



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112017000338-4

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112017000338-4

(22) Data do Depósito: 09/07/2015

(43) Data da Publicação Nacional: 07/11/2017

(51) Classificação Internacional: A61L 15/22; A61K 9/06; A61K 47/32; A61K 47/34; A61L 15/60; A61L 26/00; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: US 62/022245 de 09/07/2014.

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO DE HIDROGEL, COBERTURA PARA FERIDAS, GEL, CREME OU LOÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO DE HIDROGEL

(73) Titular: LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS, INC., Pessoa Jurídica. Endereço: 9911 BRECKSVILLE ROAD, CLEVELAND, OHIO 44141-3247, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), Norte Americana

(72) Inventor: NANCY S. MARCHANT; JAMES R. BAXTER; PAUL M. BASONE.

(87) Publicação PCT: WO 2016/007692 de 14/01/2016

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 09/07/2015, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO DE HIDROGEL, COBERTURA PARA FERIDAS, GEL, CREME OU LOÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO DE HIDROGEL”

[001] A invenção se refere a uma composição de hidrogel formada de um poli (ácido acrílico) reticulado e um poliuretano termoplástico. Os hidrogéis da invenção podem ser empregados como um agente de gelificação e ligação, espessantes, estabilizantes, emulsificantes, auxiliares de dispersão e deposição e carreadores para melhorar a reologia, eficácia, deposição, psicossensoriedade, estética e distribuição de ingredientes química e fisiologicamente ativos em aplicação de cuidado pessoal, cuidado de saúde e farmacológica.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Hidrogéis são polímeros que incham em água. O termo “intumescimento” se refere à absorção de um líquido por um gel com um aumento no volume. Somente os líquidos que solvatam um gel podem causar intumescimento. O intumescimento de géis de hidrogel iônico é influenciado pelo pH e pela presença de eletrólitos. Microgéis têm um alto peso molecular, que geralmente não pode ser medido por métodos convencionais, em virtude de eles serem muito grandes e serem compostos de uma cadeia principal e reticulações do polímero. As reticulações podem ser usadas para aumentar o peso molecular de um polímero se a razão de reticulador para não reticulador for baixa e polimerização for confinada abaixo do ponto do gel. Entretanto, se a razão de monômero de reticulação para monômero de não reticulação for alta o suficiente, um gel é formado que, embora ainda sendo capaz de intumescer em um solvente, não verdadeiramente se dissolve.

[003] O comportamento da viscosidade de microgéis de polieletrólio reticulados foi entendido em termos de um modelo com base em esferas densamente empacotadas. Em baixas concentrações, nenhuma tensão de escoamento (onde tensão de escoamento é definida como a tensão aplicada

que deve ser excedida para produzir um fluxo de fluido estrutural) e pouca viscosidade é observada em virtude dos microgéis intumescidos não serem empacotados firmemente. Acima de alguma concentração de empacotamento mínima, as partículas são vistas como sendo partículas deformáveis densamente empacotadas e a viscosidade se desenvolve enormemente. Comportamento de escoamento e viscosidade somente começa quando a concentração é tal que as partículas ficam desnamente empacotadas.

[004] O comportamento de viscosidade da solução de poliuretano termoplástico é a de um polímero linear em uma configuração aleatória. A viscosidade depende tanto do peso molecular do polímero quanto da solvência dos meios de dissolução. Um polímero enrolado aleatoriamente linear terá uma viscosidade intrínseca em baixa concentração que se refere ao volume do polímero e ao peso molecular. Em maiores concentrações, o emaranhamento dos espirais aleatórios aumentarão a viscosidade aparente da solução. Soluções de polímeros lineares em uma configuração aleatória normalmente não apresentam comportamento de escoamento e não são capazes de suspender partículas.

[005] Na caracterização destes materiais usados como espessantes, emulsificantes e auxiliares de suspensão, a resposta destes materiais à tensão e escoamentos de fluxo simples pode ser usada para determinar suas funções materiais, tais como viscosidade e resposta à tensão.

[006] Modelos matemáticos foram desenvolvidos para descrever estas propriedades. Medições reológicas nos géis ou materiais espessados e suspensos definem a estrutura e propriedades do material e podem ser usadas para identificar mudanças e características de um melhor material em relação ao atualmente usado. Para os versados na técnica, a interpretação da resposta de uma dispersão polimérica ou gel a tensão e deformação é altamente indicativa do material.

[007] Atualmente existe uma necessidade de composições

poliméricas com alto ponto de escoamento, propriedades de tensão de escoamento, bem como alta response ao cisalhamento, bem como uma necessidade de melhores métodos de preparar estas composições de polímero. Também há necessidade de melhores composições poliméricas para uso como espessantes, emulsificantes, auxiliares de suspensão e excipientes farmacêuticos de liberação controlada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A tecnologia descrita provê uma composição de hidrogel que apresenta um forte perfil de viscosidade em baixo cisalhamento com características sensoriais agradáveis. O gel aqui descrito provê o espessamento associado com um polímero de poli (ácido acrílico) em combinação com boas propriedades mecânicas atribuídas a um poliuretano termoplástico (TPU).

[009] A invenção provê um hidrogel incluindo um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, um comonômero opcional e um poliuretano termoplástico (TPU) que inclui o produto de reação de

- i) um poli-isocianato e
- ii) um componente de poliol incluindo pelo menos um poliol de polietileno glicol no qual a composição apresenta alta tensão de escoamento em baixo cisalhamento.

[0010] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o polímero reticulado é um copolímero de carbômero, um homopolímero de carbômero, um interpolímero de carbômero ou um policarbófilo.

[0011] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o polímero de poli (ácido acrílico) é reticulado com um agente de reticulação de alil éter ou um divinil glicol.

[0012] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o agente de reticulação de alil éter inclui um ou mais de um alil

pentaeritritol, alil sacarose, trimetilolpropano dialil éter (TMPDE)

[0013] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o poliuretano termoplástico inclui o produto de reação de (i) pelo menos um di-isocianato alifático ou aromático; (ii) um componente de poliol compreendendo um poliol de polietileno glicol com um peso molecular médio numérico de pelo menos 1450 e (ii) opcionalmente, um componente extensor de cadeia.

[0014] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o di-isocianato alifático compreende H12MDI.

[0015] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o di-isocianato aromático compreende MDI, TDI ou XDI.

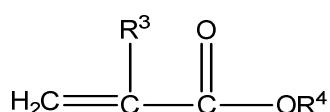
[0016] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o componente extensor de cadeia compreende um diol alifático.

[0017] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o componente de poliol compreende uma mistura de polietileno glicol com pesos moleculares médios em número (Mn) de pelo menos 300 e pelo menos 1.450.

[0018] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o componente de poliol compreende uma mistura de polietileno glicol com pesos moleculares médios em número (Mn) de pelo menos 1.450 e pelo menos 8.000.

[0019] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual o polímero reticulado é parcialmente neutralizado.

[0020] A invenção adicionalmente provê o hidrogel aqui descrito adicionalmente incluindo um comonômero incluindo um ou mais de pelo menos um éster de ácido acrílico da fórmula:



em que R^3 é hidrogênio, metila ou etila e R^4 é um grupo

alquila contendo 1 a 30 átomos de carbono, em uma quantidade de menos que 30 por cento em peso com base no peso do ácido ou anidrido carboxílico mais o éster de ácido acrílico.

[0021] A invenção adicionalmente provê o hidrogel descrito aqui no qual a razão do polímero reticulado para o poliuretano termoplástico é de cerca de 1:9 a cerca de 2:1.

[0022] A invenção adicionalmente provê o hidrogel no qual o poliuretano termoplástico hidrofílico forma cerca de 0,02 % em peso a 1,5 % em peso do peso total da composição.

[0023] A invenção adicionalmente provê o hidrogel no qual o polímero reticulado forma de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 1,0 % em peso do peso total da composição.

[0024] A invenção adicionalmente provê o hidrogel aqui descrito adicionalmente incluindo um composto farmacêutico, um composto biologicamente ativo, um material absorvente, um composto de cuidado pessoal, um ingrediente ativo, um auxiliar terapêutico ou combinações dos mesmos.

[0025] A invenção adicionalmente provê uma cobertura para ferida incluindo o hidrogel aqui descrito.

[0026] A invenção adicionalmente provê um gel, um creme ou uma loção incluindo o hidrogel aqui descrito.

[0027] A invenção adicionalmente provê um hidrogel incluindo um poliuretano termoplástico que é solúvel em água.

[0028] A invenção adicionalmente provê um hidrogel com uma viscosidade de 3.000 a 200.000 mPa*s.

[0029] A invenção adicionalmente provê um hidrogel com uma tensão de escoamento medida por Brookfield de 50 a 2.500 Pas.

[0030] A invenção adicionalmente provê um componente extensor de cadeia incluindo um ou mais de dietileno glicol ou um diol C₃-C₁₂ em uma

quantidade de 0,4 % em peso a 4,0 % em peso.

[0031] A invenção adicionalmente provê uma composição de hidrogel incluindo um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, um comonômero opcional e um poliuretano termoplástico (TPU) incluindo o produto de reação de um di-isocianato alifático e um componente de poliol incluindo de pelo menos um polietileno glicol com um peso molecular médio numérico (Mn) de pelo menos 1.450, no qual a composição apresenta alta tensão de escoamento em baixo cisalhamento.

[0032] A invenção adicionalmente provê um processo de preparar uma composição de hidrogel, o processo incluindo as etapas de: (I) reagir a) um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados; e b) um poliuretano termoplástico que inclui o produto de reação de i) um alifático ou aromático e ii) um componente de poliol compreendendo pelo menos um poliol de polietileno glicol, a composição de hidrogel resultante tem uma viscosidade de 3.000 a 200.000 mPa*s.

[0033] A invenção adicionalmente provê um processo de preparar um hidrogel no qual o di-isocianato compreende H12MDI, MDI, TDI, ou XDI.

[0034] A invenção adicionalmente provê uma composição de hidrogel que inclui a) um homopolímero de um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados; e b) um poliuretano termoplástico hidrofílico, a composição de hidrogel apresentando uma viscosidade de 3.000 a 200.000 mPa*s, uma resposta ao cisalhamento medida por microviscosidade de 130 mPa*s a cerca de 2.500 mPa*s.

[0035] A invenção adicionalmente provê uma composição de hidrogel na qual a composição apresenta uma tensão de escoamento medida por Brookfield de 50 a 2.500 Pas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS DOS DESENHOS

[0036] Figura 1 é uma ilustração gráfica dos perfis de viscosidade da composição de hidrogéis da invenção comparada com combinações de um poli (ácido acrílico) reticulado com poli(óxido de etileno) convencional em concentrações constantes de polímero com teor crescente de poli (ácido acrílico).

[0037] Figura 2 é uma ilustração gráfica dos perfis de viscosidade de hidrogéis de acordo com a invenção na concentração constante de polímero utilizando duas diferentes formulações de poli (ácido acrílico) reticulado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0038] Várias características e modalidades preferidas serão descritas a seguir a título de ilustração não limitante.

[0039] O hidrogel aqui descrito é preparado de uma solução contendo pelo menos dois polímeros, a saber, um polímero reticulado parcialmente neutralizado e um poliuretano termoplástico solúvel em água (TPU). Por “gel” entende-se que a viscosidade, em uma modalidade, será de 3.000 Cps a 200.000 mPa*s, e em uma outra modalidade, de 3.000 a 150.000 mPa*s, ou de 3.000 a 120.000 mPa*s, conforme testado pelo método de eixo giratório de Brookfield a 20 RPM.

[0040] O termo poli (ácido acrílico) ou polímero de ácido acrílico é usado para englobar uma variedade de polímeros com altas porcentagens de monômeros polimerizáveis neles com grupos de ácido carboxílico pendentes ou anidridos de poliácido carboxílico. Estes são descritos em mais detalhes nas patentes U.S. Nos. 2.798.053; 3.915.921; 4.267.103; 5.288.814; e 5.349.030 aqui incorporadas pela referência. O termo poli (ácido acrílico) é usado para incluir vários homopolímeros, copolímeros e interpolímeros, em que pelo menos 50 ou 75 por cento em mol das unidades de repetição têm grupos de ácido carboxílico pendentes ou anidridos de grupos de ácido dicarboxílico. Embora o ácido acrílico seja o monômero primário mais

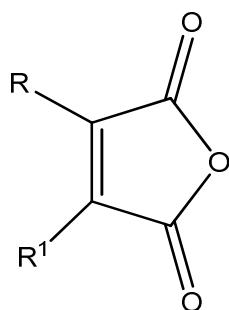
comum usado para formar poli (ácido acrílico), o termo não é limitado a ela, mas inclui geralmente todos os monômeros α - β insaturados com grupos pendentes carboxílicos ou anidridos de ácidos dicarboxílicos, conforme descrito na patente U.S. No. 5.349.030.

[0041] Os polímeros contendo carboxila são preparados de monômeros contendo pelo menos um grupo $>\text{C}=\text{C}<$ ativado e grupo carboxila. Tais polímeros são homopolímeros de um monômeros carboxílicos polimerizáveis, insaturados, tais como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, ácido itacônico, anidrido maleico e similares, e copolímeros de monômeros carboxílicos polimerizáveis com ésteres de acrilato, acrilamidas, olefinas, vinil ésteres, vinil éteres ou estirênicos. Os polímeros contendo carboxila têm pesos moleculares maiores que cerca de 500 a até vários milhões, normalmente maiores que cerca de 10.000 a 900.000 ou mais.

