

(11) Número de Publicação: **PT 2148703 E**

(51) Classificação Internacional:

A61L 15/24 (2007.10) **A61K 31/7016**

(2007.10)

A61K 33/38 (2007.10) **A61L 15/44** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.05.23**

(30) Prioridade(s): **2007.05.25 FR 0755272**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.02.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.09.29**
239/2010

(73) Titular(es):

LABORATOIRES URGO

42, RUE DE LONGVIC 21300 CHENOVE FR

(72) Inventor(es):

CHRISTELLE LAURENSOU FR

(74) Mandatário:

LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVO AGENTE PARA LIBERTAÇÃO DE PRINCÍPIOS ACTIVOS EM PENSOS**
CONTENDO PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA GORDA

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE À UTILIZAÇÃO, COMO AGENTE DE LIBERTAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA ACTIVA NUMA COMPOSIÇÃO PARA UM PENSO, DE UM COPOLÍMERO DE UM SAL DO ÁCIDO 2-METIL-2-[(1-OXO-2-PROPENIL)AMINO]-1-PROPANOSSULFÓNICO E DO ÉSTER 2-HIDROXIETÍLICO DO ÁCIDO PROPENÓICO. TAMBÉM SE REFERE A PENSOS DO TIPO QUE COMPREENDE PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA GORDA E/OU UMA MATRIZ ELASTOMÉRICA E PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA ACTIVA QUE INCORPORAM O COPOLÍMERO ANTERIORMENTE REFERIDO.

RESUMO**"NOVO AGENTE PARA LIBERTAÇÃO DE PRINCÍPIOS ACTIVOS EM
PENSOS CONTENDO PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA GORDA"**

A presente invenção refere-se à utilização, como agente de libertação de uma substância activa numa composição para um penso, de um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxietílico do ácido propenóico. Também se refere a pensos do tipo que compreende pelo menos uma substância gorda e/ou uma matriz elastomérica e pelo menos uma substância activa que incorporam o copolímero anteriormente referido.

DESCRIÇÃO**"NOVO AGENTE PARA LIBERTAÇÃO DE PRINCÍPIOS ACTIVOS EM
PENSOS CONTENDO PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA GORDA"**

Numerosos pensos que utilizam composições constituídas por substância gorda, geralmente à base de óleo ou de vaselina, e/ou por uma matriz elastomérica, nas quais se pode incorporar quantidades maiores ou menores de partículas de hidrocolóides, são hoje utilizados para o tratamento de feridas.

Pode assim citar-se, a título de exemplo, os produtos comercializados com as designações TULLE GRAS[®] por SOLVAY PHARMA, PHYSIOTULLE[®] e COMFEEL[®] por COLOPLAST, URGOTUL[®], ALGOPLAQUE[®] e CELLOSORB[®] por Laboratoires URGO.

As composições utilizadas nestes pensos são geralmente concebidas para não aderir à ferida e para favorecer a cicatrização criando um meio húmido ao nível da ferida.

Para permitir absorver os exsudados da ferida, estas composições podem conter quantidades importantes de hidrocolóides, como por exemplo nos produtos ALGOPLAQUE[®] comercializados por Laboratoires URGO e COMFEEL[®] comercializados por Coloplast ou ser incorporadas nos pensos

associados a uma ou mais compressas absorventes como por exemplo nos produtos TULLE GRAS[®], PHYSIOTULLE[®] e URGOTUL[®] ou complexadas com uma espuma absorvente como no produto CELLOSORB[®].

Estas composições também podem ser concebidas para permitir aos pensos que as incorporam manterem-se em posição sem a ajuda de uma tira adesiva complementar, aderindo à pele.

Também foram concebidas composições para pensos que incorporam diversas substâncias activas destinadas a ser libertadas para actuar no leito da ferida ou sobre as suas bordas na região geralmente chamada pele perilesional.

A título de exemplos dessas substâncias activas, pode assim citar-se os compostos antissépticos ou antibacterianos como os sais de prata; os compostos que actuam ao nível do processo de cicatrização como as antiproteases, ou ainda compostos que actuam contra a dor como os anti-inflamatórios não esteroidais.

Os pensos feitos com a ajuda de composições contendo uma substância activa são por exemplo comercializados por Laboratoires URGO com as designações URGOTUL[®] SAg ou CELLOSORB[®] Ag.

Contudo, a incorporação de uma substância activa nestas composições à base de substância gorda e/ou de matriz elastomérica é um problema complexo.

A natureza hidrófoba destas composições torna difícil a incorporação no seu seio de substâncias activas hidrófilas.

Além disso, a substância activa é geralmente libertada na vizinhança imediata dos exsudados da ferida. Por isso, consoante a sua solubilidade nos meios hidrófilos, a substância activa tem uma tendência mais ou menos acentuada para ficar aprisionada na composição e conseqüentemente para estar disponível. Pode por isso ser necessário incorporar quantidades importantes de substância activa quando esta tem tendência para ficar aprisionada na composição.

Por outro lado, a adição de uma substância activa a uma composição para penso deve ser realizada sem pôr em causa as propriedades de coesão, de absorção (por exemplo de adesão, quando o penso adere à pele), as quais são sempre difíceis de obter, em particular no caso de composições que contêm quantidades importantes de hidrocolóides.

A adição de uma substância activa a uma composição para penso deve ainda ser realizada evitando os eventuais problemas de interacção entre a referida substância e os constituintes da composição.

Para remediar estes problemas, foi proposto no pedido de patente EP 272149 incorporar a substância activa

no hidrocolóide cujo inchamento na sequência da absorção dos exsudados permite a libertação.

Esta solução, para além de ser complexa de realizar, não está adaptada para as composições contendo poucos hidrocolóides e *a fortiori* para as composições que não compreendem hidrocolóides. Para essas composições, foi proposto na patente EP 1272229 incorporar na composição um tensoactivo, e em particular o produto comercializado com a designação MONTANOX[®] 80, para favorecer a libertação da substância activa, no caso uma substância antibacteriana como um sal de prata.

O pedido de patente WO 01/70285 descreve igualmente compressas antissépticas compreendendo um tensoactivo como o MONTANOX[®] 80 como agente de libertação.

A presença de um tensoactivo numa composição para penso levanta contudo um outro problema. De facto, devido às suas propriedades anfifílicas, os compostos tensoactivos são conhecidos por actuar ao nível das paredes das células e conduzir à sua lise. No quadro do processo de cicatrização em que se deseja fechar a ferida, procura-se actuar ao nível das paredes das células e procura-se, em particular durante a fase de brotamento, induzir ou acelerar a proliferação celular e mais precisamente a proliferação dos fibroblastos que são as células incontornáveis nesta fase e que vão conduzir à reconstrução do tecido conjuntivo que permite tornar a fechar a ferida.

Ora os tensoactivos e em particular o MONTANOX[®] 80 descrito nessa patente anterior é tóxico para os fibroblastos.

Nestas condições, seria pois desejável dispor de um agente de libertação que não fosse um tensoactivo para não prejudicar a proliferação celular no decurso desse processo de cicatrização, e até mesmo favorecer esta proliferação celular.

Por outro lado seria desejável que este agente de libertação pudesse actuar em concentrações próximas das de um tensoactivo para evitar uma reformulação completa (qualitativa e quantitativa) da composição.

