REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0921791-6

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: PI 0921791-6

(22) Data do Depósito: 03/11/2009

(43) Data da Publicação do Pedido: 03/06/2010

(51) Classificação Internacional: A61L 15/22; A61L 15/32; A61F 13/02

(30) Prioridade Unionista: US 61/110,734 de 03/11/2008

(54) Título: USO DE UM MATERIAL QUE COMPREENDE COPOLÍMERO DE POLI(ETILENOGLICOL) /POLIDIIDROXIACETONA (PEG-PDHA) NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

(73) Titular: CORNELL UNIVERSITY. Endereço: Cornell Center For Technology Enterprise & Commercialization (CCTEC), 395 Pine Tree Road, Suite 310 Ithaca NY 14850, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: DAVID PUTNAM; PETER ZAWENEH; JASON SPECTOR

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 03/11/2009, observadas as condições legais

Expedida em: 30/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

USO DE UM MATERIAL QUE COMPREENDE COPOLÍMERO DE POLI(ETILENOGLICOL)/POLIDIIDROXIACETONA (PEG-pDHA) NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica prioridade sob a 35 USC § 119 (e) ao pedido provisório americano U.S.S.N. 61/110.734, depositado no dia 3 de novembro de 2008, todo o conteúdo dos quais sendo por meio deste documento incorporado por referência.

SUPORTE GOVERNAMENTAL

[002] Esta invenção foi feita com suporte do Governo dos Estados Unidos sob a concessão CBET-0642509 emitida pela National Science Foundation. O Governo dos Estados Unidos tem certos direitos na invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Seromas são acúmulos pós-operatórios de fluido do soro e são uma das complicações mais comuns em cirurgia hoje em dia. Técnicas de conduta de ferimentos convencionais são aplicadas comumente quando um seroma torna-se uma preocupação clínica. A colocação de um cateter de seroma ou drenagem adicional, bem como a drenagem repetida ou em série de um seroma pode ser necessária. Tais complicações resultam em uma quantidade significativa de honorários perdidos para os pacientes, assim como despesas para as seguradoras e os médicos que têm que cuidar desses pacientes que necessitam de drenagem em série. Tais complicações também retardam a cicatrização de feridas, podem acarretar em procedimentos cirúrgicos adicionais e, finalmente, atrasam o retorno do paciente ao trabalho e à atividade funcional rotineira. O gerenciamento de seromas

também pode ser caro e, além disso, pode colocar os trabalhadores de cuidados com a saúde em riscos de exposição à agulha adicionais e consequências relacionadas.

[004] Várias abordagens para reduzir a formação de seroma foram investigadas. Técnicas cirúrgicas, como o fechamento da cavidade do seroma com suturas, não eliminam de forma consistente e adequada eliminar a formação de seroma (Chilson, supra; ODwyer, P..J, O' Higgins, N.J., James, A.G. (1991), "Effect of closing dead space on incidence of seroma after mastectomy." Surg Gynecol Obstet 172, 55-56; Covency, E. C, O'Dwyer, P.J., Geraghty, J.G., O'Higgins, N.J. (1993) "Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy - a prospective randomized clinical trial." Eur J Sur Oncol 19, 143-146). Outros métodos, como a escleroterapia (Tekin, E., Kocdor, M. A., Saydam, S., Bora, S., Harmancioglu, O. (2001) "Seroma prevention by using Corynebacterium parvum in a rat mastectomy model." Eur Surg Res 33, 245-248; Rice, D. C., et al. (2000) "Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy: A prospective, randomized trial." J Surg Oncol 73, 224-227), curativos de compressão (O'hea, B. J., Ho, M. N., Petrek, J. A. (1999) "External compression dressing versus standard dressing after axillary lymphadenectomy." Am J Surg 111, 450-453) e adesivos biológicos, particularmente cola de fibrina (Lindsey, W. H., Masterson, T. M., Spotnitz, W. D., Wilhelm, M. C, Morgan, R. F. (1990) "Seroma prevention using fibrin glue in a rat mastectomy model." Arch Surg 125, 305-307; Harada, R. N., Pressler, V. M., McNamara, J. J. (1992) "Fibrin glue reduces seroma formation in the rat

after mastectomy." Surg Gynecol Obstet 175, 450-454; Wang, J. Y., et al. (1996) "Seroma prevention in a rat mastectomy model: Use of a light-activated fibrin sealant." Ann Plast Surg 37, 400-405; Sanders, R. P., et al. (1996) "Effect of fibrinogen and thrombin concentrations on mastectomy seroma prevention." J Surg Res 61, 65-70; Carless, P. A., Henry, D. A. (2006) "Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery."Brit J Surg 93, 810-819),não diminuíramsignificativamente a incidência clínica de formação de seroma. A atual falta de métodos eficazes disponíveis para os médicos que lidam com seromas destaca a necessidade de novos métodos para a prevenção ou tratamento de seromas.

RESUMO DA INVENÇÃO

[005] A presente divulgação fornece composições de polidiidroxiacetona (pDHA) e métodos de uso das mesmas. Em algumas modalidades, as composições fornecidas são copolímeros de pDHA. Em certas modalidades, os copolímeros fornecidos são úteis para tratar e/ou prevenir seromas. Em certas modalidades, os copolímeros fornecidos são úteis para tratar e/ou prevenir a adesão tecidual pós-operatória. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são úteis para alcançar a hemostasia.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[006] A Figura 1 mostra micrografias de varredura eletrônica (SEMs) de géis MPEG-PDHA liofilizados. (a) 5000-3000, (b) 5000-5000, (c) 5000-7000. O aumento do comprimento da cadeia de PDHA reduz a porosidade do hidrogel.

[007] A Figura 2 mostra os dados de caracterização para MPEG-pDHA. (a) leituras de viscosidade demonstramo comportamento tixotrópico do hidrogel MPEG-pDHA (tensão a 1%, 28 °C). (b) um exemplo de MPEG-pDHA 5000-5000 extrudado de uma agulha 26G. (c) leituras de G' e G" conforme obtidas a partir de experimentos de varredura de frequências nos géis MPEG-pDHA (tensão 1%, 28 °C).

[008] A Figura 3 descreve dados de caracterização adicionais para MPEG-pDHA. (a) Cinética da perda de peso de hidrogéis MPEG-pDHA em água mostram 100% de degradação em um dia. (b) RMN 1H de produtos de MPEG-pDHA hidrolisados em D2O indicam que os produtos finais são MPEG e DHA monomérico.