[0042] Copolímeros, por exemplo, incluem copolímeros de ácido acrílico com pequenas quantidades de reticuladores de polialquenil poliéter que são polímeros tipo gel que, especificamente na forma de seus sais, absorvem grandes quantidades de água ou solventes com subsequente aumento substancial no volume. Outros polímeros contendo carboxila usados são descritos na patente U.S. No. 3.940.351, se referem aos polímeros de ácido carboxílico insaturado e pelo menos um éster alquil acrílico ou metacrílico éster onde o grupo alquila contém 10 a 30 átomos de carbono, e patentes U.S. Nos. 5.034.486; 5.034.487; e 5.034.488; que se referem a copolímeros de anidrido maleico com vinil éteres. Outros tipos de tais copolímeros são descritos na patente U.S. No. 4.062.817 em que os polímeros descritos na patente U.S. No. 3.940.351 contêm adicionalmente um outro éster alquil acrílico ou metacrílico e os grupo alquilas contêm 1 a 8 átomos de carbono. Polímeros e copolímeros carboxílicos, tais como os de ácido acrílico e ácido metacrílico também podem ser reticulados com materiais polifuncionais como divinil benzeno, diésteres insaturados e similares,

conforme descrito nas patentes U.S. Nos. 2.340.110; 2.340.111; e 2.533.635. As descrições de todas estas patentes U.S. estão aqui incorporadas pela referência.

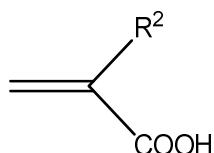
[0043] Os monômeros carboxílicos são os ácidos carboxílicos olefinicamente insaturados pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono olefínica ativa e pelo menos um grupo carboxila; isto é, um ácido ou função prontamente convertida a um ácido contendo uma ligação dupla olefínica que prontamente funciona na polimerização em virtude da sua presença na molécula de monômero, tanto na posição alfa-beta com relação a um grupo carboxila, --C=C--COOH; quanto como parte de um agrupamento de metileno terminal, CH₂=C<. Ácidos olefinicamente insaturados desta classe incluem materiais, tais como os ácidos acrílicos tipificados pelo ácido acrílico em si, ácido alfa-ciano acrílico, ácido beta metilacrílico (ácido crotônico), ácido alfa-fenil acrílico, ácido beta-acrilóxi propiônico, ácido cinâmico, ácido p-cloro cinâmico, 1-carbóxi-4-fenil butadieno-1,3, ácido itacônico, ácido citracônico, ácido mesacônico, ácido glutacônico, ácido aconítico, ácido maleico, ácido fumárico e tricarbóxi etileno. Da forma aqui usada, o termo “ácido carboxílico” inclui o poliácido carboxílicos e os anidridos ácidos, tal como anidrido maleico, em que o grupo anidrido é formado pela eliminação de uma molécula de água de dois grupos carboxilas localizados na mesma molécula de ácido carboxílico. Anidrido maleico e outros ácidos anidridos aqui usados têm a estrutura geral



em que R e R' são selecionados do grupo que consiste em grupos hidrogênio, halogênio e cianogênio (--C≡N) e grupos alquila, arila,

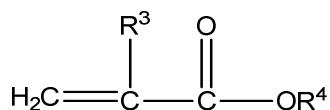
alcarila, aralquila e ciclo alquila, tais como metila, etila, propila, octila, decila, fenila, tolila, xilila, benzila, ciclo-hexila e similares.

[0044] Os monômeros carboxílicos preferidos são os ácidos acrílicos mono-plefínicos com a estrutura geral:



em que R^2 é um substituinte selecionado da classe que consiste em grupos hidrogênio, halogênio e o cianogênio ($-\text{C}\equiv\text{N}$), radicais alquila monovalentes, radicais arila monovalentes, radicais aralquila monovalentes, radicais alcaril monovalentes e radicais cicloalifáticos monovalentes. Desta classe, ácido acrílico e metacrílico são mais preferidos. Outros monômeros carboxílicos usados são ácido maleico e seu anidrido.

[0045] Os polímeros incluem tanto homopolímeros de ácido carboxílicos quanto anidridos dos mesmos, ou os ácidos carboxílicos definidos copolimerizados com um ou mais outros monômeros de vinilideno contendo pelo menos um grupo $>\text{C}=\text{CH}_2$ terminal. Os outros monômeros de vinilideno estão presentes em uma quantidade de menos que 30 por cento em peso com base no peso do ácido ou anidrido carboxílico mais o monômero(s) de vinilideno. Tais monômeros incluem, por exemplo, monômeros de éster de acrilato incluindo os monômeros de éster de ácido acrílico, tais como derivados de um ácido acrílico representado pela fórmula



em que R^4 é um grupo alquila com de 1 a 30 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 20 átomos de carbono e R^3 é hidrogênio, metila ou etila, presentes no copolímero na quantidade, por exemplo, de cerca de 1 a 40 por cento em peso ou mais. Acrilatos representativos incluem metil acrilato, etil acrilato, propil acrilato, isopropil acrilato, butil acrilato, isobutil acrilato, metil metacrilato, metil etacrilato, etil metacrilato, octil acrilato,

heptil acrilato, octil metacrilato, isopropil metacrilato, 2-etyl-hexil metacrilato, nonil acrilato, hexil acrilato, n-hexil metacrilato e similares. Ésteres acrílicos de alquila superiores são decil acrilato, isodecil metacrilato, lauril acrilato, estearil acrilato, be-henil acrilato e melissil acrilato. Misturas de dois ou três ou mais ésteres acrílicos de cadeia longa podem ser polimerizados com êxito com um dos monômeros carboxílicos. Outros comonômeros incluem olefinas, incluindo alfa olefinas, vinil éteres, vinil ésteres e misturas dos mesmos.

[0046] Os polímeros também podem ser reticulados com qualquer polieno, por exemplo, decadieno ou trivinil ciclo-hexano; acrilamidas, tal como metileno bis acrilamida; acrilatos polifuncionais, tal como trimetilol propano triacrilato; ou monômero de vinilideno polifuncional contendo pelo menos 2 grupos $\text{CH}_2 =\text{C}<$ terminais, incluindo, por exemplo, butadieno, isopreno, divinil benzeno, divinil naftaleno, alil acrilatos e similares. Monômeros de reticulação preferivelmente usados para uso no preparo dos copolímeros são polialquenil poliéteres com mais que um agrupamento alquenil éter por molécula. O mais usado possui grupos alquenila nos quais uma ligação dupla olefínica está presente anexado a um agrupamento de metileno terminal, $\text{CH}_2 =\text{C}<$. Eles são preparados pela eterificação de um álcool poli-hídrico contendo pelo menos 2 átomos de carbono e pelo menos 2 grupos hidroxila. Compostos desta classe podem ser produzidos reagindo um haleto de alquenila, tal como cloreto de alila ou brometo de alila, com uma solução aquosa fortemente alcalina de um ou mais álcoois poli-hídricos. O produto pode ser uma mistura complexa de poliéteres com vários números de grupos éter. Análise revela o número médio de agrupamentos de éter em cada molécula. A eficiência do agente de reticulação de poliéter aumenta com o número de grupos potencialmente polimerizáveis na molécula. Se for preferido usar poliéteres contendo uma média de dois ou mais agrupamentos de alquenil éter por molécula. Outros monômeros de reticulação incluem, por exemplo, dialil ésteres, dimetalil éteres, alil ou metalil acrilatos e acrilamidas,

tetra-alil estanho, tetravinil silano, polialquenil metanos, diacrilatos e dimetacrilatos, compostos de divinila, tais como divinil benzeno, divinil glicol, polialil fosfato, compostos de dialilóxi e ésteres de fofito e similares. Agentes típicos são alil pentaeritritol, alil sacarose, trimetilolpropano triacrilato, 1,6-hexanodiol diacrilato, trimetilolpropano dialil éter, pentaeritritol triacrilato, tetrametileno dimetacrilato, etileno diacrilato, etileno dimetacrilato, trietileno glicol dimetacrilato e similares. Alil pentaeritritol, trimetilolpropano dialiléter e alil sacarose fornecem excelentes polímeros. Quando o agente de reticulação está presente, as misturas poliméricas normalmente contêm até cerca de 5% ou menos em peso de monômero de reticulação com base no total de monômero de ácido carboxílico mais outros monômeros, se presentes, e mais preferivelmente cerca de 0,01 a 3.0 por cento em peso.

[0047] Outros monômeros de vinilideno também podem ser usados, incluindo as nitrilas acrílicas. As nitrilas α,β -olefinicamente insaturadas usadas são preferivelmente as nitrilas mono-olefinicamente insaturadas com de 3 a 10 átomos de carbono, tais como acrilonitrila, metacrilonitrila e similares. Mais preferidas são acrilonitrila e metacrilonitrila. As quantidades usadas são, por exemplo, para alguns polímeros de cerca de 1 a 30 por cento em peso dos monômeros totais copolimerizados. Amidas acrílicas contendo de 3 a 35 átomos de carbono incluindo amidas mono-olefinicamente insaturadas também podem ser usadas. Amidas representativas incluem acrilamida, metacrilamida, N-t-butil acrilamida, N-ciclo-hexil acrilamida, alquil amidas superiores, onde o grupo alquila no nitrogênio contém de 8 a 32 átomos de carbono, amidas acrílicas incluindo N-alquilol amidas de alfa, ácidos carboxílicos beta-olefinicamente insaturados incluindo os com de 4 a 10 átomos de carbono, tais como N-metilol acrilamida, N-propanol acrilamida, N-metilol metacrilamida, N-metilol maleimida, ésteres de ácido N-metilol maleâmico, N-metilol-p-vinil benzamida e similares. Materiais

ainda adicionalmente usados são alfa-olefinas contendo de 2 a 18 átomos de carbono, mais preferivelmente de 2 a 8 átomos de carbono; dienos contendo de 4 a 10 átomos de carbono; vinil ésteres e alil ésteres, tais como vinil acetato; vinil aromáticos, tais como estireno, metil estireno e cloroestireno; vinil e alil éteres e cetonas, tais como vinil metil éter e metil vinil cetona; cloroacrilatos; cianoalquil acrilatos, tais como α -cianometil acrilato e o α -, β - e γ - cianopropil acrilatos; alcoxiacrilatos, tais como metóxi etil acrilato; haloacrilatos acomos cloroetil acrilato; haletos de vinila e cloreto de vinila, cloreto de vinilideno e similares; divinilas, diacrilatos e outros monômeros polifuncionais, tais como divinil éter, dietileno glicol diacrilato, etileno glicol dimetacrilato, etileno-bisacrilamida, alipentaeritritol e similares; e bis (β -haloalquil) alquenil fosfonatos, tais como bis(β -cloroetil) vinil fosfonato e similares conforme conhecidos por versados na técnica. Copolímeros em que o monômero contendo carbóxi é um constituinte secundário e os outros monômeros de vinilideno presentes como componentes principais são prontamente preparados de acordo com o processo desta invenção.

[0048] O estabilizante estérico funciona para prover uma barreira estérica que repulsa partículas próximas. Uma exigência para o estabilizante estérico é que um segmento do dispersante (isto é, um hidrófobo) seja muito solúvel no solvente (a fase contínua em um processo de polimerização por dispersão não aquosa) e que um outro segmento (isto é, um hidrófilo) seja pelo menos fortemente aderido à partícula de polímero em crescimento. Assim, os estabilizantes estéricos da presente invenção têm um grupo hidrofílico e um grupo hidrofóbico. Os estabilizantes estéricos são copolímeros em bloco compreendendo um bloco solúvel e um bloco âncora com um peso molecular (isto é, comprimento da cadeia) normalmente bem acima de 1.000, mas um comprimento hidrófobo de mais que 50 Angstroms, calculado pela lei de Cosines. Estas dimensões são determinadas na configuração estendida usando valores da literatura para comprimentos e

ângulos ligados. Assim, os estabilizantes estéricos da presente invenção podem ser distinguidos dos tensoativos estéricos da técnica anterior que podem ser copolímeros em bloco, mas têm comprimentos hidrófobos de menos que 50 Angstroms. O estabilizante estérico da presente invenção tem qualquer um bloco linear ou uma configuração de pente e tem um hidrófobo de comprimento suficiente para prover uma barreira estérica suficiente.

[0049] Quando o estabilizante estérico é um estabilizante estérico copolimérico de bloco linear, ele é definido pela seguinte fórmula:



onde A é uma fração hidrofílica, com uma solubilidade em água a 25 °C de 1% ou maior, um peso molecular de cerca de 200 a cerca de 50.000 e selecionado para ser covalentemente ligado aos blocos B;

i. B é uma fração hidrofóbica, com um peso molecular de cerca de 300 a cerca de 60.000, uma solubilidade de menos que 1% em água a 25 °C, capaz de ser covalentemente ligado aos blocos A;

ii. e D são grupos terminadores que podem ser A ou B; podem ser os mesmos grupos ou diferentes e dependerão do processo de fabricação, uma vez que eles estão presentes para controlar o comprimento do polímero, adicionar outra funcionalidade, ou como um resultado do processo de fabricação;

w é 0 ou 1;

x é um número inteiro de 1 ou mais,

y é 0 ou 1, e

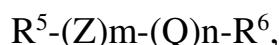
z é 0 ou 1.