A presente invenção tem por objectivo resolver o problema técnico que consiste em proporcionar um novo agente de libertação de uma substância activa, que não seja tóxico para as células em particular os fibroblastos, que seja facilmente incorporável em composições para penso à base de substância gorda e/ou de matriz elastomérica na presença ou não de hidrocolóides, sem alterar as propriedades de coesão, de absorção ou de adesão das referidas composições, e isto qualquer que seja a solubilidade da substância activa em líquidos e nomeadamente os exsudados da ferida.

Constatou-se, e isto constitui o fundamento da presente invenção, que era possível resolver este problema técnico de uma forma particularmente simples e utilizável

em escala industrial utilizando, como agente de libertação de uma substância activa, um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico.

Por sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)-amino]-1-propanossulfónico, entende-se aqui todo o tipo de sais conhecidos por um especialista na matéria tais como os sais de sódio, de potássio, de amónio, etc. Na presente invenção, o sal de sódio do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico é utilizado de modo preferencial.

O copolímero anteriormente referido é um produto conhecido *per se*, nomeadamente no domínio da cosmética, devido às suas propriedades emulsionantes-estabilizantes e ao seu bom poder espessante. Esse produto é, por exemplo, comercializado pela empresa SEPPIC com a designação comercial SEPINOV EMT 10®.

Assim, segundo um primeiro aspecto, a presente invenção tem como objecto a utilização, como agente de libertação de uma substância activa numa composição para penso, de um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico.

Este copolímero é particularmente vantajoso na medida em que, quando é incorporado em massas compreendendo

pelo menos uma substância gorda e/ou uma matriz elasto-mérica, permite libertar substâncias activas variadas em proporções equivalentes às que são obtidas com um tensoactivo.

Por outro lado constatou-se que este copolímero, ao contrário dos compostos tensoactivos comuns, tem tendência a induzir a proliferação dos fibroblastos, o que constitui uma vantagem particularmente interessante. Mais precisamente, quando se estuda o efeito de um tensoactivo clássico, tal como um polissorbato 80, sobre a cicatrização, mais precisamente sobre os fibroblastos, apercebe-se que este último apresenta uma toxicidade em relação às células. Pelo contrário, constatou-se que um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico tem, ele próprio, tendência para induzir a proliferação dos fibroblastos.

De acordo com um segundo aspecto, a presente invenção refere-se a um penso do tipo que compreende pelo menos uma substância gorda e/ou uma matriz elastomérica e pelo menos uma substância activa caracterizado por compreender um copolímero tal como definido anteriormente.

Por penso pretende-se abranger aqui todo o tipo de pensos oclusivos ou não oclusivos.

Como pensos não oclusivos pode citar-se pensos

interfaces, tais como os comercializados com as marcas comerciais Tulle Gras[®] (de SOLVAY PHARMA), Physiotulle[®] (de COLOPLAST) ou então Urgotul[®] (de Laboratoires URGO).

Estes pensos interfaces apresentam-se geralmente na forma de uma trama ou de uma rede revestida com uma massa que compreende pelo menos uma substância gorda e/ou uma matriz elastomérica.

Também podem ser constituídos por uma massa sem trama ou rede, tendo a forma de uma placa que apresenta ou não orifícios que a atravessam, em função do tipo de ferida sobre a qual o penso é aplicado (utiliza-se de preferência uma placa com orifícios que a atravessam sobre uma ferida exsudativa quando a massa só tem um poder absorvente fraco ou nulo, permitindo assim os orifícios a evacuação dos exsudados da ferida).

Estes pensos interfaces podem conter uma ou várias substâncias activas. Esses pensos contendo substâncias activas são por exemplo comercializados com as marcas comerciais Urgotul[®] SAg (do Laboratoires URGO) contendo sulfadiazina de prata, Corticotulle Lumière[®] (de SOLVAY PHARMA) contendo sulfato de neomicina e sulfato de polimixina B.

Os pensos oclusivos são na sua maioria constituídos por várias camadas, com uma camada interna que entra em contacto com a ferida e uma camada externa.

Estes pensos podem apresentar-se na forma de um penso interface complexado com uma compressa absorvente, podendo a referida compressa estar ela própria complexada com um suporte adesivo. Este tipo de penso é conhecido e comercializado por Laboratoires Urgo com a marca comercial Cellosorb Ag[®] (neste caso, o penso interface contém sulfato de prata como substância activa).

A presente invenção também encontra aplicação para a realização de pensos à base de hidrogéis ou de hidrocolóides em que é incorporado o copolímero anteriormente referido.

Pensos à base de hidrocolóides conhecidos são por exemplo comercializados com as marcas comerciais Algoplaque[®] (de Laboratoires Urgo), Duoderm[®] (de Convatec), Comfeel[®] (de Coloplast). Esses pensos estão descritos nos pedidos de patente seguintes: FR 2392076, FR 2495473 e WO 98/10801, EP264299.

No quadro da presente invenção, vão ser preferidos os pensos que utilizam composições constituídas por substância gorda e/ou uma matriz elastomérica e um hidrocolóide ou partículas de hidrocolóide.

Por hidrocolóide ou partículas de hidrocolóide, entende-se aqui os compostos utilizados pelo especialista

na matéria pela sua aptidão para absorver os líquidos aquosos tais como a água, o soro fisiológico ou os exsudados de uma ferida.

Como hidrocolóides apropriados, pode citar-se por exemplo a pectina, os alginatos, as gomas vegetais naturais como em particular a goma de Karaya, os derivados de celulose tais como as carboximetilceluloses e os seus sais de metais alcalinos tais como o sódio ou o cálcio e os polímeros sintéticos à base do ácido acrílico, conhecidos com a designação de "superabsorventes", como por exemplo os produtos comercializados pela empresa BASF com a designação LUQUASORB[®] 1003 ou pela empresa CIBA Specialty Chemicals com a designação SALCARE[®] SC91.

Estes hidrocolóides poderão ser utilizados sós ou em associação.

Os hidrocolóides preferidos no contexto da presente invenção são os sais de metais alcalinos da carboximetilcelulose, em particular a carboximetilcelulose de sódio.

A quantidade de hidrocolóide incorporada na matriz polimérica será adaptada em função do nível de absorção procurada para a referida massa. Assim, a quantidade de hidrocolóide poderá ser da ordem de 2 a 50% em peso, em relação ao peso total da massa.

No quadro da presente invenção, utilizar-se-á de preferência uma quantidade de hidrocolóide compreendida entre 20 e 50% em peso em relação ao peso total da massa se se pretender realizar um penso absorvente tal como os descritos na FR 2495473, FR 2392076 ou WO 98/10801.

Vai ser utilizada de preferência uma quantidade de hidrocolóide compreendida entre 2 e 20% em peso, em relação ao peso total da massa se se deseja fazer um peso pouco absorvente como o descrito no documento WO 00/16723.

Na presente descrição, compreende-se a designação de "substância gorda" como toda a substância ou toda a mistura de substância de substâncias seleccionada(s) de óleos, gorduras e corpos lipídicos (compreendendo os ácidos gordos, gliceróis, esteróis e os seus derivados) de origem natural (mineral, animal ou vegetal) ou sintética e que se apresentam no estado líquido, semi-sólido ou sólido, podendo estas substâncias ter peso molecular e arquitectura (monomérica ou polimérica) variadas.

