrobiana sustentada resultando da dissolução de agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água, que é ou embebido dentro da película Velox® e/ou revestido sobre a sua superfície. Novamente, modalidades exemplares podem obter essas vantagens usando outras películas de amido dissolvíveis em umidade adequadas incluindo, mas não limitado a, um ou mais dos amidos que seguem ao invés de ou em adição a Velox®: amido de milho, amido de tapioca, HPMC, pectina, pululano, alginato de sódio, ciclodextrina, suas combinações e similar. Embora uma taxa de dissolução mais rápida possa ser desejável em certas circunstâncias, ela, com certeza, não é necessária.

A requerente modifica a Velox® ou película de amido equivalente quimicamente e/ou fisicamente. A Velox® ou película equivalente pode ser composta de amidos múltiplos a fim de atingir um equilíbrio de propriedades desejado.

Embora artigos e métodos exemplares tenham sido descritos em detalhes com referência às suas modalidades específicas, será aparente àqueles versados na técnica que várias mudanças e modificações podem ser feitas e equivalentes empregados sem se afastar do escopo das reivindicações apenas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Curativo para ferida antimicrobiano compreendendo um polí-  
mero carreador de formação de película solúvel em água; e  
um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água que é pelo  
5 menos um de embebido dentro do carreador e revestido sobre uma superfí-  
cie do carreador.

2. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde a  
quantidade de polímero de formação de película e a quantidade de agente  
antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água são eficazes para  
10 prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano e pelo menos uma  
liberação sustentada, subsequente, de agente antimicrobiano, onde a primei-  
ra liberação é mais curta na duração, mas maior em concentração de agente  
antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, subsequen-  
te.

3. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o  
15 agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na  
forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho determina-  
das, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio onde um  
estágio de liberação inicial é provido através da dissolução de partículas na  
20 faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de liberação  
subsequente é provido pela dissolução de partículas em uma faixa de tama-  
nho de partícula maior.

4. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o  
vidro solúvel em água compreende pelo menos um elemento selecionado do  
25 grupo consistindo em  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  e  
suas combinações.

5. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o  
vidro solúvel em água compreende cerca de 3% em mol a cerca de 36% em  
mol de  $\text{Na}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 42% em mol de  $\text{CaO}$ , cerca  
30 de 0% em mol a cerca de 16% em mol de  $\text{Ag}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cer-  
ca de 5% em mol de  $\text{B}_2\text{O}_3$ , cerca de 0% em mol a cerca de 26% em mol de  
 $\text{ZnO}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 37% em mol de  $\text{MgO}$ , cerca de 0% em

mol a cerca de 7% em mol de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , cerca de 0% em mol a cerca de 53% em mol de  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

5 6. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde a taxa de dissolução do vidro solúvel em água é cerca de  $0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

7. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o vidro solúvel em água tem uma temperatura de amolecimento de cerca de  $300^\circ\text{C}$  a cerca de  $650^\circ\text{C}$ .

10 8. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o agente antimicrobiano encapsulado pelo vidro solúvel em água é compreendido de prata, o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade entre cerca de 0,1% em peso a cerca de 90% em peso, com base no peso total do agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água.

15 9. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o vidro solúvel em água está na forma de pelo menos uma fibra, um pó, um grânulo ou suas combinações.

10. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é um cátion de metal.

20 11. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de sódio, um óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata e suas combinações.

25 12. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 11, onde o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de prata, óxido de cobre, óxido de zinco e óxido de boro.

30 13. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda pelo menos um agente ativo adicional selecionado do grupo consistindo em um fator de crescimento, um analgésico, um agente hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente anti-inflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático,

um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual, um outro agente antimicrobiano, um agente de impermeabilização da pele e suas combinações.

14. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda pelo menos um agente ativo adicional, onde pelo menos um agente ativo adicional é um agente de desbridamento de ferida.

15. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 13, onde o outro agente antimicrobiano é selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma protegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, um norfloxacin, uma pefloxacina, um ácido nalidízico, um ácido oxálico, um ácido enoxacina, uma ciprofloxacina, suas combinações e similar.

16. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o agente antimicrobiano compreende PHMB.

17. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, onde o agente antimicrobiano compreende um derivado de PHMB.

18. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 17, onde o derivado de PHMB é uma biguanida biodegradável.

19. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 17, onde o derivado de PHMB é PEHMB.

20. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 17, onde o agente antimicrobiano é liberado através de pelo menos um método selecionado do grupo consistindo em dissolução de carreador polimérico de formação de película e/ou vidro solúvel em água embebido nele ou revestido sobre ele, e liberação disparada por campo ou sinal elétrico, pH, temperatura, tempo, pressão, umidade, sinalização de célula bacteriana e luz incluindo, por exemplo, luz ultravioleta e suas combinações.

21. Método de fabricação de um curativo para ferida antimicrobiano, o método compreendendo provisão de um polímero carreador de formação de película solúvel em água; pelo menos um de inserção interna ou revestimento sobre a superfície do polímero carreador de formação de película solúvel em água de um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a quantidade de polímero carreador de formação de película solúvel em água e a quantidade de agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água inserida nele e/ou revestida sobre ele são eficazes para prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano e pelo menos uma liberação sustentada, subsequente, de agente antimicrobiano, onde a primeira liberação é menor em duração, mas maior em concentração de agente antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, subsequente.

23. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho predeterminadas, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio onde o estágio de liberação inicial é provido através de dissolução de partículas na faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de liberação subsequente é provido através de dissolução de partículas em uma faixa de tamanho de partícula maior.

24. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o vidro solúvel em água inclui pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  e suas combinações.

25. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o vidro solúvel em água compreende cerca de 3% em mol a cerca de 36% em mol de  $\text{Na}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 42% em mol de  $\text{CaO}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 16% em mol de  $\text{Ag}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 5% em mol de  $\text{B}_2\text{O}_3$ , cerca de 0% em mol a cerca de 26% em mol de  $\text{ZnO}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 37% em mol de  $\text{MgO}$ , cerca de 0% em mol a

cerca de 7% em mol de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , cerca de 0% em mol a cerca de 53% em mol de  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

26. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a taxa de dissolução do vidro solúvel em água é cerca de  $0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de 5  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ .

27. Método de acordo com a reivindicação 22, onde a temperatura de amolecimento do vidro solúvel em água está entre cerca de  $300^\circ\text{C}$  a cerca de  $650^\circ\text{C}$ .

28. Método de acordo com a reivindicação 23, onde o agente antimicrobiano encapsulado no vidro solúvel em água compreende prata, a 10 quantidade de prata está entre cerca de 0,01% e 90% em peso, com base no peso total do agente antimicrobiano.

29. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água está em pelo menos 15 uma forma selecionada do grupo consistindo em uma fibra, um pó, um grânulo e suas combinações.

30. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é um cátion de metal.

31. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente 20 antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de sódio, um óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata e suas combinações.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, onde o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de prata, óxido de co- 25 bre, óxido de zinco e óxido de boro.

33. Método de acordo com a reivindicação 21, compreendendo ainda incorporação de pelo menos um agente ativo adicional no carreador e/ou vidro solúvel em água, onde pelo menos um agente ativo adicional é selecionado do grupo consistindo em um fator de crescimento, um analgésico, 30 um agente hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiinflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente

angiostático, um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual, um outro agente antimicrobiano e suas combinações.

34. Método de acordo com a reivindicação 21, compreendendo  
5 ainda pelo menos um agente ativo adicional no carreador e/ou vidro solúvel em água, onde pelo menos um agente ativo adicional é um agente de desbridamento de ferida.

35. Método de acordo com a reivindicação 21, compreendendo  
ainda incorporação de pelo menos um agente ativo adicional ao carreador  
10 e/ou vidro solúvel em água, onde pelo menos um agente ativo adicional é um agente de desbridamento de ferida.

36. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o outro agente antimicrobiano é pelo menos um agente selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina,  
15 uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma protegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida,  
20 um norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidízico, um ácido oxálico, um ácido enoxacin, uma ciprofloxacina, suas combinações e similar.

37. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente antimicrobiano compreende PHMB.

- 25 38. Método de acordo com a reivindicação 21, onde o agente antimicrobiano compreende um derivado de PHMB.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, onde o derivado de PHMB é uma biguanida biodegradável.

