

(11) *Número de Publicação:* PT 88687 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)  
 A61L015/16 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.10.06</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1987.10.06 GB 8723447</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>          1989.07.31</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>          02/93 1993.02.15</p>	<p>(73) <i>Títular(es):</i>          JOHNSON &amp; JOHNSON          ONE JOHNSON &amp; JOHNSON PLAZA NEW          BRUNSWICK, N. J. 08933 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i>          JOHN J. FREEMAN JR. US          JOANNE EVELYN WRIGHT GB          KENNETH STAFFORD WILLIAM STING GB          STUART WINDUST JACKSON GB          RORY JAMES MAXWELL SMITH GB</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i>          JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA          RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* PENSOS E COMPRESSAS PARA FERIDAS COM CARBONO ACTIVADO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONO ACTIVADO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de JOHNSON & JOHNSON, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick New Jersey 08933, Estados Unidos da América, (inventores: Joanne Evelyn Wright, John James Freeman, Kenneth Stafford William Sing, Stuart Windust Jackson e Rory James Maxwell Smith, residentes na Inglaterra), para "PENSOS OU COMPRESSAS PARA FERIDAS COM CARBONO ACTIVADO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONO ACTIVADO".

#### Descrição

A presente invenção refere-se a pensos para feridas e mais particularmente a pensos para feridas, que compreendem uma camada de carbono activado mesoporoso. A invenção refere-se também a um processo para produzir carbono activado mesoporoso, para ser utilizado num penso para feridas.

Há muito tempo que se sabe que o carvão vegetal se pode tornar altamente adsorptivo pelo aquecimento numa atmosfera adequada; o produto de tal tratamento é geralmente referido como "carvão vegetal activado" ou "carbono activado". Descobriram-se muitas aplicações para as



propriedades adsorptivas do carbono activado, particularmente no que se refere à adsorção de contaminantes indesejáveis de gases líquidos. Até há pouco tempo, o carbono activado era utilizado sob a forma de pequenos grânulos, porque os processos conhecidos para a produção de carbono activado resultavam num produto que era extremamente friável e de difícil manejo sob qualquer outra forma.

A patente GB - 1301101 descreve um método para preparação de um tecido de carbono activado relativamente forte e flexível, a partir de matérias iniciais de hidreto de carbono fibrosas. Neste método, as matérias iniciais são primeiro pré-tratadas pela incorporação, nelas de certos ácidos Lewis. Descobriu-se que tal tecido de carbono activado tinha uma utilidade especial nos pensos para feridas; descobriu-se que, não só adsorve odores nocivos de feridas infectadas, como também adsorve bactérias - e assim estimula a cura da ferida.

Quando as matérias celulósicas fibrosas são pirolisadas pelo processo descrito na patente GB - 1301101, a matéria celulósica forma primeiro um carvão carbonoso, a continuação da pirolise faz então com que este carvão se torne activado. Durante este último estágio de activação, formam-se poros no carvão, daí resultando que a sua área de superfície específica e a sua capacidade adsorptiva são grandemente aumentadas. Em termos gerais, pode dizer-se que o processo descrito na patente GB - 1301101 resulta num carbono activado fibroso, que tem poros numa extensão microporosa (0 a 2 nm de largura), mesmo com a pirólise prolongada.

A patente GB - A - 2164327 descreve um método para preparação de um carbono activado fibroso e inclui os passos de carbonização e activação da fibra celulósica a temperaturas entre 200°C e 1000°C numa atmosfera



inerte onde, antes da activação, a fibra é impregnada com uma matéria impregnante; esta compreende, na forma de um ou mais compostos, boro e pelo menos um metal alcalino. Este processo resulta num carbono activado contendo uma outra extensão de poros mais largos além daqueles obtidos pelo processo descrito em GB - 1301101. Tipicamente, o processo de GB - A - 2164327 resulta em carbonos activados que têm de 15 a 50% do seu volume total de poros representado por mesoporos. Os mesoporos são definidos pelo IUPAC como poros nos quais ocorre a condensação capilar, com a formação de um menisco do condensado líquido. Eles têm uma largura efectiva de aproximadamente 2 a 50 nm e a sua presença no carbono activado pode ser detectada pela análise da adsorção isotérmica do carbono activado, tal como é descrito por Sing (Pure e Appl. Chem. 57, pp 603-619, 1985).