Entre os óleos minerais que podem ser utilizados no quadro da presente invenção, pode citar-se a título de exemplos os óleos de parafina, a vaselina, e mais genericamente os óleos minerais formados por compostos de natureza parafínica, nafténica ou aromática ou pelas suas misturas em proporções variáveis.

Assim pode citar-se, como exemplos de óleos

minerais, os produtos comercializados pela empresa SHELL com a designação ONDINA[®] e RISELLA[®] para as misturas à base de compostos nafténicos e parafínicos ou com a designação CATENEX[®] para as misturas à base de compostos nafténicos, aromáticos e parafínicos.

No quadro da presente invenção, são preferidos os óleos de parafina e em particular o óleo comercializado pela empresa SHELL com a designação ONDINA[®] 917.

Os óleos ou gorduras vegetais também podem ser utilizados no quadro da presente invenção, como em particular os óleos de amendoim, de coco, de milho e de amêndoas doces. Estes óleos ou gorduras vegetais podem estar hidrogenados ou peroxidados.

As gorduras e óleos de origem animal também são apropriados, como em particular o óleo de sebo, a lanolina ou o óleo de baleia.

No quadro da presente invenção, serão preferidos os pensos que utilizam composições constituídas por substância gorda e uma matriz elastomérica e hidrocolóides ou partículas de hidrocolóide.

Por matriz elastomérica, entende-se aqui as composições constituídas a partir de um ou mais elastómeros seleccionados dos copolímeros sequenciados poli(estireno-olefina-estireno) e um ou mais compostos seleccionados dos

produtos chamados agentes de adesividade, dos plastificantes, de preferência dos plastificantes líquidos. Essas composições estão assim definidas em "Advances in Pressure Sensitive Adhesive Technology" editado por Donatas Satas em Abril de 1995 no capítulo 7 "Wound dressings", páginas 158 a 171 e também são perfeitamente conhecidas pelos especialistas na matéria.

Os elastômeros do tipo copolímeros sequenciados (estireno-olefina-estireno) que são susceptíveis de ser utilizados no quadro da presente invenção são os habitualmente utilizados pelos especialistas na matéria na preparação dos pensos. Podem estar, se necessário, associados a copolímeros sequenciados (estireno-olefina).

Estes polímeros sequenciados são portanto quer copolímeros de triblocos do tipo ABA tendo dois blocos terminais termoplásticos A de estireno e uma sequência central de elastômero B que é uma olefina, quer copolímeros de diblocos do tipo AB tendo um bloco termoplástico A de estireno e uma sequência de elastômero B que é uma olefina. As sequências B de olefinas destes copolímeros podem ser constituídas por olefinas insaturadas como por exemplo isopreno ou butadieno ou por olefinas saturadas como por exemplo etileno-butadieno ou etileno-propileno.

No caso de uma mistura de copolímeros de triblocos ABA e de copolímeros de diblocos AB, poder-se-á utilizar misturas de copolímeros de triblocos ABA e de

copolímeros de diblocos AB comerciais já disponíveis ou preparar uma mistura quaisquer proporções previamente escolhidas a partir de dois produtos disponíveis independentemente.

Os produtos com sequência central insaturada são bem conhecidos pelo especialista na matéria e são por exemplo comercializados pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON[®] D. Pode assim citar-se para os copolímeros poli(estireno-isopreno-estireno) (abreviadamente SIS) os produtos comercializados com as designações KRATON[®] D1107 ou KRATON[®] D1119 BT e para os copolímeros poli(estireno-butadieno-estireno) o produto comercializado com a designação KRATON[®] D1102. Outros copolímeros poli(estireno-isopreno-estireno) são também comercializados pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL com a designação VECTOR[®] como por exemplo o produto comercializado com a designação VECTOR[®] 4113.

Como exemplos de misturas comerciais de copolímeros de triblocos ABA e de diblocos AB em que B é o isopreno, pode citar-se o produto comercializado pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL com a designação VECTOR[®] 4114 ou o produto VECTOR[®] designado pelo código DPX-565.

Todos estes copolímeros à base de isopreno ou de butadieno apresentam geralmente um teor de estireno compreendido entre 10 e 52% em peso em relação ao peso total do referido copolímero.

No quadro da presente invenção, poder-se-á utilizar os copolímeros sequenciados de triblocos poli(estireno-isopreno-estireno) (abreviadamente SIS) tendo um teor de estireno compreendido entre 14 e 30% em peso em relação ao peso do referido SIS.

De uma forma particularmente preferida, vai ser utilizado o produto comercializado pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON[®] D1111K como copolímero sequenciado de triblocos poli(estireno-isopreno-estireno) e o produto VECTOR[®] DPX-565 comercializado pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL como mistura de copolímero sequenciado de triblocos poli(estireno-isopreno-estireno) e de copolímero sequenciado de diblocos poli(estireno-isopreno).

Os produtos de sequência central saturada também são bem conhecidos pelo especialista na matéria e são por exemplo comercializados pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON[®] G para os copolímeros sequenciados poli(estireno-etileno-butileno-estireno) (abreviadamente SEBS) como em particular os produtos KRATON[®] G1651, KRATON[®] G1654 ou KRATON[®] G1652 ou pela empresa KURARAY com a designação SEPTON[®] para os copolímeros sequenciados poli(estireno-etileno-propileno-estireno) (abreviadamente SEPS).

Como exemplo de misturas comerciais de copolímeros de tribloco-dibloco, pode citar-se o produto comercializado pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON[®] G1657 cuja sequência olefínica é etileno-butileno.

Como exemplo de uma mistura particular tribloco-dibloco que se pode utilizar no quadro da presente invenção, pode citar-se a mistura de um SEBS de triblocos como o produto comercializado pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON® G1651 com um material de diblocos poli(estireno-olefina) como o poli(estireno-etileno-propileno) comercializado pela empresa KRATON POLYMERS com a designação KRATON® G1702.

No quadro da presente invenção, vão ser preferidos os copolímeros de triblocos SEBS ou SEPS tendo um teor de estireno compreendido entre 25 e 45% em peso em relação ao peso do referido SEBS. Vão ser preferidos muito particularmente os produtos comercializados pela empresa KRATON POLYMERS com as designações KRATON® G1651 e KRATON® G1654.

De um modo geral, o elastómero termoplástico vai ser utilizado, de acordo com a natureza do copolímero sequenciado, numa quantidade da ordem de 2 a 40% em peso, em relação ao peso total da composição.

Se necessário, poder-se-á adicionar agentes anti-oxidantes a estes copolímeros sequenciados. Por agentes anti-oxidantes, entende-se designar aqui os compostos correntemente utilizados pelo especialista na matéria para assegurar a estabilidade face ao oxigénio, ao calor, ao ozono e à radiação ultravioleta dos compostos utilizados na formulação das massas hidrocolóides, em particular as

resinas adesivas e os copolímeros sequenciados. Pode utilizar-se um ou mais destes agentes anti-oxidantes em associação.