[0050] Exemplos de grupos hidrofílicos são poli(óxido de etileno), poli(1,3-dioxolano), copolímeros de poli(óxido de etileno) ou poli(1,3-dioxolano), poli(cloreto de 2-metil-2-oxazolina), cloreto de poliglicidil trimetil amônio, poli(óxido de metileno) e similares, com poli(óxido de etileno) sendo preferido. Exemplos de grupos hidrofóbicos são poliésteres,

tais como os derivados de ácido 2-hidroxibutírico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido 4-hidroxibutírico, ácido 2-hidroxicaproico, ácido 10-hidroxidecanoico, ácido 12-hidroxidodecanoico, ácido 16-hidroxi-hexadecanoico, ácido 2-hidroxi-isobutírico, ácido 2-(4-hidroxifenóxi) propiônico, ácido 4-hidroxifenilpirúcivo, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido 2-hidroxivalérico, polilactonas, tais como caprolactona, butirolactona, polilactamas, tais como os derivados de caprolactama, poliuretanos, poli-isobutileno, onde o hidrófobo deveria prover uma barreira estérica maior que 50 Angstroms, preferivelmente maior que 75 Angstroms, com mais que 100 Angstroms também sendo preferido e similares, com ácidos poli-hidróxi graxo, tais como poli(ácido 12-hidroxiesteárico) sendo preferido. A barreira estérica é o comprimento do hidrófobo em sua condição completamente estendida. Tais estabilizantes estéricos são comercialmente disponíveis com o nome comercial Hypermer® da Croda.

[0051] Moléculas de estabilizante estérico compreendem tanto unidades hidrofílicas quanto hidrofóbicas. Unidades de polímero hidrofóbico ou blocos hidrofóbicos podem ser preparados por inúmero métodos bem conhecidos. Estes métodos incluem reações de condensação de hidróxi ácidos, condensação de polióis (preferivelmente dióis) com poli(ácidos carboxílicos) (preferivelmente diácidos). Outros métodos usados incluem polimerização de lactonas e lactamas e reações de polióis com poli-isocianatos. Blocos hidrofóbicos ou unidades de polímero podem reagir com unidades hidrofílicas por tais reações conhecidas por versados na técnica. Estas reações incluem reações de condensação e reações de acoplamento, por exemplo. Subsequente à preparação do estabilizante estérico, os estabilizantes podem adicionalmente reagir com agentes de modificação para melhorar sua utilidade. A patente U.S. No. 4.203.877 de Alan S. Baker preceitua o preparo de tais estabilizantes estéricos e o toda a descrição do mesmo está aqui incorporada pela referência.

[0052] Quando o estabilizante estérico é um estabilizante estérico de pente copolimérico aleatório, ele é definido pela seguinte fórmula:



onde R^5 e R^6 são grupos terminadores e podem ser os mesmos ou serão diferentes de Z e Q ,

Z é uma fração hidrofóbica com uma solubilidade de menos que 1% em água a 25 °C,

Q é uma fração hidrofílica, com uma solubilidade de mais que 1% em água a 25 °C,

m e n são números inteiros de 1 ou mais e são selecionados de maneira tal que o peso molecular do polímero seja de cerca de 100 a cerca de 250.000.

[0053] Exemplos da unidade ou fração de monômero hidrofóbico são dimetil siloxano, difenil siloxano, metilfenil siloxano, alquil acrilato, alquil metacrilato e similares, com dimetil siloxano sendo preferido.

[0054] Exemplos da unidade ou fração de monômero hidrofílica são metil-3-polietóxipropil siloxano- Ω -fosfato ou sulfato e os sais de metal alcalino ou amônio derivados deles; unidades derivadas de polietóxi (met) acrilato contendo de 1 a 40 mols de óxido de etileno; ácido acrílico; acrilamida; ácido metacrílico, anidrido maleico; dimetil amino etil (met)acrilato; ou seus sais com cloreto de metila ou sulfato de dimetila; dimetil amino propil(met)acrilamida e seus sais com cloreto de metila ou sulfato de dimetila e similares, com metil-3-polietóxipropil siloxano- Ω -fosfato sendo preferido.

[0055] Exemplos de agentes de terminação são mono-halo silanos, mercaptanos, haloalcanos, alquilas aromáticos, álcoois e similares, que produzirão grupos terminadores, tais como trialquil silila, alquila, aril alquila, alcoolato e similares, com os grupos terminadores preferidos sendo trimetil silila.

[0056] Tipos específicos de poli (ácido acrílico)s reticulados incluem Carbopol® 981NF; Carbopol® 980NF; Pemulen TR1; Pemulen TR2; e interpolímero de carbômero ETD-2020-NF; Ultrez 10NF, copolímeros de ácido acrílico e alquil acrilatos; copolímeros de ácido acrílico e alquil vinil éteres; e copolímeros de etileno e anidrido maleico. Um poli (ácido acrílico) aprovado para aplicações farmacêuticas são homopolímeros de carbômero, copolímeros de carbômero, interpolímeros de carbômero ou policarbófilo, conforme descrito nas monografias de compêndios de carbômero e policarbófilo nos U.S.

[0057] As composições TPU aqui descritas são preparadas usando a) um componente de poli-isocianato. O poli-isocianato e/ou componente de poli-isocianato inclui um ou mais poli-isocianatos. Em algumas modalidades, o componente de poli-isocianato inclui um ou mais di-isocianatos.

[0058] Em algumas modalidades, o poli-isocianato e/ou componente de poli-isocianato inclui um α , ω -alquíleno di-isocianato com de 5 a 20 átomos de carbono.

[0059] Poli-isocianatos adequados incluem di-isocianato aromáticos, di-isocianato alifáticos ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o componente de poli-isocianato inclui um ou mais di-isocianatos aromáticos. Em algumas modalidades, o componente de poli-isocianato é essencialmente livre de, ou mesmo completamente livre de, di-isocianato alifáticos. Em outras modalidades, o componente de poli-isocianato inclui um ou mais di-isocianato alifáticos. Em algumas modalidades, o componente de poli-isocianato é essencialmente livre de, ou ainda completamente livre de, di-isocianato aromáticos.

[0060] Exemplos de poli-isocianatos usados incluem di-isocianato aromáticos, tais como 4,4'-metilenobis(fenil isocianato) (MDI), m-xileno di-isocianato (XDI), fenileno-1,4-di-isocianato, naftaleno-1,5-di-isocianato e tolueno di-isocianato (TDI); bem como di-isocianato alifáticos, tais como

isoforona di-isocianato (IPDI), 1,4-ciclo-hexil di-isocianato (CHDI), decano-1,10-di-isocianato, lisina di-isocianato (LDI), 1,4-butano di-isocianato (BDI), hexano-1,6-di-isocianato (HDI), 3,3'-dimetil-4,4'-bifenileno di-isocianato (TODI), 1,5-naftaleno di-isocianato (NDI) e diciclo-hexilmetano-4,4'-di-isocianato (H12MDI). Misturas de dois ou mais poli-isocianatos podem ser usadas. Em algumas modalidades, o poli-isocianato é MDI e/ou H12MDI. Em algumas modalidades, o poli-isocianato inclui MDI. Em algumas modalidades, o poli-isocianato inclui H12MDI.

[0061] Em algumas modalidades, o poliuretano termoplástico é preparado com um componente de poli-isocianato que inclui H12MDI. Em algumas modalidades, o poliuretano termoplástico é preparado com um componente de poli-isocianato que consiste essencialmente em H12MDI. Em algumas modalidades, o poliuretano termoplástico é preparado com um componente de poli-isocianato que consiste em H12MDI.

[0062] Em algumas modalidades, o poliuretano termoplástico é preparado com um componente de poli-isocianato que inclui (ou consiste essencialmente em, ou ainda consiste em) H12MDI e pelo menos um de MDI, HDI, TDI, IPDI, LDI, BDI, PDI, CHDI, TODI e NDI.

[0063] Em algumas modalidades, o poli-isocianato usado para preparar TPU e/ou composições de TPU aqui descrito é pelo menos 50%, em uma base em peso, um ciclodi-isocianato alifático. Em algumas modalidades, o poli-isocianato inclui um α , ω -alquíleno di-isocianato com de 5 a 20 átomos de carbono.

[0064] Em algumas modalidades, o poli-isocianato usado para preparar TPU e/ou composições de TPU aqui descrito inclui hexametileno-1,6-di-isocianato, 1,12-dodecano di-isocianato, 2,2,4-trimetil-hexametileno di-isocianato, 2,4,4-trimetil-hexametileno di-isocianato, 2-metil-1,5-pentametileno di-isocianato, ou combinações dos mesmos.

O Componente de Poliol

[0065] As composições de TPU aqui descritas são preparadas usando b) um componente de poliol. Polióis incluem poliéter polióis.

[0066] Polióis adequados, que também podem ser descritos como intermediários terminados em hidroxila, quando presente, podem incluir um ou mais poliéteres terminados em hidroxila, blocos de poliéter/poliéster ou misturas dos mesmos.

[0067] Intermediários de poliéter terminados em hidroxila adequados incluem poliéter polióis derivados de um diol ou poliol com um total de 2 a 15 átomos de carbono, em algumas modalidades um alquil diol ou glicol que reage com um éter compreendendo um óxido de alquíleno com de 2 a 6 átomos de carbono, tipicamente óxido de etíleno ou óxido de propileno ou misturas dos mesmos. Por exemplo, poliéter funcional hidroxila pode ser produzido primeiramente reagindo propileno glicol com óxido de propileno seguido por subsequente reação com óxido de etíleno. Grupos hidroxila primários resultantes de óxido de etíleno são mais reativos que grupos hidroxila secundários e assim são preferidos. Poliéter polióis comerciais úteis incluem poli(etíleno glicol) compreendendo óxido de etíleno reagido com etíleno glicol, poli(propileno glicol) compreendendo óxido de propileno reagido com propileno glicol. Poliéter polióis adequados também incluem adutos de poliamida de um óxido de alquíleno e podem incluir, por exemplo, aduto de etilenodiamina compreendendo o produto de reação de etilenodiamina e óxido de propileno, aduto de dietilenotriamina compreendendo o produto de reação de dietilenotriamina com óxido de propileno e poliéter polióis tipo poliamida similares. Copoliéteres também podem ser utilizados nas composições descritas. Copoliéteres típicos incluem o produto de reação de THF e óxido de etíleno ou THF e óxido de propileno. Estes são disponíveis da BASF como PoliTHF® B, um copolímero bloco e PoliTHF® R, um copolímero aleatório. Os vários intermediários de poliéter geralmente têm um peso molecular médio numérico (Mn) determinado pelo

ensaio dos grupos funcionais terminais, que tem um peso molecular médio maior que cerca de 1.450, tais como de cerca de 1.450 a cerca de 8.000, ou de cerca de 1.450 a cerca de 5.500, ou de cerca de 1.450 a cerca de 3.000. Em uma modalidade, incluem um PEG com um Mn de 8.000. Em algumas modalidades, o intermediário de poliéter inclui uma combinação de dois ou mais poliéteres de diferentes pesos moleculares, tais como uma combinação de PEG de 300 Mn e 1.450 Mn ou uma combinação de PEG de 1.450 Mn e 8.000 Mn.

[0068] O componente de poliol, quando presente, pode incluir poli(etileno glicol), poli(óxido de trimetileno), poli(propileno glicol) limitado com óxido de etileno, poli(hexametileno carbonato) glicol, poli(pentametileno carbonato) glicol, poli(trimetileno carbonato) glicol, poliéster poliôis a base de ácido graxo dímero, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0069] Em algumas modalidades, o componente de poliol inclui um poliéter poliol. Em algumas modalidades, o componente de poliol é essencialmente livre de ou ainda completamente livre de poliéster poliôis.

[0070] Em algumas modalidades, o componente de poliol inclui óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno, óxido de estireno, poli(propileno glicol), poli(etileno glicol), copolímeros de poli(etileno glicol) e poli(propileno glicol), epicloroidrina e similares, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o componente de poliol inclui poli(etileno glicol).

[0071] O componente de poliol, em algumas modalidades, pode incluir um poliol de multiblocos. O poliol de multiblocos pode incluir combinações de poliéter com poliéster, por exemplo, poli(óxido de etileno) poliéter (PEO)–policaprolactona (PCL) ou (PCL-PEO-PCL) que dão bom controle sobre as propriedades de hidrofilicidade, degradação e mecânica. O uso de produtos de poliéter de multiblocos PEO-PPO (poliôxido de propileno -PEO mais bem conhecido como Pluronics® (um nome comercial registrado

da BASF Corporation) e bloco poliéster, tal como PCL-PEO-PPO-PEO-PCL também pode ser usado. Também é contemplado que blocos de éster e éter alternativos podem ser usados, por exemplo, poliéteres multiblocos em combinação com um bloco de poliéster.

O Componente Extensor de Cadeia Opcional

[0072] As composições de TPU aqui descritas adicionalmente podem incluir c) um componente extensor de cadeia. Extensores de cadeia incluem dióis, diaminas e combinação dos mesmos.

[0073] Extensores de cadeia adequados incluem compostos de polihidróxi relativamente pequenos, por exemplo, glicóis alifáticos inferiores ou de cadeia curta com de 2 a 20, ou 2 a 12, ou 2 a 10 átomos de carbono. Exemplos adequados incluem etileno glicol, dietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, 1,4-butanodiol (BDO), 1,6-hexanodiol (HDO), 1,3-butanodiol, 1,5-pantanodiol, neopentilglicol, 1,4-ciclo-hexanodimetanol (CHDM), 2,2-bis[4-(2-hidroxietóxi) fenil]propano (HEPP), hexametilenodiol, heptanodiol, nonanodiol, dodecanodiol, 3-metil-1,5-pantanodiol, etilenodiamina, butanodiamina, hexametilenodiamina e hidroxietil resorcinol (HER) e similares, bem como misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia inclui BDO, HDO, 3-metil-1,5-pantanodiol, ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia inclui BDO. Outros glicóis, tais como glicóis aromáticos poderiam ser usados, mas em algumas modalidades os TPUs aqui descritos são essencialmente livres de ou ainda completamente livres de tais materiais.