40. Método de acordo com a reivindicação 38, onde o derivado  
30 de PHMB é PEHMB.

41. Método de tratamento de uma ferida, o método compreender aplicar um curativo de ferida a uma ferida, onde o curativo compreende um

polímero carreador de formação de película solúvel em água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água que é pelo menos um de embebido dentro do carreador e revestido sobre uma superfície do carreador.

5                    42. Método de acordo com a reivindicação 41, onde a quantidade do carreador e agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é eficaz para prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano seguido por pelo menos uma liberação sustentada, subsequente, de agente antimicrobiano, quando do contato com a ferida, onde a primeira liberação é  
10 menor em duração, mas maior em concentração de agente antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, subsequente.

                    43. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho predeterminadas, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio onde o estágio de  
15 liberação inicial é provido através de dissolução de partículas na faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de liberação subsequente é provido através de dissolução de partículas em uma faixa de tamanho de partícula maior.

20                    44. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água compreende pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo em  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  e suas combinações.

                    45. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o vidro solúvel em água compreende cerca de 3% em mol a cerca de 36% em mol de  
25  $\text{Na}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 42% em mol de  $\text{CaO}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 16% em mol de  $\text{Ag}_2\text{O}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 5% em mol de  $\text{B}_2\text{O}_3$ , cerca de 0% em mol a cerca de 26% em mol de  $\text{ZnO}$ , cerca de 0% em mol a cerca de 37% em mol de  $\text{MgO}$ , cerca de 0% em mol a  
30 cerca de 7% em mol de  $\text{Al}_2\text{O}_2$ , cerca de 0% em mol a cerca de 53% em mol de  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

                    46. Método de acordo com a reivindicação 41, onde a taxa de

dissolução do vidro solúvel em água é cerca de 0,001  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a cerca de 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ .

47. Método de acordo com a reivindicação 41, onde a temperatura de amolecimento do vidro solúvel em água está entre cerca de 300°C a  
5 cerca de 650°C.

48. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água compreende prata, a prata está presente em uma quantidade entre cerca de 0,01% em peso e cerca de 90% em peso, com base no peso total do agente antimicrobiano.

10 49. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água está em pelo menos uma forma selecionada do grupo consistindo em uma fibra, um pó, um grânulo e suas combinações.

15 50. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano é um cátion de metal.

51. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de sódio, um óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata.

20 52. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de prata, óxido de cobre, óxido de zinco e óxido de boro.

53. Método de acordo com a reivindicação 41, compreendendo ainda administração de pelo menos um outro agente ativo à ferida, onde pelo menos um outro agente ativo é selecionado do grupo consistindo em um  
25 fator de crescimento, um analgésico, um agente hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiinflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático, um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual,  
30 um outro agente antimicrobiano e suas combinações.

54. Método de acordo com a reivindicação 41 compreendendo ainda administrar pelo menos um outro agente ativo à ferida, onde pelo me-

nos um outro agente ativo é um agente de desbridamento de ferida.

55. Método de acordo com a reivindicação 53, onde pelo menos um outro agente antimicrobiano é selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma protegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, um norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidíxico, um ácido oxálico, um ácido enoxacin, uma ciprofloxacina, um ácido fusídico e suas combinações e similar.

56. Método de acordo com a reivindicação 41, onde o agente antimicrobiano compreende PHMB.

57. Método de acordo com a reivindicação 53, onde pelo menos um outro agente ativo é administrado pelo menos antes, durante e após aplicação do curativo para ferida.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, onde o outro agente ativo é administrado durante aplicação do curativo para ferida, o outro agente ativo é pelo menos um de embebido em e revestido sobre uma superfície do carreador e/ou vidro solúvel em água.

59. Método de acordo com a reivindicação 41, compreendendo ainda liberação do agente antimicrobiano usando pelo menos um método selecionado do grupo consistindo em dissolução do carreador polimérico de formação de película e/ou vidro solúvel em água embebido nele ou revestido sobre ele, e liberação disparada por campo ou sinal elétrico, pH, temperatura, tempo, pressão, umidade, sinalização de célula bacteriana e luz, incluindo, por exemplo, luz ultravioleta, e suas combinações.