Como exemplos de agentes anti-oxidantes apropriados, pode citar-se os anti-oxidantes fenólicos como em particular os produtos comercializados pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS com as designações IRGANOX[®] 1010, IRGANOX[®] 565, IRGANOX[®] 1076 e os anti-oxidantes sulfurados como em particular o dibutilditioicarbamato de zinco comercializado pela empresa AKZO com a designação PERKACIT ZDBC.

Estes anti-oxidantes poderão ser utilizados numa quantidade da ordem de 0,05 a 1% em peso em relação ao peso total da massa hidrocolóide.

No quadro da presente invenção, vai ser preferida a utilização do IRGANOX[®] 1010.

Para obter as massas elastoméricas adesivas, também se pode adicionar a estes copolímeros sequenciados produtos chamados "agentes de adesividade" tais como os que são habitualmente utilizados pelo especialista na matéria na preparação de adesivos sensíveis à pressão compreendendo elastómeros e em particular copolímeros sequenciados poli(estireno-olefina-estireno) e pode-se reportar a este respeito ao documento do estado da técnica mencionado anteriormente ou à obra de Donatas Satas "Handbook of Pressure Sensitive Technology".

No quadro da presente invenção, poder-se-á portanto utilizar um ou mais agentes de adesividade numa proporção elevada da ordem de 1 a 70% em peso em relação ao peso total da composição, em função dos outros elementos desta última, para obter o poder adesivo desejado para a composição final.

De preferência, vai ser utilizado um agente de adesividade ou um conjunto de agentes de adesividade numa proporção de 10 a 40% em peso, em relação ao peso total da composição.

De um modo geral, estes agentes de adesividade são seleccionados de resinas adesivas, poliisobutilenos de baixo peso molecular e polibutenos de baixo peso molecular ou as suas misturas.

Entre as resinas adesivas convenientes segundo a invenção, pode mencionar-se as resinas politerpénicas ou terpénicas modificadas, as resinas de colofónia, as resinas hidrocarbonadas, as misturas de resina cíclica, aromática e alifática, etc., ou misturas destas resinas.

Esses produtos são por exemplo comercializados pela empresa GOODYEAR com a designação WINGTACK como em particular a resina de síntese formada por copolímeros em C₅/C₉, comercializada com a designação WINGTACK[®] 86 ou a resina à base de politerpeno sintético comercializado com a

designação WINGTACK® 10. Também se pode citar a título de exemplo as resinas comercializadas com a designação KRISTALEX® pela empresa HERCULES como em particular a resina à base de alfa-metilestireno KRISTALEX® 3085.

No quadro da presente invenção, vão ser preferidas as resinas comercializadas pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL com a designação ESCOREZ® e muito particularmente a resina de síntese comercializada com a designação ESCOREZ® 5380.

Como polibutenos de baixo peso molecular utilizáveis como agente de adesividade da matriz elastomérica, pode citar-se os produtos bem conhecidos pelo especialista na matéria que são por exemplo comercializados com a designação NAPVIS® pela empresa BP CHIMIE.

No quadro da presente invenção, vai ser preferido muito particularmente o produto comercializado com a designação NAPVIS® 10.

Estes polibutenos podem ser utilizados sós ou em mistura.

De preferência vão ser utilizados numa proporção de 5 a 30% em peso em relação ao peso total da composição e mais particularmente de 8 a 15% em peso.

No quadro da presente invenção, entende-se por

"plastificante" os plastificantes que são habitualmente utilizados pelo especialista na matéria para a preparação de adesivos sensíveis à pressão compreendendo elastómeros termoplásticos em particular do tipo copolímeros sequenciados poli(estireno-olefina-estireno) e que são produtos que permitem melhorar as suas propriedades de estiramento, de flexibilidade, de extrudibilidade ou de implementação e a este respeito pode reportar-se aos documentos do estado da técnica mencionados anteriormente.

Estes plastificantes, que são de preferência plastificantes líquidos, são compostos compatíveis com a sequência central olefínica dos copolímeros sequenciados utilizados. Como plastificante líquido, pode utilizar-se óleos plastificantes, e em particular óleos minerais que são formados por compostos de natureza parafínica, nafténica ou aromática ou pelas suas misturas em proporções variáveis.

Pode assim citar-se, a título de exemplos de óleos minerais, os produtos comercializados pela empresa SHELL com a designação ONDINA[®] e RISELLA[®] para as misturas à base de compostos nafténicos e parafínicos ou com a designação CATENEX[®] para as misturas à base de compostos nafténicos, aromáticos e parafínicos.

No quadro da presente invenção, de preferência vai utilizar-se óleos parafínicos e em particular o óleo

comercializado pela empresa SHELL com a designação ONDINA[®] 917. Também se pode utilizar como plastificante líquido não um óleo plastificante mas produtos de síntese à base de misturas líquidas de hidrocarbonetos saturados como por exemplo os produtos comercializados pela empresa TOTAL com a designação GEMSEAL[®] como em particular o produto GEMSEAL[®] 60 que é uma mistura isoparafínica proveniente de uma fracção petrolífera totalmente hidrogenada.

No quadro da realização de uma massa hidrocolóide de acordo com a invenção, de preferência vai utilizar-se um plastificante líquido numa concentração da ordem dos 10 a 95% em peso em relação ao peso total da composição e de preferência ainda de 30 a 75% em peso em relação ao peso total da massa hidrocolóide.

No quadro da presente descrição, entende-se por substância activa toda a substância que exerce uma actividade farmacológica como em particular agentes bactericidas ou bacteriostáticos (cloramina, clorhexidina, sais de prata, de zinco, metronidazole, penicilina...), agentes que favorecem a cicatrização (hormonas, péptidos...), enzimas que favorecem a detersão da ferida (pepsina, tripsina...), inibidores de protease ou metaloprotease, agentes anti-dores ou anestésicos locais (lidocaína, cinchocaína) ou agentes anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, diclofenaco).

Estas substâncias activas podem estar presentes

no penso em concentrações que vão de 0,01 a 15% em peso, de preferência de 3 a 8% em peso, podendo estas concentrações variar em função da substância activa utilizada.

As propriedades de libertação do copolímero utilizado no quadro da presente invenção bem como as suas propriedades sobre fibroblastos foram demonstradas pelos exemplos aqui apresentados adiante. Constatou-se que estas propriedades são exercidas para uma dose baixa, isto é quando o penso compreende de 0,1 a 20% em peso, de preferência de 1 a 10% em peso e de preferência ainda cerca de 5% em peso de copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propano-sulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico.

Demonstração das propriedades do copolímero utilizado no quadro da invenção

a. Componentes utilizados

Os diferentes componentes a seguir foram utilizados para fazer os diferentes pensos da presente invenção e foram:

SEPINOV EMT 10: um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico, comercializado pela empresa SEPPIC

Kraton G 1654 e G 1651: Estireno Etileno Butileno Estireno (S-EB-S) de alto peso molecular comercializado pela empresa KRATON

Kraton D1111K: Copolímero de Estireno-Isopreno-Estireno (SIS) contendo pelo menos 22% de poliestireno comercializado pela empresa KRATON

Ondina 917: óleo mineral comercializado pela empresa SHELL

Irganox 1010: Tetraquis (3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato) de pentaeritritol comercializado pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS

Vaselina Codex A: vaselina comercializada pela empresa AIGLON

CMC Blanose 7H4XF: carboximetilcelulose sódica comercializada pela empresa HERCULES

Luquasorb 1003: polímero superabsorvente de poli-acrilato de sódio comercializado pela BASF.