[0074] Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU é substancialmente livre de, ou ainda completamente livre de, 1,6-hexanodiol. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU inclui um extensor de cadeia cíclico. Exemplos adequados incluem CHDM, HEPP, HER e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU inclui um

extensor de cadeia cílico aromático, por exemplo HEPP, HER, ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU inclui um extensor de cadeia cílico alifático, por exemplo, CHDM. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU é substancialmente livre de, ou ainda completamente livre de extensores de cadeia aromáticos, por exemplo, extensores de cadeia cílicos aromáticos. Em algumas modalidades, o extensor de cadeia usado para preparar o TPU é substancialmente livre de, ou ainda completamente livre de polissiloxanos.

[0075] Em algumas modalidades, o componente extensor de cadeia inclui 1,4-butanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, 2,2,4-trimetil pentano-1,3-diol, 1,6-hexanodiol, 1,4-ciclo-hexano dimetilol, 1,3-propanodiol, 3-metil-1,5-pantanodio, dietileno glicol ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o componente extensor de cadeia inclui 1,4-butanodiol, 3-metil-1,5-pantanodiol ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o componente extensor de cadeia inclui 1,4-butanodiol. Quando presente, o componente extensor de cadeia pode ser utilizado em uma quantidade de 0,4 % em peso a cerca de 4,0 % em peso.

Componentes de TPU Adicionais

[0076] Em algumas modalidades, o TPU aqui descrito adicionalmente incluirá um agente de terminação de cadeia opcional. Agentes de terminação de cadeia são bem conhecidos e podem ser uma amina mono-hidroxila ou mono primária ou qualquer outro mono composto de função que reage com um di-isocianato para terminar a etapa de crescimento por polimerização na extremidade da cadeia de polímero. Estes podem ser os mesmos ou diferentes em qualquer extremidade do polímero. O agente de terminação de cadeia pode ter um peso molecular médio numérico que varia de 100 a 8.000, ligado ao polímero por meio de uma ligação de uretano ou ureia.

[0077] Exemplos de agentes de terminação de cadeia incluem

polióxidos de alquíleno terminados em mono amina- ou mono álcool, silicones, alquila, alquilésteres, polialquíleno ésteres e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, um grupo de terminação de cadeia que pode ser usado nos copolímeros de poliuretano de acordo com a presente invenção inclui poli(óxido de etíleno)s monofuncionais, poli(óxido de tetrametíleno)s monofuncionais, poli(óxido de propileno)s monofuncionais, siloxanos monofuncionais e misturas e/ou copolímeros dos mesmos. Dodecilaminas, álcoois alcoxilados, tais como cetereth-20, steareth 20 e similares. Em uma modalidade, a quantidade de agente de terminação de cadeia é de 0 % em peso - 2 % em peso com base no peso total do copolímero de poliuretano seco.

[0078] A composição aqui descrita é geralmente formada dispersando um polímero reticulado de poli (ácido acrílico) em água. A quantidade o polímero reticulado de poli (ácido acrílico) é, em uma modalidade, de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 2,5 partes em peso e em uma outra modalidade, de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 1,5 % em peso e em uma outra modalidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 1,0 % em peso para cada 100 partes em peso de água. O polímero de TPU hidrofílico é dissolvido, em uma modalidade, em mistura de água em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 2,5 % em peso e em uma outra modalidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 1,5 % em peso e em uma outra modalidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 1,0 % em peso para cada 100 partes em peso de água.

[0079] Foi descoberto que o grau de neutralização do polímero de poli (ácido acrílico) tem um impacto direto na preparação do polímero de poli (ácido acrílico) e TPU combinados, bem como as propriedades do hidrogel finais. Desta maneira, em uma modalidade, antes de combinar os dois polímeros, o polímero de poli (ácido acrílico) é parcialmente neutralizado de um pH inicial de cerca de 2,0 até cerca de 8,0 ou de cerca de 2,0 até cerca de

6,5 até cerca de 2,0 até cerca de 4,0. Em uma outra modalidade, o TPU e a base para neutralizar o polímero de poli (ácido acrílico) são combinados. O polímero de poli (ácido acrílico) é então disperso nele. Em uma modalidade, a quantidade de neutralizante usada é de 25% a 50% do valor teórico necessário para alcançar uma solução de polímero de pH 7. Em uma outra modalidade, a quantidade de neutralização é de 10% a 75% do teor de ácido do polímero. Ainda adicionalmente em uma modalidade, o pH da solução de polímero é de 4 a 8. Neutralização pode ser realizada com qualquer agente ou composto de neutralização conveniente, tais como hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, outros hidróxidos alcalinos, boratos, fosfatos, pirofosfatos ou polifosfatos; um aminoácido, tal como arginina; AMP-95 (2-Amino-2-Metil-1-Propanol) um produto da Angus Chemical, cocamina, oleamina, di-isopropanolamina, di-isopropilamina, dodecilamina, PEG-15 cocoamina, morfolina, tetraquis(hidroxipropil)etilenodiamina, triamilamina, trietanolamina, trietilamina, ou trometamina (2-Amino 2-Hidroximetil-1,3-propanodiol). Em algumas modalidades, agentes neutralizantes incluem NaOH, tetraquis(hidroxipropil)etilenodiamina, trietanolamina e trometamina.

[0080] O polímero de poli (ácido acrílico) e TPU hidrofílico são então combinados. Em uma modalidade, a razão, em peso, de polímero de poli (ácido acrílico) para TPU hidrofílico é de 1:9 a 2:1 e em uma outra modalidade de 1:3 a 1:1. Opcionalmente, água adicional ou outro solvente, tais como álcoois, políois, ou polialcóxidos pode ser adicionado. Tal água ou solvente adicional depende das quantidades finais desejadas e limitações físicas das formulações individuais.

[0081] Em algumas modalidades, os hidrogéis aqui descritos podem ser esterilizados. Esterilização é o processo de tratamento que livra os materiais de possíveis contaminantes, incluindo vida microbiana, bactérias, fungos e vírus. De maneira a limitar a transmissão destes contaminantes, a indústria médica requer certos níveis de esterilização. Vários métodos de

esterilização podem ser usados. Em uma modalidade, esterilização pode ser conduzida submerso o produto em gás óxido de etileno em uma câmara, então aerando-a. Em uma outra modalidade, o produto é colocado em uma câmara de esterilização que é evacuada e preenchida com vapor de peróxido de hidrogênio e então aerado. Esterilização que envolve energia de ionização que tem baixa penetração e usos de uma alta taxa de dose para eliminar os contaminantes podem ser usados. Um acelerador produz um feixe de elétrons que são focados no produto a ser esterilizado. Esterilização que usa uma fonte de isótopo, normalmente Cobalto-60, para produzir energia de ionização que flui através do produto também pode ser usada. Esta energia causa dano celular aos organismos, livrando o produto deles. Esterilização que utiliza ar quente, que conduz calor através do equipamento pode ser usada. Objetos são aquecidos a uma temperatura estável e mantidos por um certo tempo, dependendo do material. Esterilização por calor seco é muito efetiva, uma vez que pode atingir todas as superfícies de um produto .

[0082] O gel aqui descrito pode ser utilizado em várias formas, incluindo loções, pulverizadores, géis de pulverização, líquidos comprimidos, suspensões líquidas e similares.

[0083] A substância aplicada pode ser qualquer material conhecido, suposto ou que se acredita ter um efeito benéfico no substrato escolhido, tais como as substâncias listadas no parágrafo anterior. Embora ingredientes ativos solúveis em água sejam mais facilmente incorporados, o uso de carreadores não aquosos, emulsificantes, fases orgânicas dispersas (hidrocarboneto), etc. pode permitir a distribuição de compostos não polares (por exemplo, materiais de hidrocarboneto, tais como compostos alifáticos e aromáticos).

[0084] Uma classe de substâncias são os terapêuticos auxiliares que incluem, mas sem se limitar a, umectantes (ou coisas que ajudam o substrato (pele) a reter água); óleos (ou coisas que ajudam a pele a reter óleo); agentes

farmacêuticos; agentes antimicrobianos; agentes antibacterianos; fungicidas; agentes anti-inflamatórios/analgésicos (por exemplo, coisas que reduzem irritação); agentes de amolecimento; agentes de endurecimento; agentes que melhoram a elasticidade do substrato; agentes que promovem o crescimento celular ou reprodução celular; agentes que retardam o crescimento celular ou reprodução celular; estimulantes para as células ou nervos, anti-histaminas; anestésicos locais; e similares.

[0085] O hidrogel pode incluir um ou mais ingredientes ativos com uma ou mais das seguintes vantagens: dispensação prolongada, consistência na dosagem; melhor dispensação, controle de dosagem, eficiência e biodisponibilidade para: cicatrização da ferida, cicatrização de queimadura, redução da cicatriz, etc.; mudanças de cor na pele ou queratina (clareamento, escurecimento, coloração), aplicação de imagens decorativas, realce; melhora da penetração de um outro ingrediente ativo ou medicamento através da pele ou outro substrato; alteração da fragrância ou aroma do substrato, ou melhora da gordura, por exemplo, redução da celulite; aplicação de hormônio, esteroide ou feromônio, etc.

[0086] O ingrediente ativo pode ser de qualquer polaridade de baixa a alta, incluindo fragrâncias, colorações, pigmentos, unguedos, etc. Onde desejado, solubilidade em água pode ser melhorada pela adição de outros carreadores, aditivos, etc. Em muitas modalidades, uma mistura de dois ou mais ingrediente ativos que agem independentemente ou em conjunto um com o outro será usada. O ingrediente ativo pode ser qualquer dos seguintes: um umectante, um agente antienvelhecimento (que remove o efeito de envelhecimento ou repara efeitos de envelhecimento); um adstringente, um ácido (por exemplo, glicólico, cítrico e vitaminas); um estimulante da pele (por exemplo, mentol, cânfora e extrato de pimenta caiana); um agente de firmação; um agente de emagrecimento; um removedor de radical; solubilizantes, um anti-histamina (por exemplo, difenidramina ou maleato de

clorfeniramina); salicilato de metila; glicol salicilato; um aroma-terapêutico; um umectante; um emoliente; um fitoquímico (extrato natural, tais como herbal e botânico, por exemplo, bambu, óleo de árvore de chá, etc.), um antioxidante, um agente de branqueamento da pele (por exemplo, hidroquinona, peróxido e ácido kojico); um agente de autobronzeamento ou agente para adicionar cor à pele (por exemplo, di-hidróxi acetona); um agente de proteção da pele (por exemplo, umectantes, ceras, protetores solares (orgânico ou inorgânico)); um removedor de ponto (substrato pode ser pessias); queratina, retinol; vitaminas; complexos de vitamina; precursores de ingredientes ativos tais como precursores de retinol; ácido salicílico e derivados de ácido salicílico; peptídeo; peptídeo oligomérico e polimérico; uma enzima; um coenzima; proteínas e seus precursores; aminoácido (por exemplo, dímeros, aminoácido cíclico e alifático); glicosaminaoglicanas; sacarídeos; derivados de sacarídeos; polissacarídeos; sacarídeo oligoméricos; sacarídeos oligoméricos; carboidratos, ácidos graxos essenciais de triglicerídeos de ácido graxo; lipídeos; lecitina; fosfolipídeos; agentes de condicionamento; derivados de leite; carotenos; ciclodextrinas; tocoferóis; fitosteróis; agentes catiônicos; óleo (natural, tais como um animal e vegetal, sintético incluindo óleo de prímula, óleo de jojoba, óleo mineral, óleo de rícino, óleo de palma, óleo de coco, óleo de milho, silicones e forma derivatizada dos mesmos; gelatinas, amido natural, amidos modificados, celulósicos e celulósicos quimicamente modificados, alginato de sódio, acácia, amido de milho, cascina, gomas naturais e/ou gomas naturais modificadas; ceras (natural, tal como de planta, e sintética); compostos quaternizados; silicone e /ou derivados de silicone; hidrolisados de proteína ou proteínas derivadas; quitina; quitina desnaturada; quitosana; compostos derivados marinhos ou materiais de origem marinha (por exemplo, qualquer coisa do mar, incluindo coisas, tais como algas, corais, seafood, fator de umectação marinho, algas, plantas marinhas, fitoplâncton, algas e seus

extratos); proteína animal e/ou vegetal hidrolisada; adstringente (por exemplo, óxido de zinco, ácido tântico, alum, sulfato de alumínio, vitamina, dl- α -tocoferol); um agente umectante; um repelente de água; um antimicrobiano; um desodorante; um fungicida; um ácido de fruta; extratos/óleos de noz; uma fragrância; ácidos de flor; ceramidas; um flavonoide; materiais biologicamente derivados (biotecnologia); hialuronato de sódio; ácido hialurônico; etc.

[0087] Em uma modalidade, a clareza e/ou aparência dos hidrogéis da invenção pode ser ajustada. A clareza dos hidrogéis pode variar de substancialmente transparente, com pouca névoa visual, a aditivos de componente insolúveis, tais como precipitados, bolhas de ar, agentes perolizantes, são claramente visíveis a visualmente opacos. Os hidrogéis podem incorporar suspensão em longo prazo de partículas, gotículas de líquido insolúveis ou a estabilização de bolhas de ar no meio. Os materiais ou compostos que podem ser suspensos podem ser solúveis ou insolúveis. Em algumas modalidades, o hidrogel é opacificado deliberadamente incorporando materiais perolados nele para alcançar uma aparência tipo pérola atrativa, conhecida como perolado. Exemplos de tais outros compostos insolúveis incluem pigmentos, minerais, tais como bismuto, antimicrobianos, tais como partículas de prata ou zinco, corantes e similares.