[009] A Figura 4 mostra os volumes de seroma de um modelo de mastectomia de rato. Os controles não tratados apresentaram um volume de seroma médio de 2,28 ± 0,55 (n = 6) mL. Ratos tratados com MPEG-pDHA 5000-3000 apresentaram um volume de seroma médio de 0,044 ± 0,017 mL (n = 9, p <0,01). Ratos tratados com MPEG-pDHA 5000-5000 apresentaram um volume de seroma médio de 2,53 ± 0,70 (n = 8). Ratos tratados com MPEG-pDHA 5000-7000 tiveram um volume de seroma médio de 1,93 ± 0,60 (n = 8). O tratamento com MPEG-pDHA tanto hidrolisado quanto tratado com lisina não resultou em diminuição estatisticamente significativa no volume de seroma em relação ao controle não-tratado (2,6 ± 1,16, n = 6, e 1,41 ± 0,63, n = 6, respectivamente)

[010] A Figura 5 mostra a aparência em microscopia ótica de sítios cirúrgicos em 7 dias (a) controle, (b) MPEG-pDHA 5000-3000, (c) MPEG-pDHA 5000-5000 e (d), MPEG-pDHA 5000-7000. As seções mostram tecido de granulação inicial

adjacente ao sítio cirúrgico, que é o espaço livre na parte inferior de todas as imagens. Marcação com H&E, ampliação de 100x.

[011] A Figura 6 mostra uma via sintética para poli(carbonato de MPEG-b-2-oxipropileno), MPEG-pDHA (VII). (a) Ortoformato de trimetila/ácido p-toluenossulfônico, (b) cloroformato de etila/trietilamina, (c) octoato estanoso/100 °C, (d) ácido trifluoracético/H2O. Nomenclatura: (I) DHA; (II), dímero de DHA (III) 2,2-dimetóxi-1,3-propanodiol, (IV) carbonato de 2,2-dimetóxi-1,3-propileno, (V) Monometóxi-PEG (MPEG); (VI) poli(carbonato de MPEG-b-2,2-dimetóxi-1,3-propileno), (VII) poli(carbonato de MPEG-b-2-ocipropileno) (pDHA) (Zawaneh, infra). Reproduzido com permissão de Biomacromolecules 2006, 7, 3245-3251. Copyright 2006 da American Chemical Society.

[012] A Figura 7 mostra um experimento de varredura de frequência em um hidrogel MPEG-pDHA em uma tensãode 1% a (a) 28 °C, (b) 37 °C. Os materiais mostram uma tendência de diminuição das viscosidades com o aumento das taxas de cisalhamento (comportamento tixotrópico). O aumento da temperatura não tem efeito sobre a viscosidade do hidrogel.

[013] A Figura 8 descreve um experimento de varredura de frequência em um hidrogel MPEG-pDHA a 28 °C e uma tensão a 1% (a) 5000-3000, (b) 5000-5000, (c) 5000-7000. Valores de G′ são superiores aos valores de G″ em toda a faixa de frequência, uma característica típica dos hidrogéis elásticos. Os valores de G′ e G″ são usados para calcular a densidade de emaranhamento do gel.

[014] A Figura 9 mostra um experimento de varredura de frequência em um gel MPEG-pDHA a 37 °C e uma tensão a 1%. (a) 5000-3000, (b) 5000-5000, (c) 5000-7000. Valores de G′ são maiores do que os valores de G″ por toda a faixa de frequência, uma característica típica dos hidrogéis elásticos. Os valores de G′ e G″ são usados para calcular a densidade de emaranhamento do gel.

[015] A Figura 10 mostra os resultados do módulo de relaxamento G(t) em uma stain 1% de gel MPEG-pDHA. (a) 28 °C, (b) 37 °C. Estes resultados são usados para calcular a cinética de relaxamento do gel.

[016] A Figura 11 mostra uma RMN 1H de (a) MPEG e (b) DHA em D2O*. Estes espectros e a Figura 3b indicam que os produtos de degradação para os hidrogéis de pDHA são MPEG e DHA monomérico.

[017] A Figura 12 mostra uma fotografia da cavidade cirúrgica mostrando o MPEG-pDHA residual24 horas após a cirurgia.

[018] A Figura 13 mostra uma fotografia da cavidade cirúrgica mostrando o MPEG-pDHA residual 72 horas após a cirurgia.

Definições

[019] Compostos da presente invenção incluem aquelas descritas geralmente acima, e são ainda ilustradas pelas classes, subclasses, e as espécies aqui divulgadas. Como usado aqui, as seguintes definições devem se aplicar, salvo indicação em contrário. Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, Ed. 75. Além disso, os princípios

gerais da química orgânica são descritos em Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e March 's Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, Nova Iorque: 2001. todo o conteúdo dos quais sendo por meio disto incorporado por referência.

[020] O termo "acil", usado sozinho ou uma parte de uma porção maior, refere-se aos grupos formados pela remoção de um grupo hidroxila a partir de um ácido carboxílico. Tais grupos acil incluem grupos -C(=O)alifático, -C(=O)aril,-C(=O)heteroalifático ou-C(=O)heteroaril. Grupos acil exemplares incluem, sem limitação, -C(=O)Me,-C(=O)Et,-C(=O)i-Pr e-C(=O)CH_2F.

[021] O termo "alifático"ou "grupo alifático", como aqui utilizado, significa uma cadeia de hidrocarboneto linear (ou seja, não-ramificada) ou ramificada, substituída ou não-substituída que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um único ponto de ligação com o resto da molécula. Salvo disposição em contrário, grupos alifáticoscontêm de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos, e em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. Em algumas

modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquil") se refere a um hidrocarboneto C_3-C_6 monocíclico, que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. Grupos alifáticos apropriados incluem, mas não estão limitados a, grupos alquil, alquenil, alquinil lineares ou ramificados, substituídos ou não-substituídos, e seus híbridos, tais como (cicloalquil)alquil, (cicloalquenil)alquil ou (cicloalquil)alquenil.

[022] O termo "heteroalifático", como utilizado aqui, refere-se a grupos alifáticos em que um ou mais átomos de carbono são independentemente substituídos por um ou mais átomos selecionados do grupo consistindo de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício. Em certas modalidades, de um a seis átomos de carbono são independentemente substituídos por um ou mais dentre oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo. Grupos heteroalifáticos podem ser substituídos ou não-substituídos, ramificados ou não-ramificados, cíclicos ou acíclicos, e incluem grupos saturados,insaturados ou parcialmente insaturados.

[023] O termo "insaturado", como aqui utilizado, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

[024] O termo "alquileno" refere-se a um grupo alquil bivalente. Uma "cadeia de alquileno" é um grupo polimetileno, isto é, -(CH2)n-, em que n é um número inteiro positivo, de preferência, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 ou de 2 a 3. Uma cadeia de alquileno

substituída é um grupo polimetileno em que um ou mais átomos de hidrogênio de metileno são substituídos por um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído.

[025] O termo "aril" usado sozinho ou como parte de uma porção maior, como em "aralquil", "aralcóxi" ou "ariloxialquil" se refere a sistemas de anéis monocíclicos ou bicíclicos tendo um total de cinco a catorze membros no anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromáticoe em que cada anel no sistema contém de 3 a 7 membros no anel. O termo "aril" pode ser usado de forma intercambiável com o termo "anel aril".