Sulfadiazina de prata comercializada pela empresa ARGENOL BENTLEY

Octassulfato de sacarose e potássio comercializado pela empresa EUTICALS.

b₁. Fabrico de massas elastoméricasExemplos 1 a 8

As massas elastoméricas dos exemplos 1 a 8 foram preparadas por mistura num misturador de braço em Z. A temperatura de regulação dos exemplos 3 e 4 era de 140°C, a dos exemplos 1, 2, 5 a 8 de 105°C:

1. Os elastómeros de triblocos estireno-etileno-butileno-estireno ou estireno-isopreno-estireno foram misturados com metade do óleo mineral e com o anti-oxidante.

2. Aos 30 minutos, adicionou-se a vaselina à mistura.

3. Aos 40 minutos, adicionou-se o resto do óleo mineral.

4. Aos 55 minutos, adicionou-se a carboximetilcelulose de sódio ou o polímero superabsorvente consoante o caso, a substância activa, opcionalmente a resina adesiva e, se apropriado, o copolímero SEPINOV EMT 10.

O esvaziamento do misturador foi feito aos 70 minutos.

Exemplo 9

A massa elastomérica do exemplo 9 contendo o copolímero SEPINOV EMT 10 e octassulfato de sacarose e potássio (comercializado pela empresa EUTICALS) como substância activa foi preparada por mistura num misturador com braço em Z a uma temperatura de regulação de 110°C de acordo com o processo seguinte:

1. A vaselina (Vaselina Codex A comercializada pela empresa AIGLON) e o óleo mineral (Ondina 917 comercializado pela empresa SHELL) foram misturados a uma temperatura de 89°C.

2. Aos 7 minutos, adicionou-se o copolímero.

3. Aos 12 minutos, adicionou-se a carboximetilcelulose de sódio (CMC Blanose 7H4XF comercializado pela empresa HERCULES) e a substância activa.

4. Aos 20 minutos, adicionou-se o S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1654 comercializado pela empresa KRATON) e o anti-oxidante (IRGANOX 1010 comercializado pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS). A temperatura da mistura era então de 106°C.

5. Aos 60 minutos, adicionou-se a resina adesiva (Escurez 5380 comercializado pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL).

O esvaziamento do misturador foi feito aos 80 minutos.

Exemplo 10

A massa elastomérica do exemplo 10 contendo octassulfato de sacarose e potássio (comercializado pela empresa EUTICALS) como substância activa foi preparada por mistura num misturador de braço em Z a uma temperatura de regulação de 110°C de acordo com o processo seguinte:

1. A vaselina (Vaselina Codex A comercializada pela empresa AIGLON) e o óleo mineral (Ondina 917 comercializado pela empresa SHELL) foram misturados a uma temperatura de 89°C.

2. Aos 3 minutos, adicionou-se a carboximetilcelulose de sódio (CMC Blanose 7H4XF comercializada pela empresa HERCULES) e a substância activa.

3. Aos 10 minutos, adicionou-se o S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1654 comercializado pela empresa KRATON) e o anti-oxidante (IRGANOX 1010 comercializado pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS). A temperatura da mistura era então de 104°C.

4. Aos 40 minutos, adicionou-se a resina adesiva (Escorez 5380 comercializado pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL).

O esvaziamento do misturador foi feito aos 55 minutos.

Exemplo 11

A massa elastomérica do exemplo 11 contendo o copolímero SEPINOV EMT 10 e a sulfadiazina de prata (comercializada pela empresa ARGENOL BENTLEY) como substância activa foi preparada por mistura num misturador de braço em Z a uma temperatura de regulação de 130°C de acordo com o processo seguinte:

1. O copolímero Sepinov EMT 10 e o óleo mineral (Ondina 917 comercializado pela empresa SHELL) foram misturados a uma temperatura de 110°C.

2. Aos 5 minutos, adicionou-se a carboximetilcelulose de sódio (CMC Blanose 7H4XF comercializada pela empresa HERCULES), a substância activa e a vaselina (Vaselina Codex A comercializada pela empresa AIGLON).

3. Aos 12 minutos, adicionou-se o S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1651 comercializado pela empresa KRATON) e o anti-oxidante (IRGANOX 1010 comercializado pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS). A temperatura da mistura era então de 106°C.

4. Aos 55 minutos, adicionou-se a resina adesiva

(Escorez 5380 comercializada 20 pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL).

O esvaziamento do misturador foi feito aos 70 minutos.

Exemplo 12

A massa elastomérica do exemplo 12 contendo a sulfadiazina de prata (comercializada pela empresa ARGENOL BENTLEY) como substância foi preparada por mistura num misturados de braço em Z a uma temperatura de regulação de 130°C de acordo com o procedimento seguinte:

1. Misturou-se o óleo mineral (Ondina 917 comercializado pela empresa SHELL), a carboximetilcelulose de sódio (CMC Blanose 7H4XF 30 comercializado pela empresa HERCULES) e a substância activa a uma temperatura de 92°C.

2. Aos 2 minutos, adicionou-se a vaselina (Vaselina codex A comercializada pela empresa AIGLON).

3. Aos 7 minutos, adicionou-se o S-EB-S de alto peso molecular (Kraton G 1651 35 comercializado pela empresa KRATON) e o anti-oxidante (IRGANOX 1010 comercializado pela empresa CIBA SPECIALTY CHEMICALS). A temperatura da mistura era então de 113°C.

4. Aos 4 minutos, adicionou-se a resina adesiva

(Escorez 5380 comercializada pela empresa EXXON MOBIL CHEMICAL).

O esvaziamento do misturador foi feito aos 60 minutos.

As quantidades (expressas em peso por 100 gramas) dos diferentes constituintes das massas elastoméricas assim produzidas estão indicadas na Tabela 1.

b₂. Fabricação de massas à base de vaselina

Exemplos 13 a 18

As massas à base de vaselina dos exemplos 13 a 18 foram preparadas a 45°C num copo de acordo com o procedimento seguinte:

Misturou-se manualmente a vaselina (Vaselina Codex A comercializada pela empresa AIGLON), a substância activa (octassulfato de sacarose e potássio comercializado pela empresa EUTICALS ou sulfadiazina de prata da empresa ARGENOL BENTLEY), se aplicável, a carboximetilcelulose (CMC Blanose 7H4XF da empresa HERCULES) e, se aplicável, o copolímero (Sepinov EMT 10 comercializado pela empresa SEPPIC).

As quantidades (expressas em peso para 100 gramas) dos diferentes constituintes destas massas estão indicadas na Tabela 2.