Verificou-se agora que o carbono activado mesoporoso tem uma propriedade que o torna particularmente adequado para ser utilizado em pensos para feridas. Embora mesmo que os mesoporos não sejam suficientemente grandes para alojar bactérias, descobrimos que o carbono activado mesoporoso adsorve moléculas grandes, como as proteínas. Em particular, e espantosamente, ele adsorve toxinas bacterianas, mesmo na presença de um grande excesso de proteínas do soro sanguíneo, tal como se poderá esperar que esteja presente no exsudato da ferida.

De acordo com a presente invenção proporciona-se um penso para feridas, que compreende uma camada de carbono activado, onde pelo menos 10% do volume poroso de carbono activado é representado por mesoporos. Preferencialmente, o teor de mesoporos é de 25 a 90% do volume total de poros, e mais especialmente de 30 a 85%.

Preferivelmente, o carbono activado encontra-se na forma de uma teia fibrosa. O carbono activado fibroso pode formar-se a partir de uma celulose natural



(como o algodão) ou de uma celulose regenerada (tal como a fibra sintética e a fibra cupra-amônio). O diâmetro da celulose será geralmente de 2 a 100 microns, e preferivelmente de 5 a 20 microns. A fibra de carbono activado estará geralmente presente no penso para feridas da invenção sob a forma de um feltro ou de um tecido ou pano entrançado ou não entrançado.

A matéria de carbono activado pode ser preparada pelo método descrito em GB - A - 2164327. Contudo, e alternativamente, o carbono activado é preparado através da impregnação de uma matéria fibrosa celulósica com um meio líquido contendo fosfato, um metal alcalino e pelo menos um ácido Lewis; depois carboniza-se e activa-se a matéria fibrosa impregnada, aquecendo-a numa atmosfera adequada. O carbono activado produzido por este método tem várias vantagens sobre o tecido de carbono mesoporoso produzido pelo método de GB - A - 2164327, na medida em que tem um volume de mesoporos maior e uma resistência física maior. Esta combinação de propriedades é surpreendente quando se pensa no facto de que um grau mais elevado de mesoporosidade é normalmente associado a uma menor resistência física.

O meio líquido que é utilizado neste método favorito é, de preferência, uma solução aquosa. O fosfato pode ser convenientemente proporcionado sob a forma de um ácido fosfórico, ou como um fosfato, um hidrogeno difosfato, ou di-hidrogeno fosfato de um metal adequado, como por exemplo um metal alcalino. A solução impregnante contém, de preferência, de 1 a 10% p/v de um sal de metal alcalino e de 1 a 10% p/v em peso de ácido fosfórico ou fosfato e mais preferencialmente de 1,5 a 6% p/v - por exemplo de 2 a 4% w/v.

A quantidade de fósforo impregnado na fibra é, de preferência, de 0,01% a 10% em peso, e mais preferencialmente de 0,1 a 5% - por exemplo de 0,5 a 2% em peso.



Quando o ácido Lewis, que é um halogeneto de zinco, alumínio, cálcio, magnésio ou ferro, é incorporado a partir da solução, esta terá normalmente uma concentração de 1 a 30% p/v do ácido Lewis e preferencialmente de 2 a 10% /v. Prefer-se particularmente que seja utilizada uma mistura de ácidos Lewis, cuja concentração total é de 2 a 10% p/v. Por exemplo, a solução impregnante pode conter uma mistura de cloreto de alumínio e cloreto de zinco.