[026] O termo "aril" usado sozinho ou como parte de uma porção maior, como em "aralquil", "aralcóxi" ou "ariloxialquil", se refere a sistemas de anéis monocíclicos e bicíclicos tendo um total de cinco a 10 membros do anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém de três a sete membros no anel. O termo "aril" pode ser usado de forma intercambiável com o termo "anel aril". Em certas modalidades da presente invenção, "aril" se refere a um sistema de anel aromático que inclui, mas não está limitado, a fenil, bifenil, naftil, antracile similares, que podem conter um ou mais substituintes. Também incluído dentro do escopo do termo "aril", como se fosse aqui utilizado, um grupo em que um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não-aromáticos, como indanil, ftalimidil, naftimidil, fenantridinil ou tetraidronaftil, e similares.

[027] Os termos "heteroaril" e "heteroar-" usados sozinhos ou em combinação de uma porção maior, por exemplo,

"heteroaralquil" ou "heteroaralcóxi", referem-se a grupos que têm de 5 a 10 átomos no anel, de preferência 5, 6 ou 9 átomos no anel; com 6, 10 ou 14 elétrons πcompartilhados em um arranjo cíclico; e tendo, além de átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre, e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico.Grupos heteroaril incluem, sem limitação, tienil, furanil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, piridazinil, piridil, pirimidinil, pirazinil, indolizinil, purinil, naftiridinil e pteridinil. Os termos "heteroaril" e "heteroar-" conforme usados aqui, também incluem os grupos em que um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático ou heterocíclico, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não-limitantes incluem indolil, isoindolil, benzotienil, benzofuranil, dibenzofuranil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, quinolil, isoquinolil, cinolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxalinil, 4H-quinolizinil, carbazolil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, tetraidroquinolinil, tetraidroisoquinolinil e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ina. Um grupo heteroaril podem ser mono ou bicíclico. O termo "heteroaril" pode ser usado intercambiavelmente com os termos "anel heteroaril", "grupo heteroaril" ou "heteroaromático", e qualquer um dos termos que incluem os anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquil" refere-se a um grupo alquil substituído

por um heteroaril, em que as porções alquil e heteroaril são independentemente opcionalmente substituídas.

[028] Como usado aqui, os termos "heterociclo", "heterociclil", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são usados intercambiavelmente e referem-se a uma porção monocíclica de 5 a 7 membro ou bicíclica de 7 a 10 membros que é ou saturada ou parcialmente insaturada, e tendo, além dos átomos de carbono, um ou mais, de preferência, de um a quatro heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo de 0-3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-diidro-2H-pirrolil), NH (como em pirrolidinil), ou NR^+ (como em pirrolidinil N-substituído).

[029] Um anel heterocíclico pode ser conectado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável e qualquer dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetraidrofuranil, tetraidrotiofenil, piperidinil, pirrolinil, tetraidroquinolinil, tetraidroisoquinolinil, decaidroquinolinil, oxazolidinil, piperazinil, dioxanil, dioxolanil, diazepinil, oxazepinil, tiazepinil, morfolinil e quinuclidinil. Os termos "heterociclo", "heterociclil", "anel heterociclil", "grupo heterocíclico", "porção heterociclil" e "radical heterocíclico" são usados aqui

intercambiavelmente e também incluem os grupos em que um anel heterociclil é fundido a um ou mais anéis aril, heteroaril ou cicloalifático, como indolinil, 3H-indolil, cromanil, fenantridinil ou tetraidroquinolinil, onde o radical ou ponto de fixação é no anel heterociclil. Um grupo heterociclil pode ser mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquil" refere-se a um grupo alquilsubstituído por um heterociclil, em que as porções alquil e heterociclil independentemente são opcionalmente substituídas.

[030] Como usado aqui, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a uma porção do anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" pretende incluir anéis com vários sítios de insaturação, mas não se destina a incluir porções aril ou heteroaril, como aqui definido.

[031] Tal como descrito aqui, compostos da invenção podem conter porções "opcionalmente substituídas". Em geral, o termo "substituído", seja precedidodo termo "opcionalmente" ou não, significa que um ou mais hidrogênios da molécula designada são substituídos por um substituinte adequado. Salvo indicação em contrário, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. Combinações de substituintes contemplados por esta invenção são preferencialmente aqueles que resultam na formação de compostos estáveis ou

quimicamente viáveis. O termo "estável", como aqui utilizado, refere-se aos compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos às condições que possibilitem a sua produção, detecção e, em certas modalidades, a sua recuperação, purificação e utilização para um ou mais dos objetivos divulgados aqui.

[032] Substituintes adequados monovalentes em um átomo de carbono substituível de um grupo "opcionalmente substituído" são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que pode ser substituído com R^o; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, que pode ser substituído com R^o; $-CH=CHPh$, que pode ser substituído com R^o; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R_O)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R_O)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}O(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $=C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2O^o$; $-(CH_2)_{0-4}O(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; SiR^o_3; -(alquileno C_{1-4} linear ou ramificado)$O-N(R^o)_2$; ou (alquileno C_{1-4})$C(O)O-N(R^o)_2$, em que cada R^o pode ser substituído como definido abaixo e é independentemente hidrogênio, alifático C_{1-8}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, ou um anel de 5 a 6 membros saturado, parcialmente insaturado ou aril com de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio,

oxigênio ou enxofre ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de R^{o}, juntamente com seu(s) átomo(s) interveniente(s), formam um anel policíclico de 3 a 12 membros saturado, parcialmente insaturado ou aril mono ou policíclico com de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, que pode ser substituído como definido abaixo.

[033] Substituintes monovalentes adequados em R^{o}(ou o anel formado por tomar duas ocorrências independentes de R^{o}juntamente com seus átomos intervenientes) são independentemente halogênio, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $(CH_2)_{0-4}C(O)N(R^{o})_2$; $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}{}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}{}_3$, $-OSiR^{\bullet}{}_3$, $-OSrR^{\bullet}{}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, (alquileno C_{1-4} linear ou ramificado)$C(O)OR^{\bullet}$, ou $-SSR^{\bullet}$, sendo que cada $R^{\bullet}$ é insubstituído ou onde precedido por "halo" é substituído somente com um ou mais halogênios, e é independentemente selecionado de alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6 membroscom de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R^{o}incluem =O e =S.