Tabela 1

	Ondina 917	Kraton G 1651	Kraton G 1654	Kraton 1111K	Irganox 1010	Vaselina Codex A	Blanose 7H4XF	CMC Luquasorb Escorez 1003	Escorez 5380	Octa- sulfato de sacarose e potássio	Sulfa- diazina de prata	Sepinov EMT10
Ex.1	62,38		6		0,12	5	14			7,5		5
Ex.2	67,38		6		0,12	5	14			7,5		
Ex.3	71,2	4,93			0,12	5	10				3,75	5
Ex.4	76,2	4,93			0,12	5	10				3,75	
Ex.5	62,4		6		0,1	5		14		7,5		5
Ex.6	67,4		6		0,1	5		14		7,5		
Ex.7	38,4			10	0,1	5		14	20	7,5		5
Ex.8	43,4			10	0,1	5		14	20	7,5		
Ex.9	27,38		6		0,12	5	14		35	7,5		5
Ex.10	32,38		6		0,12	5	14		35	7,5		
Ex.11	36,2	4,93			0,12	5	10		35		3,75	5
Ex.12	41,2	4,93			0,12	5	10		35		3,75	

Tabela 2

	Vaselina Codex A	CMC Blanose 7H4XF	Octassulfato de sacarose e potássio	Sulfadiazina de prata	Sepinov EMT 10
Exemplo 13	78	9,5	7,5		5
Exemplo 14	83	9,5	7,5		
Exemplo 15	82,5		7,5		10
Exemplo 16	92,5		7,5		
Exemplo 17	86,25			3,75	10
Exemplo 18	96,25			3,75	

c. Fabrico dos pensos e produtos testados

c₁. Pensos interfaces constituídos por uma trama revestida com uma massa elastomérica foram elaborados com a ajuda das massas elastoméricas anteriormente referidas dos exemplos 1 a 4.

Mais precisamente, utilizou-se aqui uma trama formada por uma marquissete termofixada em fio de poliéster (poli(tereftalato de etileno)) de 33 decitex em cadeia e em trama, apresentando malhas quadradas cuja abertura é de cerca de 0,8 a 1 mm² (trama 555 comercializada pela empresa MDB TEXINOV).

Esta trama foi revestida com uma camada de massa elastomérica fundida a 135-145°C, em seguida o excedente foi eliminado por passagem entre dois cilindros fixos cujo espaçamento é de 200 µm. A banda assim obtida foi cortada e

depois complexada com uma película protectora de poliéster com espessura de 23 μm sobre cada uma das suas faces formando assim pensos individuais acondicionados em saquetas estanques e esterilizadas com radiação β a 25 kGy.

c₂. Foram produzidas placas de massas elastoméricas dos Exemplos 5 a 12 entre 2 folhas de poliéster siliconizado de 75 μm , por meio de uma prensa de aquecimento cujas duas placas estavam reguladas a 95°C. A espessura destas placas de massa foi calibrada com a ajuda de régua espaçadoras de 1150 μm para se obter placas de 1 mm em média.

c₃. As massas à base de vaselina dos exemplos 13 a 18 foram em parte revestidas sobre uma trama de viscosa 552 (comercializada pela empresa MDB TEXINOV) e em parte conservadas para analisar a libertação da substância activa contida nesta massa.

c₄. Os pensos interfaces preparados com a ajuda das massas elastoméricas dos exemplos 1 a 4 foram complexados a quente com uma espuma de poliuretano hidrófila de 4,5 mm de espessura comercializada pela empresa Corpura B.V. com a designação comercial VIVO MFC.03. O complexo foi colocado entre duas placas de aquecimento sob pressão a uma temperatura de cerca de 100°C. Uma alheta de poliéster com uma espessura de 50 μm foi aplicada no lado do penso interface. Os pensos complexos assim obtidos foram acondicionados individualmente em saquetas estanques e esterilizados com radiação β a 25 kGy.

Os pensos assim obtidos são aqui designados a seguir por "Exemplos 19 a 22" e estão representados na Tabela 3.

Tabela 3

Exemplo 19	Penso do exemplo 1 + espuma de poliuretano
Exemplo 20	Penso do exemplo 2 + espuma de poliuretano
Exemplo 21	Penso do exemplo 3 + espuma de poliuretano
Exemplo 22	Penso do exemplo 4 + espuma de poliuretano

Método de determinação da libertação de uma substância activa

A capacidade para favorecer a libertação de uma substância activa de um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e de do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico é ilustrada com a ajuda dos métodos de análise seguintes:

No caso dos pensos interfaces, produzidos a partir das massas dos Exemplos 1 a 4 e 13 a 18, amostras de 25 cm² de penso (recortadas da peça calibrada e pesadas com exactidão) foram introduzidas num erlenmeyer contendo 10 mL de soro fisiológico. Os erlenmeyers, fechados hermeticamente, foram colocados numa estufa a 37°C durante 24 h. O sobrenadante foi retirado e filtrado. A quantidade de substância activa foi quantificada por HPLC (cromatografia

líquida de alto desempenho) de acordo com os métodos aqui descritos adiante.

No caso dos pensos interfaces complexados com uma espuma, dos Exemplos 19 a 22, o líquido foi totalmente absorvido pelo dispositivo. Neste caso, o penso foi saturado com soro fisiológico para se obter cerca de 10 mL de sobrenadante.

Para normalizar o método, amostras de 25 cm² de penso absorvente (recortadas com um cortador calibrado e pesadas com exactidão) foram introduzidas num erlenmeyer contendo 25 mL de soro fisiológico. Os erlenmeyers, fechados hermeticamente, foram colocados numa estufa a 37°C durante 24 h. O sobrenadante foi retirado e a quantidade de substância activa foi quantificada por HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) de acordo com os métodos aqui descritos adiante.

No caso das massas na forma de placas, dos Exemplos 5 a 12, amostras de 25 cm² de placa (recortadas com um cortador calibrado e pesadas com exactidão) foram introduzidas num erlenmeyer contendo 10 mL de soro fisiológico. Os erlenmeyers, fechados hermeticamente, foram colocados numa estufa a 37°C durante 24 h. O sobrenadante foi retirado e filtrado. A quantidade de substância activa foi quantificada por HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) de acordo com os métodos aqui descritos adiante.

No caso das massas na forma de pasta/pomada, obtidas com a ajuda das massas dos exemplos 13 a 18, 1000 mg de massa foram espalhados no fundo de um erlenmeyer contendo 10 mL de soro fisiológico. Os erlenmeyers, fechados hermeticamente, foram colocados numa estufa a 37°C durante 24 h. O sobrenadante foi retirado e filtrado. A quantidade de substância activa foi quantificada por HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) de acordo com os métodos aqui descritos adiante.

Método de doseamento de octassulfato de sacarose e potássio

Foram utilizadas as seguintes condições de doseamento por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) :

Reagentes

- Sulfato de amónio, por exemplo NORMAPUR referência 21 333 296 de PROLABO
- Água desmineralizada de qualidade para HPLC
- Octassulfato de sacarose e potássio
- Ácido ortofosfórico, por exemplo Carlo Erba referência 406002 ou equivalente

Condições cromatográficas

- HPLC Waters Alliance 2695
- Coluna NH₂

- Eluente: Solução aquosa de sulfato de amónio tamponada a pH = 3,00
- Caudal: 1 mL/min
- Volume injectado: 50 µL
- Temperatura da coluna = 30°C
- Detecção: refractometria (T int = 35°C)

Preparação das soluções padrão para a análise cromatográfica

Fez-se uma gama de calibração com 3 padrões : 0,3 mg/mL - 1 mg/mL - 2,5 mg/mL

O limite de detecção do octassulfato de sacarose e potássio era de 0,06 mg/mL. Quando não foi detectado qualquer pico, o resultado foi majorado para o limite de detecção.