[0088] Composições de múltiplas fases visualmente diferentes, onde uma fase é clara e uma outra fase é opaca também são previstos. Em uma modalidade da invenção, um padrão compreendendo fases que são visualmente diferentes umas das outras pode ser formado misturando componentes claros e opacos. A distinção visual entre cada fase pode ser na cor, textura, densidade e tipo de componente insolúvel ou agente de benefício contido nele. O padrão específico pode ser escolhido de uma ampla variedade de padrões.

Propriedades do Gel

[0089] A escolha do componente de TPU e a razão entre o polímero de poli (ácido acrílico) e o componente de TPU, bem como o grau de neutralização do polímero de poli (ácido acrílico), terá, cada um impacto nas propriedades físicas do hidrogel resultante. Estes parâmetros podem ser usados para selecionar a combinação das propriedades desejadas no hidrogel resultante. A título de exemplo, as propriedades físicas podem incluir um ou mais dos seguintes: viscosidade, tensão de escoamento, resposta do sal. Poucas das propriedades físicas mais importantes são adicionalmente comentadas a seguir.

[0090] Viscosidade pode ser determinada de acordo com viscosidade de Brookfield. Em algumas modalidades, a viscosidade do hidrogel será de cerca de 3.000 Cps a 200.000 mPa*s e em uma outra modalidade, de 3.000 a 150.000 mPa*s, ou de 3.000 a 120.000 mPa*s, conforme testado pelo método de eixo rotatório de Brookfield a 20 RPM.

[0091] Referindo-se à Figura 1, é ilustrado o efeito sinergético com relação à viscosidade obtida com o hidrogel inventivo do poli (ácido acrílico) reticulado e TPU comparado à falta de sinergia entre poli (ácido acrílico) reticulado e poli(óxido de etileno) (PEO) de alto peso molecular. Conforme pode ser visto, o hidrogel inventivo provê um maior perfil de viscosidade comparado com o poli (ácido acrílico) reticulado e poli(óxido de etileno) (PEO) de alto peso molecular.

[0092] Figura 2 adicionalmente ilustra a sinergia na Viscosidade Brookfield a 20 RPM no hidrogel inventivo contendo um poli (ácido acrílico) reticulado de maior viscosidade com poliuretano termoplástico (linha sólida) e um poli (ácido acrílico) reticulado de menor viscosidade com poliuretano termoplástico (linha pontilhada) a 1,0 % em peso de polímero total, com porcentagem crescente de poli (ácido acrílico) reticulado. Tanto poli (ácido acrílico) reticulado de alta viscosidade quanto de viscosidade apresentam maior viscosidade quando combinados com o poliuretano termoplástico.

[0093] Tensão de escoamento e resposta ao cisalhamento podem ser determinadas de acordo com microviscosidade por ajuste estimado para o modelo reológico ou reologia de Casson. Em algumas modalidades, a resposta ao cisalhamento do hidrogel será de cerca de 130 mPa*s a cerca de 1.000 mPa*s e em uma outra modalidade de cerca de 215 mPa*s a cerca de 1.000 mPa*s.

[0094] Tensão de escoamento e resposta ao cisalhamento também podem ser determinadas por meio do método Brookfield, apresentado posteriormente nos Exemplos.

[0095] Resposta ao sal pode ser determinada de acordo com viscosidade de Brookfield medida a 1 % em peso da composição de hidrogel e 1 % em peso de cloreto de sódio a 20 RPM. Em algumas modalidades, a resposta ao sal do hidrogel será de cerca de 325 mPa*s a cerca de 50.000 mPa*s.

[0096] Comportamento de pseudoplasticidade de um fluido de lei de potência pode ser determinado utilizando viscosidade Brookfield em diferentes velocidades. Viscosidade é disposta em gráfico contra velocidade do eixo para mostrar as relações da forma:

$$y = ax^k,$$

com o termo potência k correspondendo à inclinação, que representa a pseudoplasticidade da amostra medida por viscosidade Brookfield e pode ser referida como o índice do comportamento do fluxo (um número sem dimensão). Onde k é menos que um, a lei de potência prevê que a viscosidade efetiva diminuiria com o aumento da taxa de cisalhamento.

Aplicação Industrial

[0097] Algumas modalidades da invenção se referem ao uso dos hidrogéis como ingredientes de polímero multifuncionais em aplicações do produto de cuidado pessoal, cuidados de saúde, residência, institucional e industrial e similares. Os hidrogéis podem ser empregados como

emulsificantes, auxiliares de aspersão e carreadores para melhorar a eficácia, deposição e distribuição dos ingredientes química e fisiologicamente ativos e materiais cosméticos e como um veículo para melhorar as propriedades psicossensoriais e estéticas de uma formulação na qual eles são incluídos. O termo “produtos de cuidado pessoal” da forma aqui usada inclui, sem limitação, cosméticos, artigos de higiene, cosmecêuticos, auxiliares de beleza, produtos de higiene pessoal e limpeza que são aplicados na pele, cabelo, couro cabeludo e unhas de humanos e animais. O termo “produtos de cuidado de saúde” da forma aqui usada inclui, sem limitação, farmacêuticos, farmacosméticos, produtos de cuidado oral (boca, dentes), produtos de cuidado dos olhos, produtos de cuidado dos ouvidos e produtos e aparelhos de venda livre, tais como adesivos, emplastros, curativos e similares. O termo também inclui dispositivos médicos que são externamente aplicados ao corpo ou nele de humanos e animais para aliviar uma condição relacionada à saúde ou médica. O termo “corpo” inclui as áreas queratinosas (cabelo, unhas) e não queratinosas da pele de todo o corpo (face, tronco, membros, mãos e pés), os tecidos da aberturas corporais e os olhos. O termo “pele” inclui o couro cabeludo e membranas mucosas.

[0098] Os hidrogéis da invenção são adequados para produtos de cuidado pessoal (cosméticos, artigos de higiene, cosmecêuticos) e de cuidado de saúde tópica, incluindo, sem limitação, produtos de cuidado da pele (facial, corpo, mãos, couro cabeludo e pés), tais como cremes, loções e produtos de limpeza, produtos antiacne, produtos antienvelhecimento (esfoliante, queratolítico, antcelulite, antirrugas e similares), protetores da pele (produtos de cuidado solar, tais como protetores solares, bloqueadores solares, cremes de barreira, óleos, silicones e similares), produtos de coloração da pele (branqueadores, clareadores, aceleradores de bronzeamento sem sol e similares), produtos de banho e chuveiro (produtos de limpeza corporal, lavagem corporal, gel de banho, sabonete líquido, óleo de banho líquido

condicionador, espumas de banho e similares).

[0099] Auxiliares de saúde tópicos e de beleza podem incluir os hidrogéis da invenção como auxiliares de aspersão e formadores de película incluem, sem se limitar a eles, pulverizadores de proteção da pele, creme, loção, géis, tais como repelentes de inseto, alívio da coceira, antissépticos, desinfetantes, bloqueadores solares, protetores solares, loções e leites de contração e tonificação da pele, composições de remoção de verruga e similares.

[00100] Os hidrogéis da invenção podem encontrar uso como agentes de suspensão para particulados, tornando-os adequados para produtos dérmicos contendo particulados, microabrasivos e abrasivos, tais como géis de banho, máscaras e limpadores da pele contendo agentes de esfoliação. Particulados típicos incluem, mas sem se limitar a, grânulos de casca, semente e pedra, tais como amêndoas, damasco (semente, caroço, casca), abacate, coco, espiga de milho, oliva, pêssego, semente de rosa mosqueta, casca de noz e similares, silicato de alumínio, jojoba (cera, semente em grão), pó de concha de ostra, semente de onagra, feijões adzuki triturados e similares, polietileno (grânulos, esferas), polietileno (e) grânulos de hidroxicelulose, celulose microcristalina, poliestireno, poliestireno (e) grânulos de talco, pedra pomes triturada, lufa triturada, alga marinha triturada, arroz, farelo de aveia, sílica (hidratada, coloidal e similares), casca de ovo triturada, semente de papoula azul triturada, tais como cloreto de sódio, sal do mar Morto e similares e misturas dos mesmos.

[00101] Os hidrogéis da invenção são usados como espessantes e formadores de película em uma variedade de composições dermatológicas, cosméticas empregadas para tipicamente aliviar condições da pele causadas por envelhecimento, secagem, fotodano, acne e similares, contendo condicionadores, umectantes, antioxidantes, esfoliantes, agentes queratolíticos, vitaminas e similares. Os hidrogéis da invenção podem ser

empregados como um espessante para loções e cremes de tratamento da pele ativos contendo como tais ingredientes sativos, agentes anti-envelhecimento ácidos, agentes anticelulite e anti-acne, tais como alfa-hidróxi ácido (AHA), beta-hidróxi ácido (BHA), alfa aminoácido, alfa-ceto ácidos (AKAs) e misturas dos mesmos. Em tais cosmecêuticos, AHAs podem incluir, mas sem se limitar a, ácido láctico, ácido glicólico, ácidos de fruta, tais como ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, extratos de compostos naturais contendo AHA, tais como extrato de maçã, extrato de damasco e similares, extrato de mel, ácido 2-hidroxioctanoico, ácido glicérico (ácido di-hidróxipropionico), ácido tartrônico (ácido hidroxipropanodioico), ácido glucônico, ácido mandélico, ácido benzílico, ácido azelaico, ácido acético, ácido alfa-lopioco, ácido salicílico, sais de AHA e derivados, tais como glicolato de arginina, lactato de amônio, lactato de sódio, ácido alfa-hidroxibutírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisocaproico, ácido alfa-hidroxiisovalérico, ácido atroláctico e similares. BHAs podem incluir, mas sem se limitar a, ácido 3-hidroxipropanoico, ácido beta-hidroxibutírico, ácido beta-fenil láctico, ácido beta-fenilpirúvico e similares. Alfa-aminoácidos incluem, mas sem se limitar a, alfa-aminoácidos dicarboxílicos, tais como ácido aspártico, ácido glutâmico e misturas dos mesmos, algumas vezes empregados em combinação com ácidos de fruta. AKAs incluem ácido pirúvico. Em algumas composições anti-envelhecimento, o agente ativo ácido pode ser ácido retinoico, um ácido halocarboxílico, tais como ácido tricloroacético, um antioxidante ácido, tais como ácido ascórbico (vitamina C), um ácido mineral, ácido fítico, ácido lisofosfatídico e similares. Alguns agentes anti-acne, por exemplo, podem incluir ácido salicílico, derivados de ácido salicílico, tais como ácido 5-octanoilsalicílico, ácido retinoico e seus derivados.

[00102] Outros produtos de cuidado de saúde nos quais os hidrogéis da invenção podem encontrar uso são produtos médicos, tais como farmacêuticos

e dispositivos tópicos e não tópicos. Na formulação dos farmacêuticos, um hidrogel da invenção pode ser usado como um espessante e/ou lubrificante em produtos, tais como aglutinantes, revestimentos, agentes de liberação controlada, cremes, pomadas, géis, pastas, ungamentos, cápsulas de gel, fluidos purgantes (enemas, eméticos, colônicos e similares), supositórios, espuma antifúngicas, produtos para os olhos (produtos oftálmicos, tais como colírios, lágrimas artificiais, gotas de dispensação de medicamento para glaucoma, limpadores de lentes de contato e similares), produtos para o ouvido (amaciantes de cera, removedores de cera, gotas de dispensação de medicamento para otite e similares), produtos nasais (gotas, ungamentos, pulverizadores e similares), géis de cuidado de ferida (bandagens líquidas, cobertura para feridas, cremes antibióticos, ungamentos e similares) e de queimadura, sem limitação a eles.

[00103] A quantidade de cada componente químico descrito está apresentada exclusiva de qualquer solvente, que pode estar costumeiramente presente no material comercial, isto é, em uma base química ativa, a menos que de outra forma indicado. A menos que de outra forma indicado, a menos que de outra forma indicado, cada composição química ou referida aqui deveria ser interpretada como sendo um material de grau comercial que pode conter os isômeros, subprodutos, derivados e outros tais materiais que são normalmente entendidos como presente no grau comercial.

[00104] Se sabe que alguns dos materiais descritos anteriormente podem interagir na formulação final, de maneira tal que os componentes da formulação final possam ser diferentes dos que são inicialmente adicionados. Por exemplo, íons de metal (por exemplo, de um detergente) podem migrar para outros sítios ácidos ou aniónicos de outras moléculas. Os produtos formados deles, incluindo os produtos formados mediante o emprego da composição da presente invenção em seu uso pretendido, podem não ser suscetíveis de fácil descrição. Entretanto, todas tais modificações e produtos

de reação devem ser incluídos no escopo da presente invenção; a presente invenção engloba a composição preparada misturando os componentes descritos anteriormente.

EXEMPLOS

[00105] A invenção será adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos, que apresentam modalidades particularmente vantajosas. Embora os exemplos sejam providos para ilustrar a presente invenção, eles não são destinados a limitá-la. A menos que de outra forma especificado, porcentagens em peso (% me peso) são dadas em % em peso com base na composição total.