[034] Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem os seguintes: =O, =S, $=NNR^{*}{}_2$, $=NNHC(O)R^{*}$, $=NNHC(O)OR^{*}$, $=NNHS(O)_2R^{*}$, $=NR^{*}$, $=NOR^{*}$, $-O(C(R^{*}{}_2))_{2-3}O-$, ou $-S(C(R^{*}{}_2))_{2-3}S-$, em que cada ocorrência independente de R* é selecionada de hidrogênio, alifático C_{1-6} que pode ser

substituído como definido abaixo, ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6membros tendo de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente denitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes divalentesadequados que são ligados a carbonos vicinais substituíveis de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, em que cada ocorrência independente de R* é selecionada de hidrogênio, alifático C_{1-6} que pode ser substituído como definido abaixo , ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[035] Substituintes adequados no grupo alifático de R* incluem halogênio,$-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, -OH, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ ou $-NO_2$, em que cada $R^\bullet$ é insubstituído, ou onde precedido por "halo" é substituído somente com um ou mais halogênios, e é independentemente alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6 membros com de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[036] Substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo "opcionalmente substituído" incluem$-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ ou $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; em que cada $R^\dagger$é independentemente hidrogênio, alifático c_{1-6} que pode ser substituído como definido abaixo, -OPh insubstituído, ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de

nitrogênio, oxigênio, enxofre ou, não obstante a definição acima, duas ocorrências independentes de $R^{\dagger}$, juntamente com seu(s) átomo(s) interveniente(s) forma(m) um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril mono ou bicíclico de 3 a 12 membros com 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[037] Substituintes adequados no grupo alifático de $R^{\dagger}$ são independentemente halogênio, $R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$),-OH,-$OR^{\bullet}$,-O(halo$R^{\bullet}$),-CN,-C(O)OH, -C(O)$OR^{\bullet}$,-NH_2, -$NHR^{\bullet}$, -$NR^{\bullet}_2$ ou -NO_2, em que cada $R^{\bullet}$é insubstituído ou onde precedido de "halo" é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independente alifático C_{1-4}, -CH_2Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph ou um anel saturado, parcialmente insaturado ou aril de 5 a 6 membros tendo de 0 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[038] O termo "carboidrato" refere-se a um açúcar ou polímero de açúcares. Os termos "sacarídeo", "polissacarídeo", "carboidrato" e "oligossacarídeo" podem ser usados intercambiavelmente. A maioria dos carboidratos são aldeídos ou cetonas com muitos grupos hidroxila, geralmente um em cada átomo de carbono da molécula. Os carboidratos geralmente têm a fórmula molecular $C_nH_{2n}O_n$. Um carboidrato pode ser um monossacarídeo, um dissacarídeo, trissacarídeo, oligossacarídeo ou polissacarídeo. O carboidrato mais básico é um monossacarídeo, como a glicose, sacarose, galactose, manose, ribose, arabinose, xilose e frutose. Dissacarídeos são dois monossacarídeos ligados. Dissacarídeos exemplares incluem sacarose, maltose, celobiose e lactose. Tipicamente, um oligossacarídeo inclui entre três e seis unidades

monossacarídicas (por exemplo, rafinose, estaquiose), e polissacarídeos incluem seis ou mais unidades monossacarídicas. Polissacarídeos exemplares incluem amido, glicogênio e celulose. Carboidratos podem conter unidades sacarídicas modificadas, tais como 2'-desoxirribose, em que um grupo hidroxila é removido, 2'-fluorribose, em que um grupo hidroxila é substituído com um flúor, ou N-acetilglicosamina, um forma de glicose contendo nitrogênio (por exemplo, 2'-fluorribose, desoxirribose e hexose). Os carboidratos podem existir em muitas formas diferentes, por exemplo, confôrmeros, formas cíclicas, formas acíclicas, estereoisômeros, tautômeros, anômeros e isômeros.

[039] O termo "polipeptídeo", de modo geral, é uma sequência de pelo menos dois aminoácidos ligados entre si por uma ligação peptídica. Em algumas modalidades, um polipeptídeo inclui pelo menos de 3 a 5 aminoácidos, cada um dos quais sendo ligado aos outros por meio de pelo menos uma ligação peptídica. As pessoas versadas na técnica vão perceber que polipeptídeos, algumas vezes incluem aminoácidos "não-naturais" ou outras entidades que, todavia, são capazes de integrar uma cadeia polipeptídica, opcionalmente. O termo "peptídeo" é geralmente usado para se referir a um polipeptídeo de comprimento inferior a cerca de 100 aminoácidos.

[040] Conforme aqui utilizada, a frase "aminoácido não-natural" refere-se aos aminoácidos não incluídos na lista dos 20 aminoácidos que ocorrem naturalmente nas proteínas. Tais aminoácidos incluem o D-isômerode qualquer um dos 20 aminoácidos de ocorrência natural. Aminoácidos não-naturais também incluem homosserina, ornitina, norleucina e

tiroxina. Outras cadeias laterais de aminoácidos não-naturais são bem conhecidas por uma pessoa versada na técnica e incluem cadeias laterais alifáticas não-naturais. Outros aminoácidos não-naturais incluem aminoácidos modificados, incluindo aqueles que são N-alquilados, ciclizados, fosforilados, acetilados, amidados, azidilados, marcados e assim por diante. Em algumas modalidades, um aminoácido não-natural é um D-isômero. Em algumas modalidades, um aminoácido não-natural é um L-isômero.

[041] Conforme aqui utilizado, o termo "proteína" refere-se a um polipeptídeo (ou seja, uma sequência de pelo menos dois aminoácidos ligados um ao outro por ligações peptídicas). Proteínas podem incluir porções diferentes dos aminoácidos (por exemplo, podem ser glicoproteínas, proteoglicanos, etc.) e/ou podem ser de outra forma, processadas ou modificadas. As pessoas versadas na técnica vão perceber que uma "proteína" pode ser uma cadeia polipeptídica completa, tal como produzida por uma célula (com ou sem uma sequência de sinal), ou pode ser uma porção característica da mesma. AS pessoas normalmente versadas vão perceber que uma proteína pode, às vezes, incluir mais de uma cadeia polipeptídica, por exemplo, ligada por uma ou mais ligações dissulfeto ou associadas por outras formas. Polipeptídeos podem conter L-aminoácidos, D-aminoácidos ou ambos, e podem conter qualquer uma de uma série de modificações de aminoácidos ou análogos conhecidos na técnica. Modificações úteis incluem, por exemplo, acetilação terminal, amidação, etc. Em algumas modalidades, as proteínas podem compreenderaminoácidos naturais, aminoácidos não-naturais, aminoácidos sintéticos e suas

combinações.

[042] O termo "grupo orgânico adequado", como utilizado aqui, refere-se a uma proteína, peptídeo, carboidrato, um grupo alifático, aril, heteroalifático, heteroarílico ou acil.

[043] Como aqui utilizado, o termo "poliol" refere-se aos compostos com vários grupos funcionais hidroxila. Em algumas modalidades, um poliol é um diol, triol ou tetrol. Em algumas modalidades, um poliol é um alquilenoglicol. Em algumas modalidades, um poliol é um alquilenotriol.