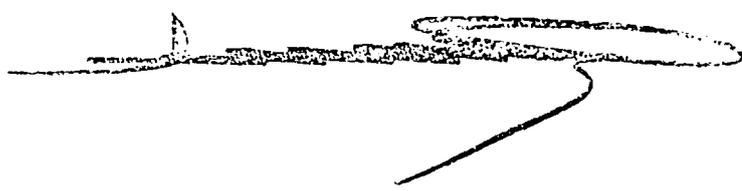
Opcionalmente podem-se incluir outros sais, como seja os halogenetos de amónio e halogenetos metálicos alcalinos - de preferência em quantidades de 0 a 5% /v.

Verificou-se que se obtêm resultados particularmente desejáveis quando a solução impregnante contém uma mistura de um fosfato, um cloreto de alumínio, cloreto de zinco e cloreto de amónio, estando cada um presente a uma concentração de 1,5 a 6% p/v e mais preferencialmente de 2 a 4% p/v.

Após a impregnação, a matéria de hidrato de carbono fibroso é seca e depois de preferência, dobrada, para restituir pelo menos a maior parte de qualquer flexibilidade que se tenha perdido, pelo contacto com o preparado de ácido Lewis.

A fibra é, de preferência, carbonizada a uma temperatura entre 200°C e 600°C num vácuo ou numa atmosfera que é não - reactiva à temperatura utilizada. Uma atmosfera adequada conterá normalmente gases relativamente inertes como o azoto, dióxido de carbono, monóxido de carbono, arg, hidrogénio, gases de combustão de combustíveis de hidrocarbonetos vapor ou misturas de dois ou mais destes gases.

A activação da fibra carbonizada é atingida através do aquecimento a uma temperatura entre



450°C e 1000°C e, de preferência, entre 600°C e 850°C, na presença de uma corrente de gás activante, até que se obtenha a porosidade (actividade) desejada. O gás activante é, de preferência, vapor ou dióxido de carbono. A activação é, de preferência, feita de 1 a 200; mais preferencialmente de 15 a 150 e ainda mais preferencialmente de 60 a 90 minutos.

Num aspecto particularmente perfeito da presente invenção, a matéria de carbono activado é parcialmente impregnada de um agente anti-microbiano como a prata. De preferência, o carbono activado é impregnado com prata, incorporando-se um sal de prata na solução de impregnação, antes da fase de carbonização. Por exemplo, pode-se acrescentar prata como nitrato de prata, com uma composição complexante - como amónia, ou tiossulfato de sódio - acrescentando-os também para impedir a precipitação de sais de prata insolúveis.

O penso para feridas de acordo com a presente invenção pode compreender adequadamente a camada de carbono activado entre duas camadas de coberturas, de tecido entrelaçado ou não entrelaçado. As duas camadas de cobertura podem ser idênticas ou diferentes, mas a camada a ser colocada em contacto com a ferida deve ser, de preferência, não aderente a feridas. Teias de nylon, entrelaçado, tendo um peso de entre 10 e 50 gm<sup>-2</sup> são particularmente adequadas como camadas de cobertura; prefere-se especialmente este tipo de teias tendo um peso de 20 a 40 gm<sup>-2</sup> (por exemplo 25gm<sup>-2</sup>).

O penso pode ser esterilizado (por exemplo, por um óxido nitroso ou radiação) e guardado numa embalagem à prova de bactérias.

A presente invenção é melhor ilustrada pelos seguintes exemplos:



Exemplo 1

Impregnou-se uma amostra de tecido de fibra sintética, por imersão durante 0,5 minutos numa solução aquosa que tinha a seguinte composição:

di-hidrogeno fosfato de sódio	3% p/v
cloreto de alumínio	3% p/v
cloreto de amónio	3% p/v
cloreto de zinco	3% p/v

Removeu-se então, através de um papel mata borrão, o excesso de solução impregnante, e o tecido foi seco num forno à temperatura de 55°C. Depois carbonizou-se a amostra, pelo aquecimento numa atmosfera de azoto com ritmos de aquecimento de 10°C min.<sup>-1</sup> da temperatura ambiente a 600°C e 2°C min.<sup>-1</sup> da temperatura de 600°C a 800°C. O forno foi então mantido à temperatura de 800°C, sob uma atmosfera de dióxido de carbono, durante 75 minutos, para activar o tecido carbonizado.