Métodos de Teste

[00106] Método do eixo rotatório de Brookfield (a maioria das medições de viscosidade aqui reportadas são conduzidas pelo método Brookfield, a menos que especificamente descrito como pelo método do reômetro Physica Rheolab MC100): As medições da viscosidade são calculadas em centapoise (cPs ou mPas), empregando um viscosímetro de eixo giratório de Brookfield, Modelo RVT (Brookfield Engineering Laboratories, Inc.), a cerca de 20 revoluções por minuto (rpm), a temperatura ambiente de cerca de 20 a 25°C (posteriormente referido como viscosidade). Tamanhos dos eixos são selecionados de acordo com as recomendações de operação padrão do fabricante. Geralmente, tamanhos dos eixos são selecionados como se segue:

Tamanho do eixo No.	Viscosidade Faixa (Cps)
1	1 – 50
2	500 - 1.000
3	1.000 – 5.000
4	5.000 – 10.000
5	10.000 – 20.000
6	20.000 – 50.000
7	>50.000

[00107] As recomendações de tamanho do eixo são para propósitos ilustrativos somente. Um versado na técnica selecionará um tamanho do eixo

apropriado para o sistema ser medido. O método de determinação do valor de escoamento Brookfield (tensão) reportado no documento Lubrizol TDS-244 – Measurement and Understanding of Yield Value. Um viscosímetro Brookfield RVT é usado para medir o torque necessário para girar uma pá através de uma amostra líquida em velocidades de 0,5 a 100 rpm. Multiplicando a leitura do torque pela constante apropriada para o eixo e velocidade dá a viscosidade aparente. Velocidade do eixo corresponde à taxa de cisalhamento. Valor de escoamento é uma extração dos valores medidos para uma taxa de cisalhamento de zero. Valor de escoamento Brookfield (BYV) pode ser calculado pelo seguinte, se as velocidades do eixo de 0,5 e 1 rpm forem usadas:

$$\text{BYV, dyn/cm}^2 = \frac{(\eta\alpha_1 - \eta\alpha_2)}{100} \quad \text{ou} \quad \text{BYV, Pa} = \frac{(\eta\alpha_1 - \eta\alpha_2)}{1000}$$

Medições Reológicas

[00108] Um reômetro Physica Rheolab MC100 ajustado para fluxo torsional foi usado para as seguintes medições. A temperatura da medição foi 25 C e a folga foi ajustada a 0,050 mm em um cone de 75mm com um ângulo 1. Uma rampa linear de 0-50 segundos⁻¹ em 300 segundos foi usada para o dianteiro e uma diminuição linear de 50-0 segundos⁻¹ em 300 segundos foi usada. A taxa de cisalhamento foi controlada e a tensão de cisalhamento calculada a partir do torque. Uma mucilagem conhecida de polímero preparada como no exemplo é centrifugada para remover quaisquer bolhas. Mucilagem da amostra é carregada na placa da base e excesso é removido. O programa de curva de fluxo é iniciado e dados coletados mediante níveis crescentes de cisalhamento estável. A seguinte informação é gerada com as duas últimas propriedades obtidas do modelo de Casson:

Viscosidade é uma função da taxa de cisalhamento

$$\eta(\gamma) \quad \eta \sigma / \gamma = \text{tensão de cisalhamento/taxa de cisalhamento.}$$

Índice tixotrópico: a área entre a curva da rampa dianteira e a curva da rampa de retorno de acordo com a seguinte equação:

$$Y^{1/p} = a + b X^{1/p}$$

onde Y é tensão de cisalhamento, X é taxa de cisalhamento e p é igual a 2;

Tensão de escoamento ρ (valor de escoamento, ponto de escoamento) é a interseção Y (a); e

Viscosidade limitante em altas taxas de cisalhamento (microviscosidade, $\eta \propto b$) é a inclinação.

Materiais

[00109] Os materiais são geralmente comercialmente disponíveis das casas de abastecimento químico conhecidas por versados na técnica ou dos fornecedores indicados a seguir.

Carbopol® 980NF	Homopolímero de carbômero Tipo C disponível da The Lubrizol Corporation
Carbopol® 981 NF	Homopolímero de carbômero Tipo A disponível da The Lubrizol Corporation
Carbopol® Ultrez-10 NF	Interpolímero de carbômero Tipo A disponível da The Lubrizol Corporation
Carbopol® ETD 2020	Interpolímero de carbômero Tipo B disponível da The Lubrizol Corporation
Euxil-PE9010	conservante líquido a base de fenoxietanol e etilhexilglicerina disponível da Schülke, Inc.
Noveon® Policarbófilo	Policarbófilo disponível da Lubrizol Corporation AA-1 USP
PoliOx WSR-301	poli(óxido de etileno) disponível da Colorcon com peso molecular de 1×10^5 a 7×10^6
TPU1	poliéster poliuretano alifático termoplástico disponível da The Lubrizol Corporation
TPU2	poliéster poliuretano alifático termoplástico disponível da The Lubrizol Corporation

TPU3 poliéter poliuretano alifático termoplástico disponível da The Lubrizol Corporation

Preparação de Lote Mestre de Carbopol 980 NF (0,5 % em peso)

[00110] 497 gramas de água DI são colocados em um bêquer de 800 mL e agitados com um misturador Lightnin a 1.000 rpm com um propulsor marinho de 3 pás. 0,5 grama de Euxil-PE é adicionado à água e misturado. 2,5 gramas de Carbopol 980 NF são introduzidos através de uma peneira malha 20 com agitação e misturados por 20 minutos até que completamente hidratado. O pH é registrado e 18 % em peso de NaOH em água são adicionados até que um pH final de 6,5 +/- 0,2 seja alcançado. O pH e viscosidade Brookfield usando um viscosímetro Brookfield RVT-DV a 20 rpm.s.

Preparação de Lotes Mestres de Carbopol® 980 NF, 981NF e ETD 2020NF

[00111] Lotes Mestres de Carbopol 980NF, Carbopol 981NF e ETD 2020NF na % em peso designada, conforme apresentado na Tabela 1 são preparados da mesma maneira descrita no Exemplo 1. Dados para cada um dos lotes estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Concentração, pH e viscosidade Brookfield de géis da linha de base reticulados de poli (ácido acrílico) antes e depois da neutralização.

Descrição da amostra	Amostra#	% em peso Total Polímero	pH dispersão	viscosidade Brookfield de dispersão	pH neutralizado	Brookfield neutralizada (20 RPM) mPas	Tensão de escoamento Brookfield (Pa)
Carbopol 980NF	Linha de base-1A	0,5	3,07	58	6,79	49,000	152
	Linha de base-2A	1	2,9	1134	6,6	72,000	300
	Linha de base-3A	1,5	2,76	2985	6,64	81,000	440
Carbopol 981 NF	Linha de base-1B	0,5	3,07	58	6,7	7,120	49

Descrição da amostra	Amostra#	% em peso Total Polímero	pH dispersão	viscosidade Brookfield de dispersão	pH neutralizado	Brookfield neutralizada (20 RPM) mPas	Tensão de escoamento de Brookfield (Pa)
	Linha de base-2B	1	2,9	1134	6,62	10,960	73
	Linha de base-3B	1,5	2,76	2985	6,78	14,300	100
ETD2020 NF							
	Linha de base-1C	0,5			6,78	23,750	184
	Linha de base-2C	1			6,75	48,200	356
	Linha de base-3C	1,5			6,84	80,000	560

Preparação de Lote Mestre de TPU1

[00112] 885,6 gramas de água DI são colocados em uma jarra de 1 L com uma tampa e agitados com um agitador magnético. 0,9 grama de Euxil-PE é adicionado à água e misturado. 13,5 gramas de TPU1 são adicionados à água e misturados até que uma solução uniforme seja alcançada. O pH e viscosidade Brookfield a 20 rpm é medido.

[00113] Lotes mestres de TPU1 na % em peso designada, conforme apresentado na tabela 2 são preparados da mesma maneira descrita no exemplo 2.

Tabela 2: Concentração, pH e Viscosidade Brookfield de géis de linha de base TPU

Descrição da amostra	Amostra #	% em peso	pH	viscosidade Brookfield mPas	Tensão de escoamento de Brookfield neutralizado Pa
TPU1		% em peso	pH	20 RPM	
	Linha de base-4	0,5	6,12	11	0
	Linha de base-5	1	6,29	138	0
	Linha de base-6	1,5	6,36	2,125	0

Preparação de PoliOx

[00114] 885,6 gramas de água DI são colocados em uma jarra de 1 L com uma tampa e agitados com um agitador magnético. 0,9 grama de Euxil-PE é adicionado à água e misturado. 13,5 gramas de Sentry PoliOx WSR 301

são adicionados à água e misturados até que uma solução uniforme seja alcançada. O pH e viscosidade Brookfield a 20 rpm são medidos.

[00115] Lotes mestres de PoliOx WSR 301 na % em peso designada são preparados da mesma maneira anterior. Dados estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 Concentração, pH e Viscosidade Brookfield de Géis da Linha de Base de Poli(óxido de etileno) PoliOx (PEO)

Descrição da amostra	Amostra #	% em peso	pH	viscosidade Brookfield mPas	Tensão de escoamento Brookfield Pa
Poliox WSR-301				20 RPM	
	Linha de base-7	0,5	9,17	118	0
	Linha de base-8	1	9	922	1
	Linha de base-9	1,5	9,09	3.250	5

[00116] Cada uma das amostras nas Tabelas 1-3 indica a viscosidade das soluções 100% nas mesmas concentrações. Tanto TPU1 (Amostras # Linha de base 4-6) quanto PEO Poliox (Amostras # Linha de base 7-9) têm baixas viscosidades a 0,5 % em peso e 1 % em peso e não começam a desenvolver nenhuma viscosidade significativa até acima de 1,5 % em peso. Em comparação, as amostras de Carbopol (Linhas de base # 1-3) desenvolvem viscosidade em concentrações baixas de 0,5 % em peso e 1 % em peso.

Preparação de Combinações de Carbopol 980NF e TPU1

[00117] O lote mestre 980-1 (100 gramas) e lote mestre TPU1 (100 gramas) e 200 gramas de água DI são combinados em um bêquer de 800 mL até que uniforme. O pH e viscosidade Brookfield a 20 rpm são medidos.

[00118] Adicionalmente, combinações de Carbopol 980NF e TPU1 na % em peso designada são preparadas da mesma maneira anterior. Dados para a concentração dos géis da linha de base e água para preparar a combinação final estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Concentração de C-980 e TPU1 e água para preparar as combinações inventivas

Amostra #	% em peso de Polímero Total	% em peso de 980	% em peso de TPU1	Linha de base-1A (g)	Linha de base 4 (g)	DI H2O (g)
Inventivo 1	0,25	0,125	0,125	100	100	200
Inventivo 2	0,50	0,25	0,25	200	200	
Inventivo 3	0,50	0,125	0,38	100	300	
Inventivo 4	0,25	0,06	0,19	50	150	200
				Linha de base 3A (g)	Linha de base 6 (g)	
Inventivo 5	1,50	0,38	1,12	167	500	

Combinação de Carbopol 980-1 e PoliOx WSR 301

[00119] O Lote mestre 980-1 (100 gramas) e lote mestre PoliOx-1 (100 gramas) e 200 gramas de água DI são combinados em um bêquer de 800 mL até que uniforme. O pH e viscosidade Brookfield a 20 rpm são medidos.

[00120] Combinações de Carbopol 980 e PoliOx WSR 301 na % em peso designada são preparadas da mesma maneira anterior. Dados para a concentração dos géis da linha de base e água para preparar as combinações comparativas são apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Concentração de C-980 e PEO PoliOx e água para preparar o combinações comparativas

Amostra #	% em peso Total Polímero	% em peso 980	% em peso PoliOx	Linha de base 1A (g)	Linha de base 7 (g)	H2O DI (g)
Comparativo 1	0,25	0,125	0,125	100	100	200
Comparativo 2	0,50	0,25	0,25	200	200	
Comparativo 3	0,50	0,125	0,38	100	300	
Comparativo 4	0,25	0,06	0,19	50	150	200
				Linha de base 3A	Linha de base 6 (g)	
Comparativo 5	1,50	0,38	1,12	167	500	

[00121] Composição de hidrogéis da invenção usando os mesmos géis da linha de base de Carbopol 981 e ETD 2020 são combinados com géis da linha de base de TPU1 de uma maneira similar.

Tabela 6: Dados de concentração e viscosidade Brookfield para os géis da linha de base, inventivos e comparativos

	% em peso de polímero total	Carbopol	PoliOx	TPU1	viscosidade Brookfield (20rpm) mPa·s	Valor de escoamento Brookfield Pas	Resposta ao cisalhamento Brookfield

Linha de base 1A	0,5	0,5			49,000	152	-0,598
Linha de base 2A	1	1			72,000	300	-0,684
Linha de base 3A	1,5	1,5			81,000	440	-0,759
Linha de base 4	0,5			0,5	11	0	
Linha de base 5	1			1	138	0	0,0073
Linha de base 6	1,5			1,5	2,125	0,01	0,0183
Linha de base 7	0,5		0,5		118	0,02	-0,209
Linha de base 8	1		1		922	0,96	-0,41
Linha de base 9	1,5		1,5		3,250	5,4	-0,518
Inventivo 1	0,25	0,125		0,125	50,800	506	-0,848
Inventivo 2	0,5	0,25		0,25	98,000	970	-0,875
Inventivo 3	0,5	0,125		0,38	96,000	920	-0,874
Inventivo 4	0,25	0,06		0,19	22,250	145	-0,757
Inventivo 5	1,5	0,38		1,12	194,000	2,400	-0,853
Comparativo 1	0,25	0,125	0,125		34,000	104	-0,708
Comparativo 2	0,5	0,25	0,25		46,000	188	-0,76
Comparativo 3	0,5	0,125	0,38		32,000	136	-0,767
Comparativo 4	0,25	0,06	0,19		13,660	86	-0,758
Comparativo 5	1,5	0,38	1,12		40,000	308	-0,829

[00122] Conforme pode se ver na Tabela 6, a viscosidade Brookfield a 20 RPM ilustra o aumento na viscosidade, indicando uma sinergia entre Carbopol de alta viscosidade 980 e TPU1, comparado à combinação Carbopol 980 e PoliOx. Isto é adicionalmente ilustrado na Figura 1, que mostra o aumento na viscosidade para a combinação inventiva sobre os géis da linha de base e a combinação comparativa na mesma concentração de polímero total.