[044] Como usado aqui, o termo "hidrogel"se refere a um material polimérico, tipicamente uma rede ou matriz de cadeias poliméricas, capaz de inchar em água ou tornar-se inchada com água. Tal material polimérico já inchado ou parcialmente inchado com água também pode ser chamado de um hidrogel. Uma rede ou matriz de hidrogel pode ou não ser reticulada, e materiais reticulado podem ser fisicamente ou quimicamente reticulado. Hidrogéis incluem também materiais poliméricos que são incháveis em água e/ou inchados em água. Um hidrogel pode existir em vários estados de hidratação. Em algumas modalidades, um hidrogel não é hidratado. Em algumas modalidades, um hidrogel é parcialmente hidratado. Em algumas modalidades, um hidrogel é totalmente hidratado. Em certas modalidades, um hidrogel pode ser descrito como sendo inchado com água. Em certas modalidades, um hidrogel podem ser descrito como sendo inchável em água.

[045] Conforme aqui utilizado, o termo "seroma" refere-se a um acúmulo de soro aquoso em um leito da ferida ou sítio cirúrgico. Enquanto um seroma pode ser infectado ou

compreender o tecido infectado, um seroma não envolve necessariamente a presença de leucócitos, bactérias e os produtos de degradação de ambos.

[046] Conforme aqui utilizado, o termo "hemostase" refere-se à ação de parar ou reduzir o sangramento (por exemplo, de ou em um tecido). O tecido pode ser qualquer tecido biológico. Em algumas modalidades, o tecido é um tecido vivo animal. Em algumas modalidades, o tecido está em e/ou ao redor de um leito da ferida. Em algumas modalidades, o tecido está em e/ou ao redor de um sítio cirúrgico.

[047] Conforme aqui utilizado, o termo "sítio cirúrgico" se refere aos tecidos de um paciente cirúrgico adjacentes a uma ação cirúrgica efetiva ou prevista durante ou após uma cirurgia. Em algumas modalidades, um sítio cirúrgico é um local na superfície da pele em que a cirurgia está sendo ou foi realizada. Um sítio cirúrgico incluio sítio tencionado para a incisão cirúrgica, bem como feridas à pele, tal como feridas de perfuração por objetos. Em algumas modalidades, um sítio cirúrgico inclui uma áreaperiférica que se estende desde o sítio cirúrgico imediatamente adjacente até cerca de 30 cm do sítio cirúrgico. Em algumas modalidades, um sítio cirúrgico inclui uma área periférica que se estende desde cerca de 3 cm até cerca de 30 cm a partir do sítio cirúrgico.

[048] O termo "incisão" ou "incisão cirúrgica", refere-se a qualquer penetração cirúrgica que se estende além da camada epidérmica ou dérmica da pele de um paciente, e inclui, a título de exemplo, incisões ou perfurações feitas por agulhas, facas (incluindo facas cirúrgicas e facas de

cauterização cirúrgicas), lasers médicos, trocartes e puncturas (por exemplo, aquelas resultantes de IV, transfusão/doação de sangue, inoculação de vacina, injeções de medicamento, hemodiálise, etc.).

[049] O termo "ferida"se refere a qualquer ferimento ou lesão, inclusive as feridas criadas cirurgicamente e ferimentos acidentais ou traumáticos, tais como fraturas compostas, ferimentos por bala, facadas, feridas por pélete, feridas contaminadas ou infectadas. O termo "leito da ferida" pode ser usado intercambiavelmente com "ferida". Em algumas modalidades, uma ferida inclui uma área periférica que se estende desde imediatamente adjacente à ferida até cerca de 30 centímetros daferida. Em algumas modalidades, uma ferida inclui uma área periférica que se estende desde cerca de 3 cm até cerca de 30 cm daferida.

[050] Conforme aqui utilizado, o termo "indivíduo" ou "paciente" se refere a qualquer organismo ao qual uma composição desta invenção pode ser administrado, por exemplo, para fins experimentais, de diagnóstico, profilaxia e/ou terapêutico. Indivíduos típicos incluem animais (por exemplo, mamíferos como camundongos, ratos, cães, gatos, coelhos, primatas não-humanos e seres humanos).

[051] Um indivíduo que está "sofrendo de" uma doença, distúrbio e/ou condição foi diagnosticado com ou exibe um ou mais sintomas da doença, distúrbio e/ou condição.

[052] Um indivíduo que é "suscetível a" uma doença, distúrbio e/ou condição não foi diagnosticado com a doença, distúrbio e/ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou

condição pode não apresentar os sintomas da doença, distúrbio e/ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou condição irá desenvolver a doença, distúrbio e/ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou condição não irá desenvolver a doença, distúrbio e/ou condição. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio e/ou condição é um indivíduo que tem um risco mais elevado (normalmente com base na predisposição genética, fatores ambientais, histórico pessoal, ou combinações dos mesmos) de desenvolver uma doença ou distúrbio particular, do que o que é observado na população em geral.

[053] O termo "tratamento" é aqui utilizado para caracterizar um método ou processo que visa (1) retardar ou prevenir o começo de uma doença, distúrbio e/oucondição; (2) retardar ou interromper a progressão, agravamento ou deterioração de um ou mais sintomas da doença, distúrbio e/ou condição; (3) causar melhorias dos sintomas da doença, distúrbio e/ou condição; (4) reduzir a severidade ou a incidência da doença, distúrbio e/ou condição; e (5) curar a doença, distúrbio e/ou condição. Um tratamento pode ser administrado antes do início da doença, distúrbio e/ou condição, para uma ação preventiva ou profilática. Alternativamente ou adicionalmente, o tratamento pode ser administrado após o início da doença, distúrbio e/ou condição, para uma ação terapêutica.

[054] O termo "paliativo" se refere ao tratamento que é focado no alívio dos sintomas de uma doença e/ou efeitos colaterais de um regime terapêutico, mas que não é

curativo.

[055] Quando usadas neste documento e nas reivindicações, as formas singulares"um", "uma" e "o", incluem a referência no plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, uma referência a um "composto" inclui uma pluralidade de tais compostos. Semelhantemente, uma referência a "um polímero" inclui uma pluralidade de tais polímeros.

[056] A frase "farmaceuticamente aceitável" é aqui utilizada para se referir àqueles compostos, materiais, composiçõese/ou formas de dosagemque são, dentro do escopo do julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, respostas alérgicas excessivas ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razão de benefício/risco aceitável.

[057] A frase "veículo farmaceuticamente aceitável", como aqui utilizada, significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, como um material de enchimento líquido ou sólido, excipiente, diluente ou material de encapsulamento de solvente envolvido no carreamento ou transportedo composto do tema. Cada transportador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com o composto do tema e outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, como glicose, lactose e sacarose; amidos, como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, como a carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetato de

celulose; tragacanto em pó; gelatina; talco; excipientes, tais como a manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos, como o óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, como a glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, como oleato de etila e lauratode etila; agar; agentes tamponantes, como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogênica; salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções com pH tamponado; poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e outras substâncias compatíveis não-tóxicas utilizadas nas formulações farmacêuticas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

[058] Biomateriais poliméricos têm contribuído significativamente para o avanço da prática médica e cirúrgica ao longo das últimas décadas. Suas estruturas macromoleculares podem ser adaptadas para fornecer a combinação adequada de propriedades físicas, químicas e biológicas necessárias para uma variedade de aplicações médicas e cirúrgicas. O design racional de biomateriais poliméricos tem impactado em muitas áreas, incluindo a distribuição de fármacos e genes, ortopedia, engenharia de tecidos, oftalmologia e cirurgia em geral (Langer, R., Tirrell, D. A. (2004) "Designing materials for biology and medicine." Nature 428, 487-492; Putnam, D. (2006) "Polymers for gene delivery across length scales." Nature Materials 5, 439-451; Wong, S. Y., Pelet, J. M., Putnam, D. (2007) "Polymer systems for gene delivery-past, present, and

future." Prog Polym Sd 32, 799- 837).