Descobriu-se que o produto resultante tinha 80% do seu volume de poros representados por mesoporos. A microscopia electrónica mostrou que estes mesoporos eram de uma forma regular e geralmente colocados lado a lado.

Exemplo 2

O processo do Exemplo 1, foi repetido com a excepção de que a solução impregnante tinha a seguinte composição:

ácido fosfórico	3% p/v
cloreto de sódio	1% p/v
cloreto de alumínio	3% p/v
cloreto de amónio	3% p/v
cloreto de zinco	3% p/v

~~SECRET~~

Descobriu-se que o produto resultante tinha 30% do seu volume de poros representada por mesoporos que eram de uma forma regular e geralmente colocados lado a lado.

#### Exemplos 3 e 4

Nestes exemplos, o tecido de carbono mesoporoso preparado no exemplo 1, foi testado, no que diz respeito à sua capacidade para adsorver proteínas de pesos moleculares comparativamente baixos e médios. Em vez das toxinas bacterianas, utilizaram-se as proteínas cito-cromo C (MW 12.500) e albumina de soro bovino (MW 66.000), porque o seu tamanho é semelhante ao de muitas toxinas bacterianas mas são mais rapidamente utilizáveis e muito mais seguros de manusear.

Colocaram-se amostras de tecido (0,01g) em frascos de polistireno de 7 ml de capacidade e acrescentaram-se a cada um deles aliquotas (1 ml) de fosfato tamponado com solução salina contendo cito-cromo C etiquetado com  $^{125}\text{I}$ . As amostras foram suavemente agitadas durante uma noite numa incubadora, à temperatura de  $26,5^{\circ}\text{C}$ . As amostras de tecido foram então removidas, lavadas com fosfato tamponado com solução salina e a quantidade de radioactividade presente nas amostras foi medida através de um contador gama. A actividade específica da solução de cito-cromo C original foi determinada e, por conseguinte, a quantidade de proteína agarrada ao tecido pôde ser determinada e expressa como o número de moles de proteína adsorvida por grama de tecido. Este procedimento foi repetido com soluções de cito-cromo C, tendo uma série de concentrações e foi executado em duplicado.

Repetiu-se a totalidade da experiência com cito-cromo C substituído por albumina de soro bovino.



Ambas as proteínas foram radio-etiquetadas com  $^{125}\text{I}$ , através de uma técnica padrão, na qual se mistura uma solução da proteína com iodo radioactivo e cloramina T, deixa-se que faça reacção, retira-se o excesso de iodo adicionando-se tirosina e separam-se os produtos através de uma coluna de filtração de gel.

Os resultados foram descritos nas figuras 1 e 2, juntamente com os resultados de duas experiências de controle utilizado tecido de carbono microporoso, preparardo de acordo com a Patente Britânica N. 1301101. Na primeira destas experiências de controle, o tecido de carbono utilizado foi aquele que tem sido comercialmente utilizado em pensos para feridas, sob a mesma massa comercial ACTISORB. Na segunda experiência, impregna-se o tecido de carbono com uma pequena quantidade de prata.

Como se pode ver das Figuras 1 e 2, os tecidos de carbono mesoporoso, de acordo com a invenção, são capazes de adsorver quantidades de proteínas muito maiores que os tecidos mesoporosos, leia-se microporosos anteriores. O efeito é especialmente visível com concentrações de proteína mais elevadas, tais como aquelas que se esperaria que acontecessem em exsudado de feridas. De facto e como se pode rapidamente apreciar das Figuras 1 e 2, os tecidos de carbono mesoporoso adsorvem virtualmente 100% da proteína em solução, mesmo a concentrações de proteína iniciais relativamente elevadas.