Método de doseamento da sulfadiazina de prata

A sulfadiazina de prata foi quantificada por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), nas condições seguintes:

Reagentes

- Água de qualidade para HPLC
- Ácido ortofosfórico, por exemplo, Carlo Erba referência 406002 ou qualidade equivalente

- Acetonitrilo
- Sulfadiazina de prata

Condições cromatográficas

- Caudal: 1 mL/min
- Temperatura do forno da coluna: 30°C
- Comprimento de onda λ : 264 nm
- Fase eluente: água/acetoneitrilo/ácido ortofosfórico
(Volumes respectivos: 900/99/1)

Preparação das soluções padrão para a análise cromatográfica

Fez-se um intervalo de calibração com 2 padrões:
0,4 mg/mL - 2,5 mg/mL.

O limite de detecção da sulfadiazina de prata era de 0,0006 mg/mL. Quando não foi detectado qualquer pico, o resultado foi majorado para o limite de detecção.

Método de doseamento: expressão dos resultados

- Traçou-se uma recta de calibração com a ajuda dos pontos de calibração e calculou-se a equação da recta $y = ax + b$ ($r^2 > 0,999$) em que y = área sob o pico
 x = concentração do padrão (em mg/mL)
 r^2 = coeficiente de determinação

- Calculou-se o teor de octassulfato de sacarose e potássio ou sulfadiazina de prata (x).

Os resultados de HPLC foram expressos em mg/mL.

A libertação de substância activa em percentagem é calculada segundo a fórmula seguinte:

$$\text{Teor}_{\%} = \frac{X \cdot V}{m \cdot T}$$

em que:

Teor% = libertação da substância activa em relação ao teor teórico no penso

X = libertação da substância activa no soro fisiológico em mg/mL (dados de HPLC).

V: volume de soro fisiológico introduzido durante o estudo de libertação (10 mL ou 20 mL para os pensos absorventes)

m = massa do revestimento (mg)

T = teor de princípio activo do revestimento (%)

Os resultados das determinações de libertação assim obtidos estão indicados nas Tabelas 4 a 7.

Tabela 4

Libertação de substância activa nos pensos interfaces dos Exemplos 1 a 4				
	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4
Libertação da substância activa (mg/mL)	0,74	0,06	0,155	0,007
Libertação da substância activa (%)	28,40	2,63	13,5	0,65

Tabela 5

Libertação da substância activa nas placas de massas elastoméricas								
	Ex.5	Ex.6	Ex.7	Ex.8	Ex.9	Ex.10	Ex.11	Ex.12
Libertação da substância activa (mg/mL)	0,77	0,06	1,10	0,06	1,98	0,06	0,085	0,003
Libertação da substância activa (%)	15,38	1,21	19,56	1,14	10,07	0,31	0,91	0,03

Tabela 6

Libertação de substância activa nos pensos interfaces dos Exemplos 13 a 18						
	Ex.13	Ex.14	Ex.15	Ex.16	Ex.17	Ex.18
Libertação da substância activa (mg/mL)	3,01	1,16	6,02	0,32	0,393	0,098
Libertação da substância activa (%)	63,74	18,09	87,73	5,04	12,78	3,15

Tabela 7

Libertação de substância activa nos pensos interfaces complexadas com as espumas dos Exemplos 19 a 22				
	Ex. 19	Ex. 20	Ex. 21	Ex. 22
Libertação da substância activa (mg/mL)	0,53	0,09	0,10	0,006
Libertação da substância activa (%)	50	9,89	17,97	1,02

Estes resultados mostram bem que não sendo um tensoactivo, como o polissorbato 80 (Montanox 80, comercializado pela empresa SEPPIC), um copolímero de um sal do

ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico permite uma libertação da substância activa. Estes resultados também demonstram que qualquer que seja a natureza da substância activa (hidrossolúvel ou não), a libertação tem lugar na mesma.

Estudo comparativo

A capacidade de libertação de uma substância activa (tal como o octassulfato de sacarose e potássio ou a sulfadiazina de prata) do copolímero anteriormente referido foi determinada em massas compreendendo pelo menos uma substância gorda e comparada com a obtida com um tensoactivo, no caso o polissorbato 80 (Montanox 80 comercializado pela empresa SEPPIC).

Para isso, foram preparadas massas elastoméricas contendo polissorbato 80 e uma substância activa (o octassulfato de sacarose e potássio comercializada pela empresa EUTICALS) segundo o mesmo processo que para os exemplos 1 a 8, com a excepção de que o copolímero SEPINOV EMT 10 foi substituído por Montanox 80 comercializado pela empresa SEPPIC.

As quantidades (expressas em peso por 100 gramas) dos diferentes constituintes das massas assim preparadas (exemplos 23 e 24) estão indicadas na Tabela 8.

Foram preparados pensos interfaces constituídos por uma trama revestida com uma massa elastomérica com a ajuda das massas assim preparadas.

Mais precisamente, utilizou-se aqui uma trama formada por uma marquissete termofixada em fio de poliéster (poli(tereftalato de etileno)), 33 decitex em cadeia e em trama, apresentando malhas quadradas cuja abertura é de cerca de 0,8 a 1 mm² (trama 555 comercializada pela empresa MDB TEXINOV).

Esta trama foi revestida com uma camada de massa fundida a 115°C, em seguida o excedente foi eliminado por passagem entre dois cilindros fixos cujo espaçamento é de 200 µm. A banda assim obtida foi cortada e depois complexada com uma película protectora de poliéster com espessura de 23 µm sobre cada uma das suas faces formando assim pensos individuais acondicionados em saquetas estanques e esterilizadas com radiação β a 25 kGy.

Tabela 8

	Ondina 917	Kraton G 1654	Irgonix 1010	Vaselina Codex A	CMC Blanose 7H4XF	Octa-sulfato de sacarose e potássio	Sulfa-diazina de prata	Montanox 80
Ex.23	62,38	6	0,12	5	14	7,5		5
Ex.24	71,2	4,93	0,12	5	10		3,75	5

Comparação da capacidade de libertação de uma substância activa entre o copolímero utilizado de acordo com a invenção e um tensoactivo do tipo polissorbato 80.

Os pensos dos Exemplos 1 e 3 (contendo o copolímero Sepinov EMT 10 como agente de libertação) e os pensos dos Exemplos 23 e 24 (contendo Montanox 80 como agente de libertação) foram testados de acordo com o método de determinação da libertação de uma substância activa de pensos interfaces aqui descrito acima.

Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9

Libertação de uma substância activa (expressa em mg/mL e em percentagem) com a ajuda das massas de acordo com os Exemplos 1, 23, 3 e 24				
	Exemplo 1	Exemplo 23	Exemplo 3	Exemplo 24
Libertação da substância activa (mg/mL)	0,74	0,87	0,155	0,251
Libertação da substância activa (%)	28,4	32,94	13,5	19,6

Como se pode constatar, obtém-se sensivelmente a mesma libertação da substância activa, qualquer que seja a sua natureza, com o Montanox 80 ou o copolímero SEPINOV EMT 10.