[059] A presente divulgação engloba o reconhecimento de que os biomateriais poliméricos podem ser úteis no tratamento de feridas e sítios cirúrgicos pós-operatórios. Para conhecimento dos depositantes, há apenas dois relatórios publicados de biomateriais sintéticos para a prevenção de seroma. Silverman et al. relataram um material fotopolimerizável que efetivamente reduziu seroma em um modelo de mastectomia em rato, mas nenhum estudo de acompanhamento foi reportado (Silverman, R. P., et al. (1999) "Transdermal photopolymerized adhesive for seroma prevention." Plast Reconstr Surg 103, 531-535). Rubin e colaboradores desenvolveram um material à base de uretano que apresenta eficácia em um modelo de seroma canino. No entanto, embora os resultados sejam promissores, o material requer longos tempos de cura e parece ser apenas lentamente degradável (Gilbert, T. et al. (2008) "Lysine-derived urethane surgical adhesive prevents seroma formation in a canine abdominoplasty model." *Plast. Reconstr. Surg* 122, 95-102). Dado que seromas causammorbidez ao paciente significativa, é interessante que eles não tenham recebido mais atenção da comunidade de biomateriais.

[060] A presente divulgação fornece, entre outras coisas, novos biomateriais cirúrgicos com propriedades físico-químicas ajustáveis que são biocompatíveis, de fácil manuseio e aplicação, e úteis para o tratamento de condições e/ou complicações pós-operatórias. Tais materiais incluem copolímeros cujas propriedades físicas e reológicas podem ser ajustadas pelo comprimento dos seus blocos constituintes. Em certas modalidades, os biomateriais

cirúrgicos fornecidos são úteis no tratamento de seromas, adesão tecidual e/ou sangramento.

[061] Os depositantes previamente descreveram a síntese bem sucedida e a caracterização de copolímeros em dibloco, MPEG-pDHA, compreendido de um bloco de monometoxipoli(etilenoglicol) (MPEG), e um bloco de policarbonato (PDHA) com base no intermediário metabólico, diidroxiacetona(DHA). Vide Zawaneh, P. N., Doody, A. M., Zelikin, A. N., Putnam, D. (2006) "Diblock copolymers based on dihydroxyacetone and ethylene glycol: Synthesis, characterization, and nanoparticle formulation." Biomacromolecules 7, 3245-3251; e a Publicação do Pedido de Patente Americana nº 2008-0194786, todo o conteúdo de cada um destes sendo por meio deste doucumento incorporado por referência.

[062] Os trabalhos subsequentes com copolímeros pDHA revelaram que tais copolímeros têm propriedades clinicamente úteis. Além disso, os depositantes descobriram inesperadamente que em concentrações mais altas, copolímeros pDHA formar um hidrogel fisicamente reticulado que possui propriedades que diferem das composições não-hidrogel não-fisicamente reticuladas. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são tixotrópicos. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos apresentam relaxamento de cadeia rápido. Em certas modalidades, os copolímeros pDHA fornecidos possuem alta porosidade. Em certas modalidades, os copolímeros de fornecidos possuem alto teor de água. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são injetáveis. Em certas modalidades, um copolímero de pDHA

fornecido é um pó.

[063] Os depositantes descobriram que através do controle da concentração e composição dos copolímeros fornecidos, hidrogéis fisicamente reticulados são formados. Em certas modalidades, os copolímeros fornecidos possuem características desejáveis (por exemplo, redes fisicamente emaranhadas que formam reticulações físicas) para utilização como aqui descritos. Em algumas modalidades, tais características não estão presentes em baixas concentrações de copolímeros fornecidos. Em algumas modalidades, características como a formação de hidrogel estão presentes em altas concentrações de copolímeros fornecidos. Em algumas modalidades, o copolímero fornecido forma nanopartículas em baixas concentrações.

[064] Em algumas modalidades, a presentedivulgação fornece métodos de fazer as composições de hidrogel fornecidas.

[065] Em certas modalidades, a presente divulgação fornece copolímeros compreendendo polidiidroxiacetona (pDHA). Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são copolímeros em bloco de pDHA. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são copolímeros em dibloco de pDHA. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidossão copolímeros em tribloco de pDHA. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são copolímeros em quadribloco de pDHA. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são copolímeros em multibloco de PDHA. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos compreendem DHA e pelo menos outro monômero. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos compreendem DHA e glicerol. Em algumas

modalidades, os copolímeros fornecidos compreendem DHA e alquilenoglicol. Em algumas modalidades, os copolímero fornecidos compreendem DHA e PEG. Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são copolímeros em dibloco de PEG-pDHA. Em algumas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é poli(carbonato de MPEG-b-2-oxipropileno).

[066] Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos compreendem DHA e um poliol.Em algumas modalidades, um poliol é selecionado do grupo consistindo em etilenoglicol, propilenoglicol (isto é, um polímero que compreende 1,2-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol ou 1,3-propanodiol), butilenoglicol (isto é, um polímero que compreende 1,2-butanodiol, 1,2-butanodiol ou 1,4-butanodiol), e um carboidrato. Em algumas modalidades, um poliol de carboidrato é um sacarídeo cíclico. Em algumas modalidades, um poliol de carboidrato é um álcool de açúcar hidrogenado.

[067] Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos são terminados com um grupo orgânico adequado. Em certas modalidades, um bloco de alquilenoglicol de um copolímero fornecido é terminado com um grupo orgânico adequado. Em algumas modalidades, grupos orgânicos adequadossão alifático, acila, heteroalifático, aril ou heteroaril. Em algumas modalidades, um grupo orgânico adequado é um carboidrato, uma proteína ou um peptídeo.

[068] Em algumas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são copolímeros em bloco. Em algumas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são copolímeros aleatórios.

[069] Em algumas modalidades, os copolímeros fornecidos compreendem DHA, glicerol ePEG. Em algumas modalidades, um

copolímero pDHA fornecido compreende um primeiro bloco de PEG e um segundo bloco compreendendo DHA e glicerol. Em algumas modalidades, o segundo bloco compreendendo DHA e glicerol é um copolímero em bloco. Em algumas modalidades, o segundo bloco compreendendo DHA e glicerol é um copolímero aleatório.

[070] Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são copolímeros em dibloco de poli()alquilenoglicol)-pDHA. Em certas modalidades, copolímeros de pDHA fornecidos são copolímeros em dibloco de poli(etilenoglicol)-pDHA. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são copolímeros em dibloco de poli(glicerol)-pDHA.