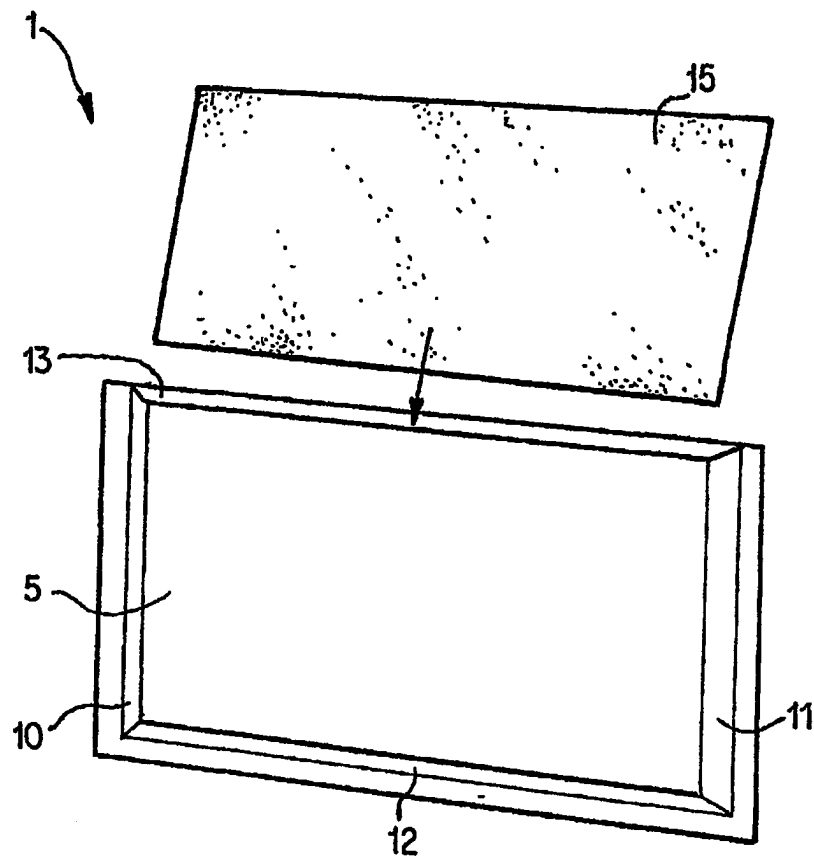


FIG. 1

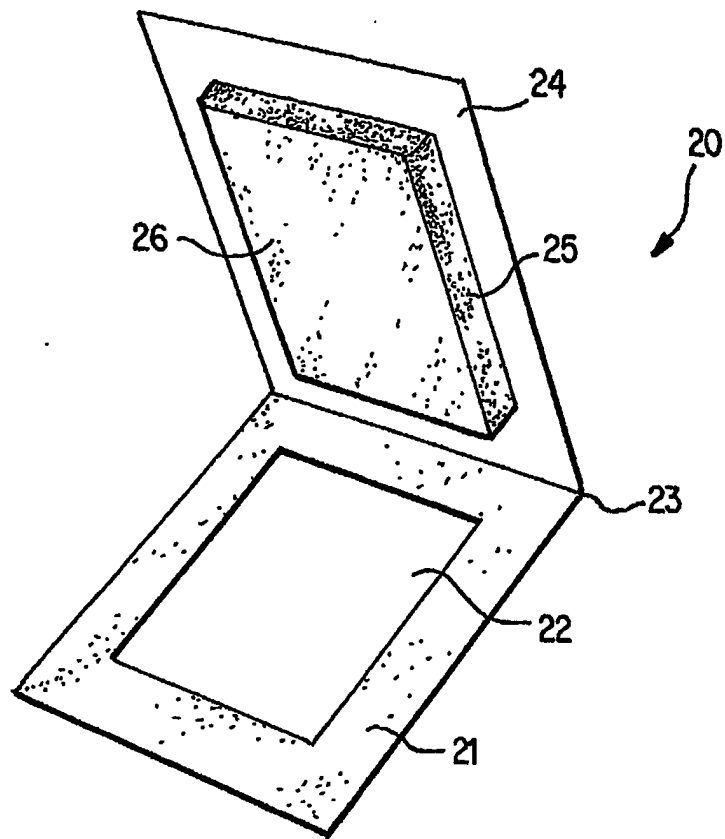


FIG. 2

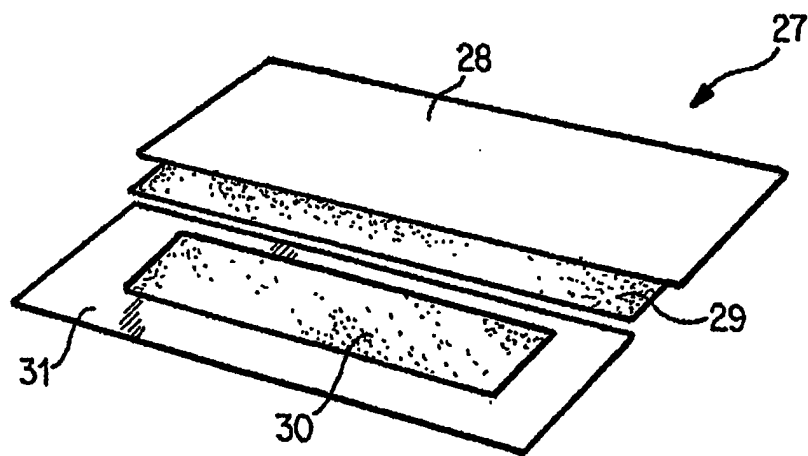


FIG. 3

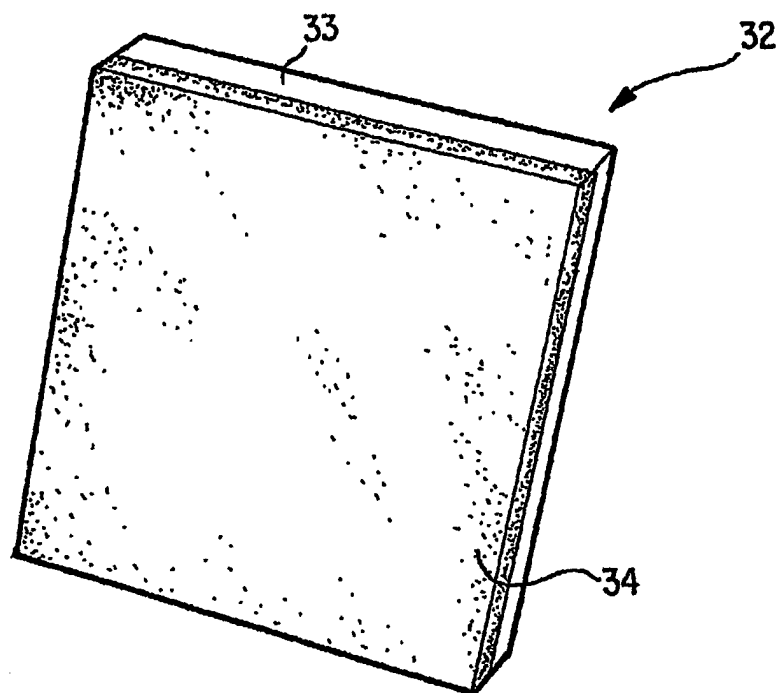


FIG. 4

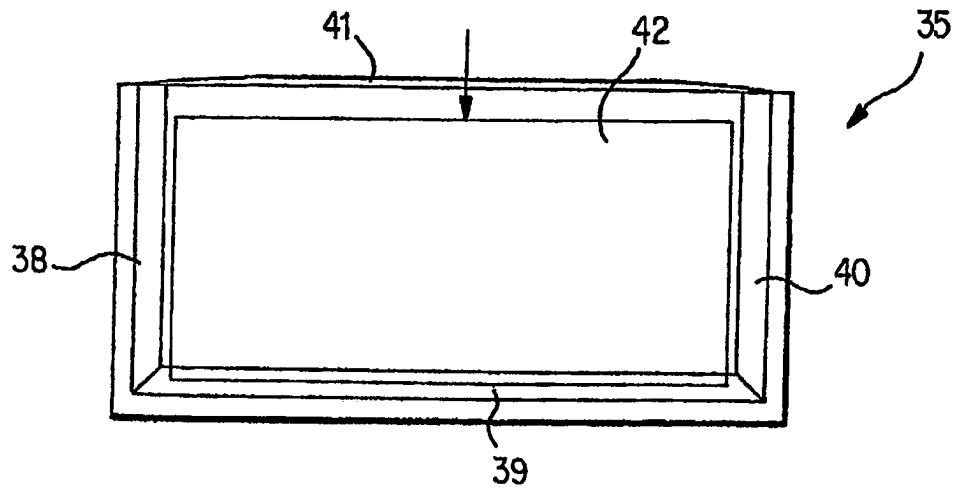


FIG. 5A

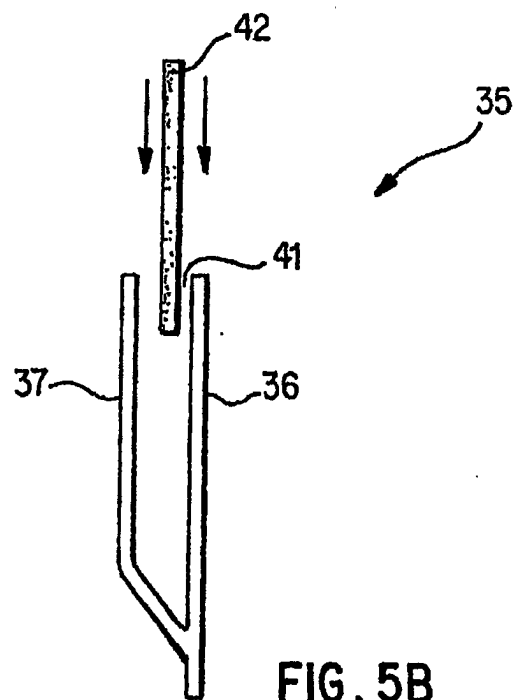


FIG. 5B

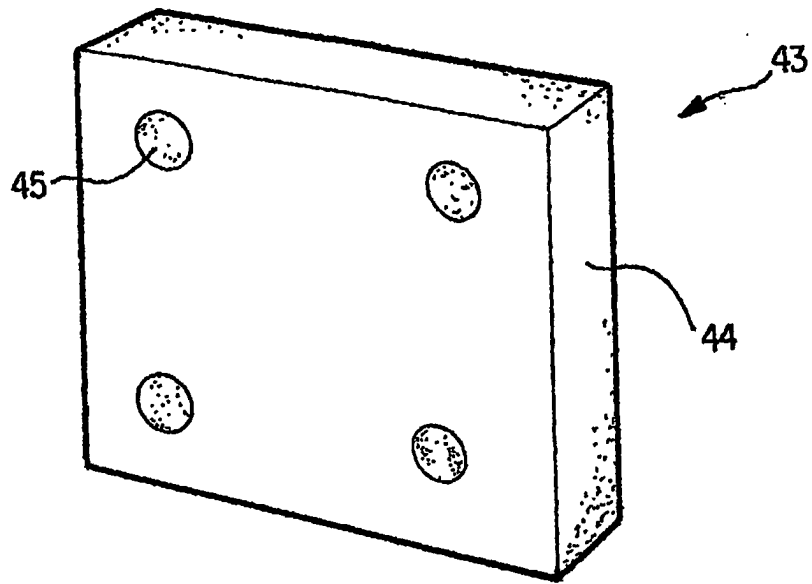


FIG. 6A

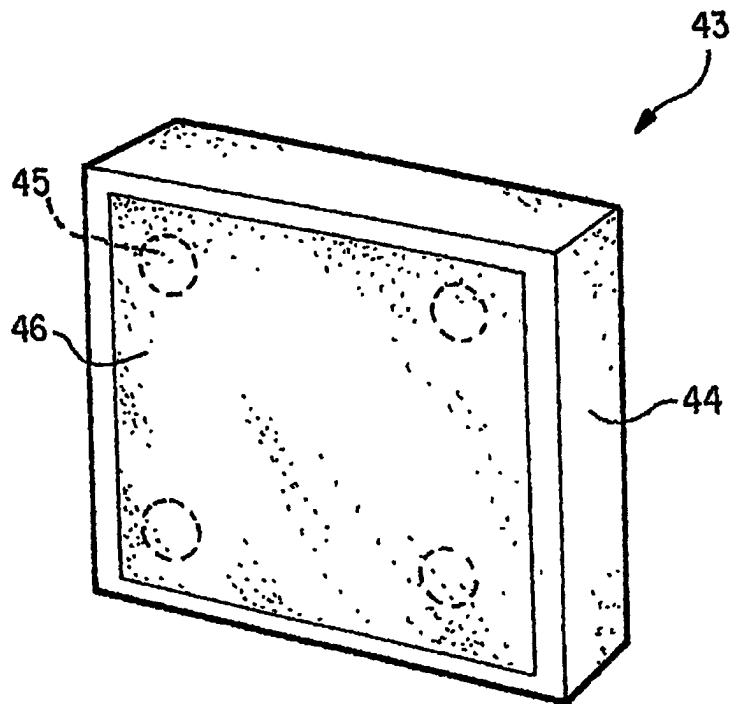


FIG. 6B

## RESUMO

Patente de Invenção: **"CURATIVO PARA FERIDA E MÉTODOS PARA FABRICAÇÃO E USO DO MESMO"**.

5 A presente invenção refere-se a curativos para ferida antimicrobianos, métodos de fabricação de curativos para ferida antimicrobianos e métodos de tratamento de feridas com um curativo para ferida antimicrobiana são providos. Os curativos para ferida antimicrobianos podem incluir um material carreador polimérico de formação de película solúvel em água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água, que é embe-

10 bido dentro do carreador e/ou revestido sobre uma superfície dele. Agentes ativos adicionais úteis em cuidado de ferida podem ser também embebidos em e/ou revestidos sobre uma superfície do carreador e/ou vidro solúvel em água.