Demonstração da ausência de citotoxicidade face aos fibroblastos do copolímero utilizado no quadro da invenção

Para realçar esta propriedade vantajosa, pensos

interfaces foram testados em três culturas de fibroblastos segundo o método seguinte:

Materiais e métodos

Células utilizadas:

Tipo: combinação de fibroblastos dérmicos humanos normais (NHDF) R9PF2

Cultura: 37°C, 5% de CO₂

Meio de cultura: DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Invitrogen 21969035), L-glutamina 2 mM (Invitrogen 25030024), penicilina 50 UI/mL, estreptomicina 50 µg/mL (Invitrogen 15070063), soro fetal de bovino a 10% (v/v, Invitrogen 10270098)

Produtos testados:

Os pensos de acordo com os Exemplos 1 e 23 foram recortados na dimensão dos poços e testados.

Efeitos sobre a proliferação:

Os fibroblastos foram cultivados até à confluência numa placa com 12 poços. Pedacos de cada penso foram cortados ao tamanho de 1,4 cm x 1,4 cm (isto é, 1,96 cm²), aplicados na superfície dos fibroblastos e mantidos com a

ajuda de uma rolha. Preparou-se um controlo sem penso mas com uma rolha, bem como um controlo sem penso e sem rolha.

As células foram incubadas em seguida durante 48 horas, 96 horas e 168 horas (7 dias) a 37°C e 5% de CO₂. Para cada tempo de incubação, a actividade metabólica foi medida por um ensaio corrente com MTT que dá conta da actividade das desidrogenases mitocondriais. A timidina tritiada ([metil-3H]-timidina, Amersham TRK 686 2, 5 µCi/mL final) foi adicionada durante as últimas 24 horas de incubação, em seguida o ADN das células dos tapetes celulares foi extraído, purificado e a radioactividade incorporada no ADN foi contada com a ajuda de um contador de cintilações.

Todas as condições foram realizadas em triplicado. Os dados brutos da contagem foram transferidos e tratados com o programa PRISME® (Graph Pad Software).

Os resultados obtidos são expressos em contagens por minuto (cpm), depois em percentagem em relação ao controlo de acordo com a fórmula seguinte:

$$\%_{\text{controlo}} = (\text{cpm}_{\text{teste}} / \text{cpm}_{\text{controlo}}) \times 100$$

em que:

cpm_{teste}: número de contagens por minuto obtidas com a amostra de teste

cpm_{controle} : número de contagens por minuto obtidas com o controle

Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 10.

Foram feitas fotografias dos fibroblastos no final do tratamento após coloração com MU. Estas fotografias estão reproduzidas na Figura 1.

Tabela 10: Viabilidade dos fibroblastos (expressa em percentagem) 48 h, 96 h e 168 h após tratamento

	Viabilidade dos fibro- blastos às 48 horas (%)	Viabilidade dos fibro- blastos às 96 horas (%)	Viabilidade dos fibro- blastos às 168 horas (%)
Controlo	100	100	100
Controlo sem rolha	98	103	107
Penso de acordo com o Exemplo 1	128	140	140
Penso de acordo com o Exemplo 23	70	68	57

Como mostram os resultados da Tabela 10, a utilização do copolímero SEPINOV EMT 10 nos pensos, em quantidades equivalentes a um tensoactivo tal como o Montanox 80, permite libertar uma substância activa em proporções equivalentes e apresenta uma vantagem suplementar que é a de favorecer a proliferação dos fibroblastos.

A Figura 1 mostra o efeito dos pensos dos Exemplos 1 e 23 sobre a viabilidade celular após contacto directo sobre os fibroblastos durante 48 h, 96 h e 168 h. Esta observação da morfologia dos fibroblastos após a remoção dos pensos e coloração com MTT foi visualizada por microscópio óptico e foram feitas fotografias representativas (objectiva*10) e confirma o efeito vantajoso do copolímero SEPINOV EMT 10 sobre a proliferação dos fibroblastos em comparação com o Montanox 80.

Lisboa, 6 de Dezembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização, como agente de libertação de uma substância activa numa composição para penso, de um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o referido sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico ser um sal de sódio.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por a referida substância activa ser seleccionada de agentes bactericidas ou bacteriostáticos, agentes que favorecem a cicatrização, enzimas que favorecem a detersão da ferida, inibidores de protease ou de metaloprotease, agentes anti-dores, anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios não esteroidais.

4. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por a composição compreender uma matriz elastomérica.

5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por a composição compreender um hidrocolóide.

6. Penso do tipo que compreende pelo menos uma substância gorda e/ou uma matriz elastomérica e pelo menos uma substância activa, caracterizado por compreender um copolímero de um sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanossulfónico e do éster 2-hidroxi-etílico do ácido propenóico como agente de libertação.

7. Penso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por compreender de 0,1 a 20% em peso, de preferência de 1 a 10% em peso do referido copolímero.

8. Penso de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado por compreender de 0,01 a 15% em peso, de preferência de 3 a 8% em peso, da referida substância activa.

9. Penso de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8, caracterizado por o sal do ácido 2-metil-2-[(1-oxo-2-propenil)-amino]-1-propanossulfónico ser um sal de sódio.

10. Penso de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9, caracterizado por a referida substância activa ser seleccionada de agentes bactericidas ou bacteriostáticos, agentes que favorecem a cicatrização, enzimas que favorecem a detersão da ferida, inibidores de protease ou de metaloprotease, agentes anti-dores, anes-tésicos locais, agentes anti-inflamatórios não esteroidais.

11. Penso de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 10, caracterizado por compreender um hidrocólóide.

Lisboa, 6 de Dezembro de 2010

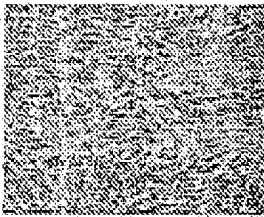

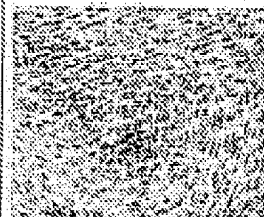
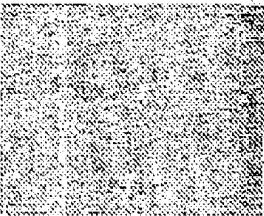
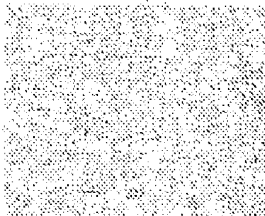
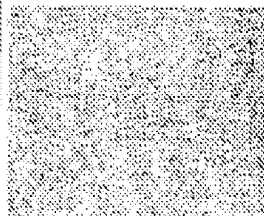
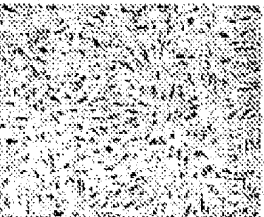
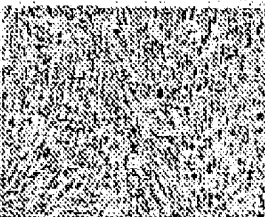
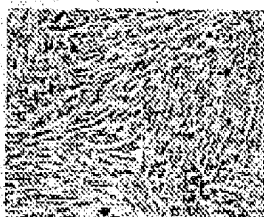
	48h	96h	168h
Controlo			
Exemplo 1			
Exemplo 23			

Fig. 1