[071] Em certas modalidades, um bloco de poli(alquilenoglicol) de um copolímero fornecido é linear. Em outras modalidades, um bloco de poli(alquilenoglicol) de um copolímero fornecido é ramificado. Em certas modalidades, um bloco PEG de um copolímero fornecidoé ramificado. Em certas modalidades, um bloco PEG de um copolímero fornecido é um PEGA comb. Em certas modalidades, um bloco PEG de um copolímero fornecido é um PEG estrela. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende de 3 a 200 cadeias de PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende de 3 a 100cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende de 3 a 50 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende de 3 a 40 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um

bloco PEG ramificado compreende de 3 a 30 cadeias de PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende de 3 a 20 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 10 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 9 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 8 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 7 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 6 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 5 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 4 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central. Em algumas modalidades, um bloco PEG ramificado compreende 3 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central.

[072] Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 10.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca

de 100 a cerca de 100.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 50.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 10.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 50.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 10.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 5.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.000 a cerca de 5.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.000 a cerca de 4.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.500 a cerca de 4.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.500 a cerca de 3.500 Dalton. Em certas modalidades, um bloco pDHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 3.000 Dalton.

[073] Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um $P_m$de cerca de 100 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 10.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de

100.000 a cerca de 1.000.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 100.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 50.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 100 a cerca de 10.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 50.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 10.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 1.000 a cerca de 5.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.000 a cerca de 5.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 3.000 a cerca de 6.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.500 a cerca de 4.000 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 2.500 a cerca de 3.500 Dalton. Em certas modalidades, um bloco de poliol não-DHA de copolímeros fornecidos tem um P_m de cerca de 5.000 Dalton.

[074] Em certas modalidades, um copolímero fornecido é um hidrogel. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido não é reticulado. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido é reticulado. Em algumas modalidades,

um copolímero fornecido tem a propriedade de diminuir a viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 100% a cerca de 2.000%. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 200% a cerca de 1.000%. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 200% a cerca de 800%. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 300% a cerca de 700%. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 400% a cerca de 600%. Em algumas modalidades, um hidrogel fornecido tem um ganho de peso por inchaço porcentual de cerca de 500% a cerca de 600%.

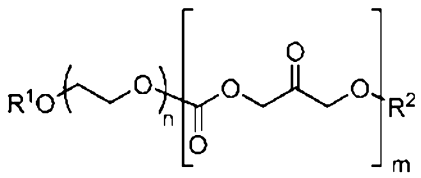
[075] Em algumas modalidades, um copolímero fornecido tem uma densidade de emaranhamento de cerca de 5×10^{22} m^{-3}a cerca de 5×10^{26} m^{-3}. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido tem uma densidade de emaranhamento de cerca de 5×10^{23} m^{-3} a cerca de 1×10^{25} m^{-3}. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido tem uma densidade de emaranhamento de cerca de 5×10^{24} m^{-3} a cerca de 5×10^{25} m^{-3}. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido tem uma densidade de emaranhamento de cerca de 1×10^{24} m^{-3} a cerca de 5×10^{24} m^{-3}. Em algumas modalidades, um copolímero fornecido tem uma densidade de emaranhamento de cerca de 5×10^{24} m^{-3}.

[076] Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 30 a cerca de 1000 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido

tem um tempo de relaxamento de cerca de 100 a cerca de 500 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 200 a cerca de 500 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 200 a cerca de 400 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 200 a cerca de 350 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 225 a cerca de 275 segundos. Em certas modalidades, um copolímero fornecido tem um tempo de relaxamento de cerca de 250 segundos.

[077] Diidroxiacetona é conhecida por reagir com aminoácidos nas camadas superiores da pele para produzir um efeito de bronzeamento. O produto das reações de DHA-proteína da pele é, portanto, proteínas funcionalizadas com DHA monomérico, DHA não-polimérico. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos não compreendem conjugados de DHA-proteína formados por uma reação de Maillard (ou seja, a reação entre um açúcar redutor e um aminoácido).

[078] Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é de fórmula **VII-a**:



VII-a

em que

R^1 e R^2 são cada um independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de C_{1-20} alifático; um anel carbocíclico monocíclico saturado ou

parcialmente insaturado de 3 a 7 membros; um anel carbocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros com 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros com de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heteroaril de 5 a 6 membros com de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heteroaril bicíclico de 8 a 10 membros com de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e

cada um dentre n e m varia independentemente de 1 a 2000.

[079] Em certas modalidades, R^1 é alifático C_{1-20}. Em certas modalidades, R^1 é C_{1-10} alifático. Em certas modalidades, R^1 é C_{1-6} alifático. Em certas modalidades,R^1 é metil. Em algumas modalidades, R^1 é um grupo orgânico adequado. Em algumas modalidades, R^1 é selecionado do grupo consistindo de carboidratos, proteínas e peptídeos.

[080] Em algumas modalidades, R^2 é alifático C_{1-20}. Em certas modalidades, R^2 éC_{1-10} alifático. Em certas modalidades, R^2 é C_{1-6} alifático. Em certas modalidades, R^2 é metil.

[081] Em algumas modalidades, n é de 1 a 2000. Em algumas modalidades, n é de10 a 1000. Em algumas

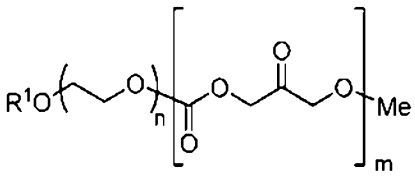
modalidades, n é de 10 a 500. Em algumas modalidades, n é de 10 a 250. Em algumas modalidades, n é de 10 a 200. Em algumas modalidades, n é de 10 a 150. Em algumas modalidades, n é de 50 a 200. Em algumas modalidades, n é de 75 a 125. Em algumas modalidades, n é um número tal que o peso molecular total do bloco n entre colchetes é de cerca de 200 a cerca de 20.000 Dalton. Em algumas modalidades, n é um número tal que o peso molecular total do bloco n entre colchetes é de cerca de 500 a cerca de 10.000 Dalton. Em algumas modalidades, n é um número tal que o peso molecular total do bloco n entre colchetes é de cerca de 1.000 a cerca de 10.000 Dalton. Em algumas modalidades, n é um número tal que o peso molecular total do bloco n entre colchetes é de cerca de 2.000 a cerca de 10.000 Dalton. Em algumas modalidades, n é um número tal que o peso molecular total do bloco n entre colchetes é de cerca de 3.000 a cerca de 6.000 Dalton.