[00123] Tabela 6 também ilustra o valor de escoamento em Pas, medido por Brookfield para os polímeros da linha de base 4 a 9, indicando que estas soluções de polímero têm pouca a nenhuma capacidade de suspender e os polímeros inventivos 1-5 apresentam maior valor de escoamento que o comparativo e linha de base nas mesmas concentrações de polímero.

[00124] A resposta ao cisalhamento medida por Brookfield, que também é referida como o índice do comportamento do fluxo, é mostrada na

Tabela 6. Para a linha de base 4, 5 e 6 o número é muito pequeno, indicando que há muito pouca inclinação para a linha. A linha de base 7, 8, 9 de poli(óxido de etileno) também é pseudoplasticidade, que é bem conhecida. É mostrado no polímero inventivo que a resposta ao cisalhamento, conforme medido por Brookfield, é maior para os polímeros inventivos que os polímeros comparativos, que são uma combinação de dois polímeros de pseudoplasticidade.

Tabela 7: Dados de concentração e viscosidade Brookfield para géis de linha de base Carbopol 980, inventivos e comparativos

	% em peso de polímero total	Carbopol 980	PoliOx	TPU1	viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s	Brookfield Tensão de escoamento Pa
Linha de base 1A	0,5	0,5			49,000	152
Inventivo 2	0,50	0,25		0,25	98,000	970
Comparativo 2	0,50	0,25	0,25		46,000	104
Linha de base 1C	1,5				41,000	440
Inventivo 5	1,5	0,38		1,12	194,000	2,400
Comparativo 5	1,5	0,38	1,12		40,000	308
Inventivo 1	0,25	0,125		0,125	50,800	506
Comparativo 1	0,25	0,125	0,125		34,000	104
Inventivo 3	0,50	0,125		0,38	96,000	920
Comparativo 3	0,50	0,125	0,38		32,000	136

[00125] Conforme pode ser visto na tabela 7 anterior, a adição de TPU1 a Carbopol 980NF aumenta a viscosidade Brookfield a 20 RPM, enquanto que a adição de Poliox ao Carbopol não aumenta a viscosidade. Adicionalmente, nas amostras comparativas 1 e 3, pode-se ver que Carbopol é o principal contribuinte para o perfil de viscosidade e não o Poliox, uma vez que a viscosidade destas amostras é essencialmente a mesma, mesmo se a quantidade de Poliox for aumentada.

[00126] Tabela 7 adicionalmente ilustra a comparação da tensão de escoamento de Brookfield dos polímeros inventivos sobre os polímeros comparativos da mesmas concentrações.

Tabela 8. Dados de concentração e viscosidade Brookfield para géis de linha de base e inventivo de Carbopol 981 de baixa viscosidade

	% em peso de polímero total	% em peso de Carbopol 981	% em peso de TPU1	Viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s
Linha de base 1B	0,5	0,5		7,120

	% em peso de polímero total	% em peso de Carbopol 981	% em peso de TPU1	Viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s
Linha de base 2B	1	1		10,960
Linha de base 3B	1,5	1,5		14,300
Linha de base 4	0,5		0,5	11
Linha de base 5	1		1	138
Linha de base 6	1,5		1,5	2,125
Inventivo 6	0,25	0,125	0,125	8,960
Inventivo 7	0,50	0,25	0,25	32,100
Inventivo 8	0,50	0,125	0,38	34,600
Inventivo 9	0,25	0,06	0,19	16,700
Inventivo 10	1,5	0,38	1,12	70,000

[00127] Conforme pode ser visto na Tabela 8, a viscosidade Brookfield a 20 RPM ilustra os dados de viscosidade e resposta ao cisalhamento indicando uma sinergia entre Carbopol 981NF de baixa viscosidade e TPU1. A figura 2 mostra que um aumento similar na viscosidade é vista para as combinações de carbômero reticulado de alta viscosidade e carbômero de baixa viscosidade com TPU1 a concentração constante de polímero total de 1 % em peso.

Preparação de Lote Mestres de Policarbófilo

[00128] Lote mestres de Policarbófilo (Linha de base 1D, 2D e 3D) na % em peso designada, conforme apresentado na tabela 9 são preparados da mesma maneira descrita anteriormente. Dados para cada dos lotes estão apresentados na tabela 9.

Preparação de Lote Mestres de Carbopol® Ultrez-10 NF

[00129] Lote mestres de Carbopol Ultrez-10NF (Linha de base 1E, 2E e 3E) na % em peso designada, conforme apresentado na tabela 9, são preparados da mesma maneira descrita anteriormente. Dados para cada dos lotes são apresentados na tabela 9.

Tabela 9

Descrição da amostra	% em peso de polímero total Total Polímero	pH neutralizado	Viscosidade Brookfield neutralizada (20 RPM) Pa*2	Valor de escoamento (tensão) Brookfield Pa
Linha de base 1D	0,5	5,12	14300	91,6
Linha de base 2D	1	4,94	24250	120
Linha de base 3D	1,5	4,97	32250	546
Linha de base 1E	0,5	5,11	45,300	80
Linha de base 2E	1	5,02	78,800	216
Linha de base 3E	1,5	5,01	116600	748

Preparação de Combinações de Policarbófilo e TPU1

[00130] 200 gramas do lote mestre 0,5 % em peso de TPU1 (Linha de base 4) e 77 gramas de 18 % em peso de NaOH são combinados. 200 gramas de 0,5 % em peso de dispersão ácida de policarbófilo são adicionados. A solução é agitada até que homogênea. O pH e viscosidade Brookfield a 20 rpm são medidos.

[00131] Adicionalmente, combinações de dispersões de policarbófilo e TPU1 (Linha de base 4, 5 e 6) na porcentagem em peso designada são preparadas da mesma maneira anterior. Dados para a concentração dos géis da linha de base e água para preparar a combinação final estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Concentração de Policarbófilo/Ultrez10 e TPU1 e água para preparar combinações inventivas

Amostra #	Final formulação			Policarbófilo	grama	TPU-1	grama	NaOH 18 % em peso grama
	% em peso de polímero total	% em peso Policarbófilo	% em peso TPU1					
Inventivo 11	0,5	0,25	0,25	Linha de base 1D	200	Linha de base 4	200	0,77
Inventivo 12	1	0,5	0,5	Linha de base 2D	200	Linha de base 5	200	1,54
Inventivo 13	1	0,25	0,75	Linha de base 3D	133,3	Linha de base 6	266,7	1
		% em peso Interpolímero de carbômero		Interpolímero de carbômero				
Inventivo 14	0,5	0,25	0,25	Linha de base 1E	200	Linha de base 4	200	0,77
Inventivo 15	1	0,5	0,5	Linha de base 2E	200	Linha de base 5	200	1,54
Inventivo 16	1	0,25	0,75	Linha de base 3E	133,3	Linha de base 6	266,7	0,77
Inventivo 17	0,5	0,25	0,25	Linha de base 1C	200	Linha de base 4	200	0,7
Inventivo 18	1	0,25	0,75	Linha de base 2C	100	Linha de base 5	300	1,5
Inventivo 19	1,5	0,5	1	Linha de base 3C	150	Linha de base 6	300	1,64

Tabela 11 Dados de concentração e viscosidade Brookfield para géis inventivos de policarbófilo

	% em peso de polímero total	Policarbófilo	20 RPM TPU1	20 RPM viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s	Valor de escoamento (tensão) Brookfield Pa
Inventivo 11	0,5	0,25	0,25	9200	61
Inventivo 12	1	0,5	0,5	72800	456
Inventivo 13	1	0,25	0,75	140,000	708

[00132] Conforme pode ser visto na tabela anterior 11, a adição de TPU1 a Policarbófilo apresenta pelo menos um de menor viscosidade Brookfield a 20 RPM ou tensão de escoamento.

Tabela 12 Dados de concentração e viscosidade Brookfield para géis inventivos Ultrez-10

	% em peso de polímero total	Ultrez 10	TPU1	viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s	Valor de escoamento (Tensão) Brookfield Pa
Inventivo 14	0,5	0,25	0,25	42,400	220
Inventivo 15	1	0,5	1,0	101,630	988
Inventivo 16	1	0,25	0,75	133,000	1308

[00133] Conforme pode ser visto na tabela anterior 12, a adição de TPU1 a Ultrez 10 aumenta a viscosidade Brookfield a 20 RPM e o valor de escoamento aumentou drasticamente.

Tabela 13: Dados de concentração e viscosidade Brookfield dos géis inventivos ETD 2020

	% em peso de polímero total	ETD 2020	20 RPM TPU1	20 RPM viscosidade Brookfield (20rpm) mPa*s	Valor de escoamento (Tensão) Brookfield Pa
Inventivo 17	0,5	0,25	0,25	26,500	228
Inventivo 18	1	0,25	0,75	36,800	464
Inventivo 19	1,5	0,5	1,0	55.000	916

[00134] Conforme pode ser visto na tabela 13, os exemplos inventivos mostram viscosidade Brookfield similar a 20 rpm devido à maior pseudoplasticidade com melhor cisalhamento e maior valor de escoamento que géis contendo a linha de base TPU somente.

Carregamento de Medicamento de Lidocaína (Método A)

[00135] 2 gramas de Carbopol 980 são dispersos em 190 gramas de água. 4 gramas de Lidocaína são dissolvidos em 8 gramas de Etanol 95%. O

etanol lidocaína é adicionado à dispersão de Carbopol. A solução de TPU é adicionada à solução de Carbopol. O pH da formulação final é 7,02 e a viscosidade Brookfield a 20 rpm é 116.000 mPas. A clareza é 30 unidades de turbidimetria nefelométrica (NTU). Este exemplo mostra um gel farmacêutico de alta viscosidade e alta clareza preparado pelo método de combinar uma dispersão ácida de carbômero com farmacêutico ativo, amina lidocaína, para parcialmente neutralizar o carbômero e, então, combinar com a solução de TPU.

Carregamento de Medicamento de Lidocaína (Método B)

[00136] 2 gramas de Carbopol 980 são dispersos em 190 gramas de água. 4 gramas de Lidocaína são dissolvidos em 8 gramas de Etanol 95%. O etanol Lidocaína é adicionado à solução de TPU. A solução de TPU é adicionada à dispersão de Carbopol. O pH da formulação final é 6,93 e a viscosidade Brookfield a 20 rpm é 115,800 mPas. A clareza é 32 NTU. Este exemplo mostra um alto teor aquoso de gel farmacêutico hidroalcoólico de alta viscosidade e alta clareza preparado pelo método de dissolver o medicamento amina lidocaína com TPU e, então, combinando com uma dispersão ácida de carbômero para obter um gel de alta viscosidade e boa clareza.

Polímero TPU-2 Adicional do Exemplo Hidroalcoólico Carregado com Mentol / Cânfora

[00137] 5,4 gramas de Carbopol 980 são dispersos em 318 gramas de água. 25 gramas de mentol e 1,5 grama cânfora é dissolvido em 37 gramas de álcool isopropílico. 30 gramas de uma solução 10 % em peso de TPU-2 (TG-2000) em misturas álcool isopropílico /água (80 % em peso de álcool) são adicionados à mistura mentol cânfora, 0,26 grama de trietanol amina é adicionado. A mistura mentol cânfora TPU-2 é adicionada à dispersão de Carbopol. (40 % em peso de álcool) O pH da formulação final é e a viscosidade Brookfield a 20 rpm é 11,800 mPas. O valor de escoamento é

106. A clareza é 30 NTU. Este exemplo mostra um gel farmacêutico hidroalcoólico de alta viscosidade, bom valor de escoamento, alta resposta ao cisalhamento e alta clareza, onde mentol e cânfora são o ativo para alívio da dor.

Polímero TPU-3 Adicional do Exemplo Hidroalcoólico Carregado com Mentol / Cânfora

[00138] 1,5 grama de Carbopol 980 é disperso em 156 gramas de água. 12,5 gramas de mentol e 0,75 grama de cânfora é dissolvido em 37 gramas de álcool isopropílico e 43,3 gramas de água. 10 gramas de uma solução 15 % em peso de TPU-3 (MPD-371D) em misturas álcool isopropílico /água (80 % em peso de álcool) são adicionados à mistura mentol cânfora, 0,26 grama de trietanol amina é adicionado. A mistura mentol cânfora TPU-3 é adicionada à dispersão de Carbopol. A viscosidade Brookfield a 20 rpm é 26,300 mPas e a formulação é turva com clareza de 330 NTU. Este exemplo mostra um gel farmacêutico hidroalcoólico de isopropanol 27 % em peso de boa viscosidade com 0,5 % em peso de carbômero e 0,5 % em peso de TPU-3, onde mentol e cânfora são os ativos para alívio da dor. A clareza deste gel é ajustada com um teor de álcool inferior para dar uma aparência cremosa.

Polímero TPU-1 Adicional do Exemplo Hidroalcoólico Carregado com Mentol / Cânfora

[00139] 1,5 grama de Carbopol 980 é disperso em 156 gramas de água. 12,5 gramas de mentol e 0,75 grama de cânfora é dissolvido em 81 gramas de álcool isopropílico e 10 gramas de água. A mistura mentol cânfora é adicionada à dispersão de Carbopol. 100 gramas de uma solução 3 % em peso de TPU-3 (MPD-371D) em água tem 0,26 grama de trietanol amina adicionado. A mistura de TPU-1 é adicionada à dispersão de Carbopol mentol cânfora. A viscosidade Brookfield a 20 rpm é 65,800 mPas e a formulação é turva com clareza de 941 NTU. Este exemplo mostra um gel farmacêutico hidroalcoólico de isopropanol 27 % em peso de alta viscosidade de 0,5 % em

peso Carbômero e 1 % em peso de TPU-1, onde mentol e cânfora são os ativos para alívio da dor. A clareza deste gel foi ajustada com um menor teor de álcool para dar uma aparência cremosa.