#### Exemplo 5

Impregnou-se uma amostra de tecido de fibra sintética pela imersão, durante 0,5 minutos, numa solução aquosa, que tinha a seguinte composição:

ácido bórico  
cloreto de sódio

3% p/v  
0,5% p/v

Depois, retirou-se o excesso da solução impregnante através de um papel mata borrão, e o tecido foi seco num forno a 55°C. Depois, carbonizou-se a amostra pelo aquecimento numa atmosfera de azoto com ritmos de aquecimento de 10°C min.<sup>-1</sup> da temperatura ambiente a 850°C. O forno foi então mantido a uma temperatura de 850°C, sob uma atmosfera de dióxido de carbono, durante 60 minutos, para activar o tecido carbonizado.

Descobriu-se que o produto resultante tinha 25% do seu volume de poros representado por mesoporos.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Penso ou compressa para feridas caracterizado por compreender uma camada de carbono activado em que pelo menos 10% do volume de poros do carbono activado é representado por mesoporos.

- 2ª -

Penso ou compressa para feridas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o conteúdo de mesoporos estar compreendido entre 25 e 90% do volume total de poros do carvão activado.

- 3ª -

Penso ou compressa para feridas de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o carvão activado estar sob a forma de uma trama fibrosa.

- 4ª -

Penso ou compressa para feridas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o carbono activado ser impregnado com um agente microbiano.

- 5ª -

Penso ou compressa para feridas de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o agente antimicrobiano ser prata.

- 6ª -

Processo para a preparação de carbono activado mesoporoso para utilização num penso ou compressa para feridas, caracterizado por se impregnar um material

- 11 -

fibroso celulósico com um meio líquido que contem fosfato e um metal alcalino, depois carbonizar-se e activar-se o material fibroso impregnado por aquecimento numa atmosfera adequada.

- 7<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o meio de impregnação conter também um ou mais halogenetos de zinco, alumínio, cálcio, magnésio ou ferro.

- 8<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o meio de impregnação conter também um sal de amónio.

- 9<sup>a</sup> -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8, caracterizado por o meio de impregnação conter também um agente microbiano.

- 10<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o agente microbiano ser prata.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na Grã-Bretanha em 6 de Outubro de 1987, sob o no. 8723447.

Lisboa, 6 de Outubro de 1988

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





R E S U M O

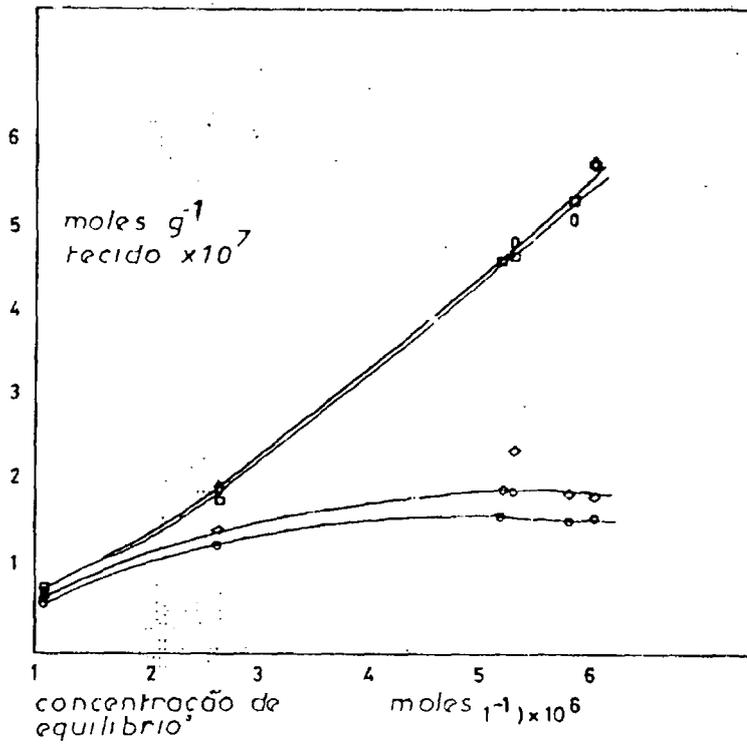
"PENSOS OU COMPRESSAS PARA FERIDAS COM CARBONO ACTIVADO E  
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBONO ACTIVADO"