- novo quadro reivindicatório (total de 21 reivindicações) para processamento na Fase Nacional Brasileira.

## REIVINDICAÇÕES

1. Curativo para ferida antimicrobiano compreendendo um polí-  
mero carreador de formação de película solúvel em água; e um agente anti-  
microbiano encapsulado em vidro solúvel em água que é pelo menos um de  
5 inserido dentro do carreador e revestido sobre uma superfície do carreador.

2. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, em que  
a quantidade de polímero de formação de película e a quantidade de agente  
antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água são eficazes para  
prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano e pelo menos uma  
10 liberação sustentada, subsequente, de agente antimicrobiano, em que a pri-  
meira liberação é mais curta na duração, mas maior em concentração de  
agente antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, sub-  
seqüente.

3. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, em que  
15 o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na  
forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho determina-  
das, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio em que  
um estágio de liberação inicial é provido através da dissolução de partículas  
na faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de libera-  
20 ção subsequente é provido pela dissolução de partículas em uma faixa de  
tamanho de partícula maior.

4. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, em que  
o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é um cátion  
de metal.

25 5. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, em que  
o agente antimicrobiano compreende pelo menos um óxido de sódio, um  
óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata,  
óxido de cobre, óxido de boro e suas combinações das mesmas.

6. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, com-  
30 preendendo ainda pelo menos um agente ativo adicional selecionado do  
grupo consistindo em um fator de crescimento, um analgésico, um agente  
hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiin-

5 inflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático, um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual, um outro agente antimicrobiano, um agente de impermeabilização da pele, um agente de debridamento de ferida, um agente antimicrobiano selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, 10 um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma protegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, uma norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidíxico, um ácido oxálico, um ácido enoxacin, uma ciprofloxacina, suas combinações e similar. 15

7. Curativo para ferida de acordo com a reivindicação 1, em que o agente antimicrobiano é selecionado do grupo que consiste em PHMB, um derivado de PHMB, uma biguanida biodegradável e PEHMB.

20 8. Método de fabricação de um curativo para ferida antimicrobiano, o método compreendendo provisão de um polímero carreador de formação de película solúvel em água; pelo menos um de inserção interna ou revestindo uma superfície do polímero carreador de formação de película solúvel em água, um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água.