Comparação do Exemplo Hidroalcoólico Carregado com Medicamento Mentol / Cânfora – sem TPU

[00140] 2 gramas de Carbopol 980 são dispersos em 256 gramas de água. 16,6 gramas de mentol e 1 grama de cânfora são dissolvidos em 108 gramas de álcool isopropílico e 14 gramas de água. A mistura mentol cânfora é adicionada à dispersão de Carbopol e então 0,58 grama de trietanol amina é adicionado. A mistura mentol cânfora TPU-3 é adicionada à dispersão de Carbopol. A viscosidade Brookfield a 20 rpm é 12,250 mPas e a formulação é turva com clareza de 932 NTU. Este exemplo mostra um gel farmacêutico hidroalcoólico de isopropanol 27 % em peso of 0,5 % em peso de Carbômero com baixa viscosidade em comparação aos exemplos anteriores preparados com a combinação do Carbômero e TPU -3 e TPU-1. Clareza não é influenciada pela presença de TPU.

Pseudoplasticidade

[00141] Curvas de fluxo de reologia demonstram a alta viscosidade em baixo cisalhamento da combinação Carbopol e TPU e dados calculados a partir destas curvas são ilustrados na Tabela 14. Curvas de fluxo são geradas medindo oscilações da taxa de cisalhamento de 1 a 1.000 s^{-1} , que dá uma medida da tixotropia. Tensão de escoamento e microviscosidade são estimada a partir dos dados de tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento ajustando para o modelo reológico de Casson. Tensão de escoamento, conforme determinado pela interseção da curva Y, é um outro método de demonstrar a alta viscosidade em baixo cisalhamento ou nenhum. Tensão de escoamento também pode ser determinada pelas medições de viscosidade Brookfield em diferentes tacas de rpm. A tensão de escoamento é a tensão aplicada que deve ser excedida, de maneira a tornar o gel fluido. Maior tensão de escoamento

inibirá o fluxo abaixo das tensões relativamente baixas induzidas pela gravidade. Para comparação, maionese é tipicamente cerca de 100 Pa e gel de cabelo cerca de 135 Pa e catchup é 15 Pa.

Tabela 14 Tensão de escoamento, Microviscosidade e índice Tixotrópico dos Exemplos da Linha de Base e Inventivos de Carbômero de Alta Viscosidade e a Combinação de Carbômero de Alta Viscosidade e TPU1

Amostra #	% em peso Total Polímero	Tensão de escoamento, Pa	Microviscosidade, mPa·s	T, I., Pa/s·cm ³
Linha de base 1A	0,5	66	485	2030
Linha de base 2A	1	114	805	-130
Inventivo 1	0,25	107	215	5010
Inventivo 2	0,5	235	245	4790
Inventivo 3	0,5	205	990	7825

Tabela 15 Tensão de escoamento, Microviscosidade e índice Tixotrópico dos Exemplos da Linha de Base e Inventivos de Carbômero de Alta Viscosidade e a Combinação de Carbômero de Alta Viscosidade e PEO PoliOx

Amostra #	% em peso Total Polímero	Tensão de escoamento, Pa	Microviscosidade, mPa·s	T, I., Pa/s·cm ³
Linha de base 1A	0,5	66	485	2030
Linha de base 2A	1	114	805	-130
Comparativo 1	0,25	71	55	136000
Comparativo 2	0,5	86	50	113000
Comparativo 5	1,5	88	30	50500

[00142] Conforme ilustrado nas Tabelas 14 e 15, as amostras inventivas apresentam tensão de escoamento maior que os géis da linha de base nas mesmas concentrações de polímero total (Tabela 14), bem como maior tensão de escoamento que os exemplos comparativos na mesma concentração de combinação (Tabela 14) medida pelo método reométrico. Adicionalmente, as amostras inventivas mostram maior microviscosidade, conforme medido pelo método reométrico, que os exemplos comparativos na mesma concentração, que é indicativo de melhor capacidade de espalhamento do hidrogel mediante aplicação de cisalhamento.

[00143] Cada um dos documentos referidos anteriormente está aqui incorporado pela referência, incluindo qualquer das aplicações anteriores, seja especificamente listado anteriormente ou não, da qual prioridade é

reivindicada. A menção a qualquer documento não é uma admissão de que tal documento qualifica como técnica anterior ou constitui o conhecimento geral do versado em qualquer jurisdição. Exceto nos exemplos, ou onde de alguma forma explicitamente indicado, todas as quantidades numéricas nesta descrição que especifica quantidades de materiais, condições de reação, pesos moleculares, número de átomos de carbono e similares, são entendidas como modificadas pela palavra “cerca de.” Deve-se entender que os limites superior e inferior de quantidade, faixa e razão apresentados aqui podem ser independentemente combinados. Similarmente, as faixas e quantidades para cada elemento da invenção podem ser usadas junto com faixas ou quantidades para qualquer dos outros elementos.

[00144] Da forma aqui usada, o termo transicional “compreendendo”. que é sinônimo de “incluindo”. “contendo” ou “caracterizado por” é inclusivo ou em aberto e não exclui elementos ou etapas adicionais não citados. A menos que de outra forma indicado, em cada citação de “compreendendo” aqui, pretende-se que o termo também englobe, como modalidades alternativas, as frases “que consiste essencialmente em” e “que consiste em,” onde “que consiste em” exclui qualquer elemento ou etapa não especificados e “que consiste essencialmente em” permite a inclusão dos elementos ou etapas não citados adicionais que não meramente afetam as características essenciais ou básicas e inéditas da composição ou método em consideração.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de combinação de hidrogel, caracterizada pelo fato de que compreende:

A) um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, em que o polímero reticulado é parcialmente neutralizado;

B) um comonômero opcional; e

C) um poliuretano termoplástico (TPU) solúvel em água compreendendo o produto da reação de:

i) um poli-isocianato; e

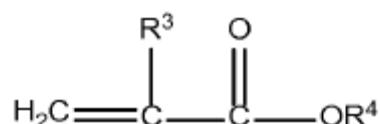
ii) um componente de poliol compreendendo pelo menos um poliol de polietileno glicol;

em que a composição exibe elevada tensão de rendimento em baixo cisalhamento.

2. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero reticulado é um copolímero de carbômero, um homopolímero de carbômero, um interpolímero de carbômero ou um policarbofil.

3. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o poliuretano termoplástico compreende o produto da reação de (i) pelo menos um di-isocianato alifático ou aromático; (ii) um componente de poliol que compreende um poliol de polietileno-glicol com um peso molecular médio em número de pelo menos 1450 e (ii) opcionalmente, um componente de extensor de cadeia

4. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente o comonômero, o comonômero compreendendo um ou mais de pelo menos um éster de ácido acrílico com a fórmula:



em que R^3 é hidrogênio, metila ou etila e R^4 é um grupo alquila contendo 1 a 30 átomos de carbono, em uma quantidade inferior a 30 por cento em peso com base no peso do ácido carboxílico ou anidrido mais o éster de ácido acrílico.

5. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a razão de (a) a (c) é de 1:9 a 2:1.

6. Hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um ou mais de um composto farmacêutico, biologicamente ativo, um material absorvente, um composto para cuidados pessoais, um ingrediente ativo, um auxiliar terapêutico ou combinações dos mesmos.

7. Cobertura para feridas, caracterizada pelo fato de que compreende o hidrogel como definido na reivindicação 1.

8. Gel, creme ou loção, caracterizado pelo fato de que compreende o hidrogel como definido na reivindicação 1.

9. Composição de combinação de hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, em que o polímero reticulado é parcialmente neutralizado;

b) um comonômero opcional; e

c) um poliuretano termoplástico (TPU) compreendendo o produto da reação de:

i) um di-isocianato alifático ou aromático; e

ii) um componente de poliol que compreende pelo menos um polietilenoglicol com um peso molecular médio em número (Mn) de pelo menos 1450;

em que a composição exibe elevada tensão de rendimento em baixo cisalhamento.

10. Hidrogel de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o di-isocianato alifático ou aromático compreende H12MDI, MDI, TDI ou XDI.

11. Processo para preparação de uma composição de combinação de hidrogel, o dito processo caracterizado pelo fato de que compreende as fases de: (I) combinar:

a) um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, em que o polímero reticulado é parcialmente neutralizado; e

b) um poliuretano termoplástico compreendendo o produto da reação de:

i) um poli-isocianato; e

ii) um componente de poliol que compreende pelo menos um poliol de polietileno glicol;

em que a composição de hidrogel resultante tem uma viscosidade de 3.000 a 200.000 mPa*s.

12. Composição de combinação de hidrogel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) um homopolímero de um polímero reticulado derivado de um ou mais monômeros carboxílicos polimerizáveis olefinicamente insaturados, em que o polímero reticulado é parcialmente neutralizado; e

b) um poliuretano termoplástico hidrofílico

em que a composição de hidrogel exibe:

i) uma viscosidade de 3.000 a 200.000 mPa*s; e

ii) uma resposta de cisalhamento medida por micro viscosidade de 130 mPa*s até cerca de 2500 mPa*s.

13. Composição de hidrogel de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a composição exibe uma tensão de rendimento medida por Brookfield de 50 a 2500 Pa.

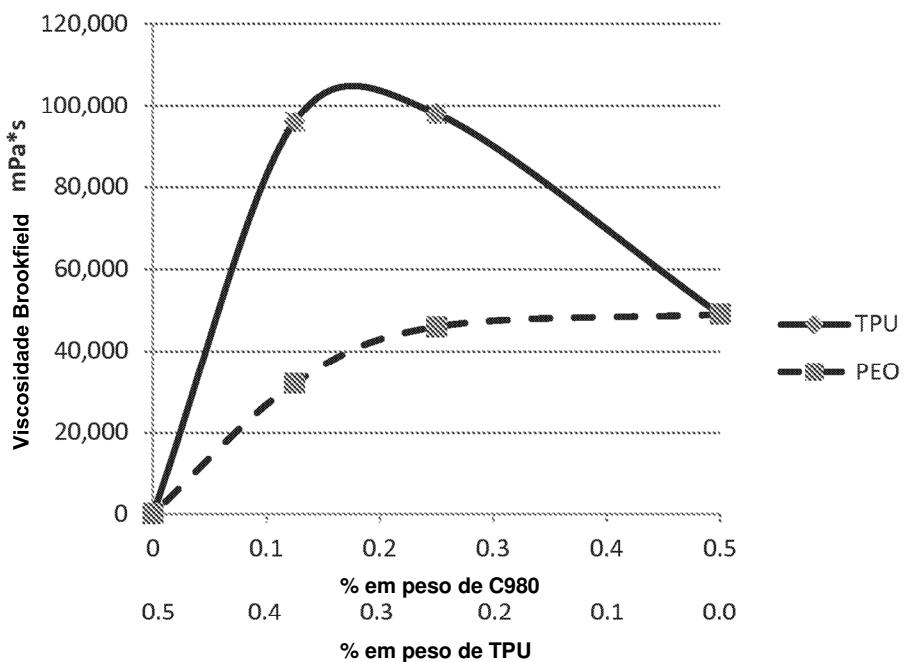


FIG. 1

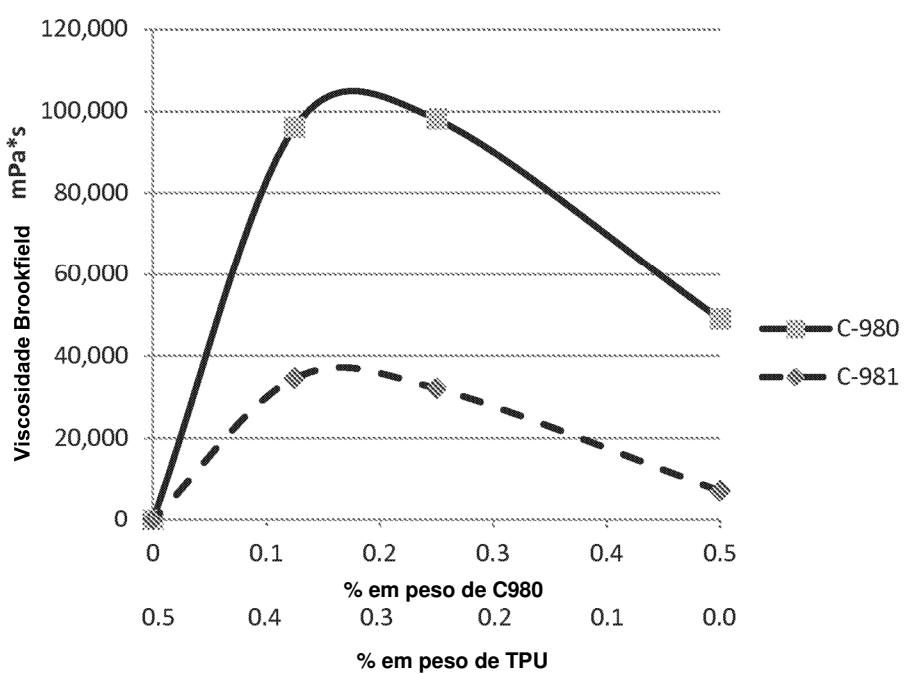


FIG. 2