A invenção refere-se a um penso ou compressa para feridas que compreende uma camada de carbono activado em que pelo menos 10% do volume de poros do carbono activado é representado por mesoporos.



senta a L-cinerulose B,

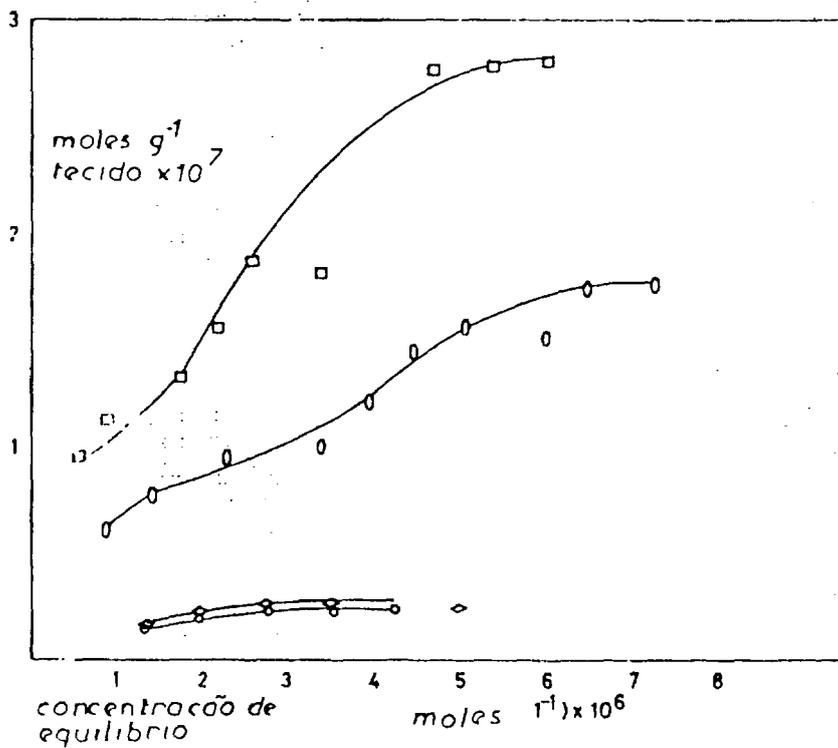
- a) tratando o composto de partida referido directamente com reagentes básicos, ou
- b) efectuando-se a cromatografia em sílica gel, a um pH 6,5-8,0, da mistura que se obtém
- b<sub>1</sub>) por cultura do microorganismo  $\gamma$ -11 472 (DSM 2658), de acordo com a EP-A1-O 131 181, e
- b<sub>2</sub>) por extracção do micélio e do filtrado de cultura com um solvente orgânico seguido do tratamento do resíduo obtido com um ácido forte ou médio diluído, de acordo com a EP-A1-O 131 942.



Isotermos de adsorção do cito-cromo C'

- Tecido de carvão ACTISORB
- ◇ Tecido de carvão ACTISORB impregnado de prata
- Exemplo 1
- Como no exemplo 1 mas activado durante 60 minutos

Fig. 1



Isotermos de adsorção BSA

- Tecido de carvão ACTISORB
- ◇ Tecido de carvão ACTISORB impregnado de prata
- Exemplo 1
- Como no exemplo 1 mas activado durante 60 minutos

Fig. 2