25 9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a quantidade de polímero carreador de formação de película solúvel em água e a quantidade de agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água inserida nele e/ou revestida sobre ele são eficazes para prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano e pelo menos uma liberação sustentada, 30 subsequente, de agente antimicrobiano, em que a primeira liberação é menor em duração, mas maior em concentração de agente antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, subsequente.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho predeterminadas, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio em que o estágio de liberação inicial é provido através de dissolução de partículas na faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de liberação subsequente é provido através de dissolução de partículas em uma faixa de tamanho de partícula maior.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é um cátion de metal.

12. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de sódio, um óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata, óxido de cobre, óxido de boro e suas combinações.

13. Método de acordo com a reivindicação 8, compreendendo ainda incorporação de pelo menos um agente ativo adicional no carreador e/ou vidro solúvel em água, em que pelo menos um agente ativo adicional é selecionado do grupo consistindo em um fator de crescimento, um analgésico, um agente hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiinflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático, um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual, um outro agente antimicrobiano, um agente de debridamento de ferida, um agente antimicrobiano selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um metronidazol, uma secropina, uma protegri-  
na, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, uma norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidízico, um ácido

oxálico, um ácido enoxacina, uma ciprofloxacina, suas combinações e similar.

14. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o agente antimicrobiano é selecionado de um grupo consistindo em PHMB, um derivado de PHMB, uma biguanida biodegradável e PEHMB.

15. Método de tratamento de uma ferida, o método compreende aplicar um curativo de ferida a uma ferida, em que o curativo compreende um polímero carreador de formação de película solúvel em água e um agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água que é pelo menos um inserido dentro do carreador e revestido sobre uma superfície do carreador.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que a quantidade do carreador e agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é eficaz para prover uma primeira liberação de agente antimicrobiano seguido por pelo menos uma liberação sustentada, subsequente, de agente antimicrobiano, quando do contato com a ferida, em que a primeira liberação é menor em duração, mas maior em concentração de agente antimicrobiano do que a pelo menos uma liberação sustentada, subsequente.

17. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o agente antimicrobiano encapsulado em vidro solúvel em água é provido na forma de partículas em uma pluralidade de faixas de tamanho predeterminadas, diferentes, a fim de prover um perfil de liberação multiestágio em que o estágio de liberação inicial é provido através de dissolução de partículas na faixa de tamanho de partícula menor e pelo menos um estágio de liberação subsequente é provido através de dissolução de partículas em uma faixa de tamanho de partícula maior.

18. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o agente antimicrobiano é um cátion de metal.

19. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o agente antimicrobiano compreende pelo menos um de óxido de sódio, um óxido de cálcio, um óxido de fósforo, um óxido de zinco, um óxido de prata, óxido de cobre, óxido de boro e suas combinações.

20. Método de acordo com a reivindicação 15 compreendendo ainda administração de pelo menos um outro agente ativo à ferida, em que pelo menos um outro agente ativo é selecionado do grupo consistindo em um fator de crescimento, um analgésico, um agente hemostático, um agente antitrombogênico, um anestésico, um agente antiinflamatório, um agente anticâncer, uma substância vasodilatadora, um agente de cicatrização de ferida, um agente angiogênico, um agente angiostático, um agente de reforço imune, um composto de tamponamento, um agente de formação tecidual, um outro agente antimicrobiano, um agente de debridamento de ferida, e um

5 agente antimicrobiano selecionado do grupo consistindo em clorexidina, um sal de clorexadina, um triclosano, uma polimoxina, uma tetraciclina, um amino glicosídeo, uma rifampicina, uma bacitracina, uma eritromicina, uma neomicina, um cloranfenicol, um miconazol, uma quinolona, uma penicilina, um nonoxinol 9, um ácido fusídico, uma cefalosporina, uma mupirocina, um me-

10 tronidazol, uma secropina, uma protegrina, uma bacteriolcina, uma defensina, uma nitrofurazona, uma mafenida, um aciclovir, uma vancomicina, uma clindamicina, uma lincomicina, uma sulfonamida, uma norfloxacin, uma pefloxacin, um ácido nalidíxico, um ácido oxálico, um ácido enoxacin, uma ciprofloxacina, um ácido fusídico e suas combinações e similar.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o agente antimicrobiano é selecionado de um grupo consistindo em PHMB, um derivado de PHMB, uma biguanida biodegradável e PEHMB.