[082] Em algumas modalidades, m é de 1 a 2000. Em algumas modalidades, m é de 2 a 2000. Em algumas modalidades, m é de 5 a 2000. Em algumas modalidades, m é de 5 a 500. Em algumas modalidades, m é de 5 a 250. Em algumas modalidades, m é de 5 a 200. Em algumas modalidades, m é de 5 a 100. Em algumas modalidades, m é de 15 a 50. Em algumas modalidades, m é de 20 a 30. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 200 até cerca de 20.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 500 até cerca de 10.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total

do bloco m entre colchetes é de cerca de 1.000 até cerca de 10.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 2.000 até cerca de 8.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 3.000 até cerca de 7.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 4.000 até cerca de 6.000 Dalton. Em algumas modalidades, m é um número tal que o peso molecular total do bloco m entre colchetes é de cerca de 5.000 Dalton.

[083] Em algumas modalidades, os pesos moleculares aqui descritos se referem ao peso molecular de uma única molécula ou parte de uma molécula. Em algumas modalidades, os pesos moleculares aqui descritos se referem ao peso molecular médio em uma composição de polímeros fornecidos.

[084] Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é de fórmula **VII-b**:



VII-b

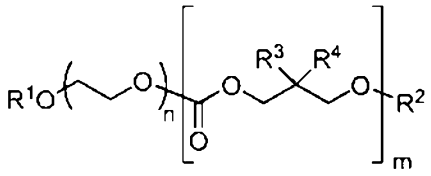
em que cada um de R^1, n e m são como definidos acima e descritos nas classes e subclasses da presente invenção.

[085] Será percebido que os copolímeros de pDHA fornecidos compreendem um grupo cetona, que pode ser protegido com um grupo carbonila protetor. Por exemplo, os polímeros fornecidospodem ser feitos usando monômero e/ou dímero de diidroxiacetona que são quimicamente protegidos,

por exemplo, a partir do monômero de diidroxiacetona protegido, onde o grupo carbonil do monômero é protegido, por exemplo, de 2,2-(dialcóxi C_1-C_{10}-propano-1,3-diol, ou de 2,2-dimetoxipropano-1,3-diol. Outras formas protegidas do material de partida incluem aquelas em que o grupo carbonila do monômero é protegido com metoxibenzil, benziloxi, ou aliloxi, ou aqueles onde os grupos hidroxila do dímero são protegidos, por exemplo, de 2,5-(dialcóxi-C_1-C_{10}-2,5-bis(hidroximetil)-[1,4]-dioxano. O 2,2-dimetoxipropano-1,3-diol é prontamente feito a partir da combinação do monômero e do dímero de DHA, conforme descrito em Ferroni, E.L., et al, J. Org. Chem. 64,4943-4945 (1999).

[086] Além de polimerização do monômero funcionalizado, os copolímeros de pDHA fornecidos podem ser funcionalizadosno estágio de polímero. Tal funcionalização foi demonstrada anteriormente na técnica (ver, por exemplo, a Publicação da Patente Americana No. 2008-0194786). Por exemplo, um composto de fórmula **VII-a** pode ser funcionalizado por um ou mais nucleófilos. Em certas modalidades, um composto de fórmula **VII-a**é tratado com uma amina e um agente redutor adequado. Em algumas modalidades, o agente redutor é selecionado a partir de $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OCOCH_3)_3$.

[087] Deste modo, em certas modalidades, os copolímeros de pDHA fornecidos são de fórmula**VIII**:



VIII

em que cada um de R^1, R^2, n e m são como acima definidos e descritos em classes e subclasses aqui; e

R^3 e R^4 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de R^5, $-OR^5$e$-N(R^5)_2$; ou:

R^3 e R^4 são, opcionalmente, tomados em conjunto com os átomos intervenientes para formar um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membro com de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; e

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alifático C_{1-20}; um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 3 a 7 membro; um anel carbocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 7 a 10 membros; um anel aril bicíclico com de 8 a 10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 3 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heteroaril de 5 a 6 membros com de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heteroaril bicíclico de 8 a 10 membros

com de 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[088] Em algumas modalidades, R^3é R^5. Em algumas modalidades, R^3 é-OR^5. Em outras modalidades, R^3 é-$N(R^5)_2$. Em algumas modalidades, R^3 é-$N(R^5)_2$, em que cada R^5 é independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado a partir de alifático C_{1-10} ou fenil. Em algumas modalidades, R^3 é-$NH(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2H$.

[089] Em algumas modalidades, R^4 é R^5. Em algumas modalidades, R^4 é-OR^5. Em outras modalidades, R^4 é-$N(R^5)_2$.

[090] Em certas modalidades, R^3 e R^4 formam um grupo protetor carbonil adequado. Grupos protetores carbonil adequados são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes em Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ªedição, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade do qual sendo aqui incorporada por referência.

[091] Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de R^5, -OR^5e-$N(R^5)_2$. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -$N(R^5)_2$, em que R^5 é alifático C_{1-20}. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -OR^5, em que R^5 é alifático C_{1-20}. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -OR^5, em que R^5 é alifático C_{1-10}. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -OR^5, em que R^5 é alifático C_{1-6}. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -OR^5, em que R^5 é etil. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são cada um -OR^5, em que R^5 é metil.

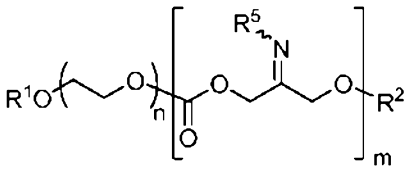
[092] Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são tomados em conjunto com os seus átomos intervenientes para formar um anel heterocíclico monocíclico saturado ou

parcialmenteinsaturado de 3 a 7 membro espirocíclico com de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são tomados em conjunto com os seus átomos intervenientes para formar um cetal cíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído. R^3 e R^4 não são tomados em conjunto com os seus átomos intervenientes para formar um cetal cíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído.

[093] Em certas modalidades, R^5 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^5 é alifático C_{1-20}. Em certas modalidades, R^5 é um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 3 a 7 membros. Em certas modalidades, R^5 é um anel carbocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 7 a 10 membros. Em certas modalidades, R^5 é fenil. Em certas modalidades, R^5 é um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros. Em certas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado com de 3 a 7membros, com 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em certas modalidades, R^5 é um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros com de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em certas modalidades, R^5 é um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros. Em certas modalidades, R^5 é um anel heteroaril de 5 a 6 membros com de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em certas modalidades, R^5 é um anel heteroaril bicíclico de 8 a 10 membros com de 1 a 4 heteroátomos independentemente

selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

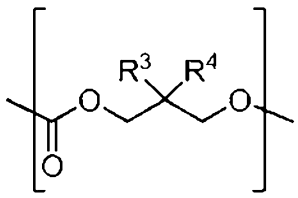
[094] Em certas modalidades, copolímeros de pDHA fornecidos são de fórmula **IX**:



IX

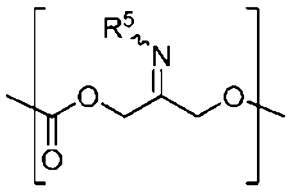
em que cada um de R^1, R^2, R^5, n e m são como definidos acima e descritos em classes e subclasses aqui.

[095] Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido compreende uma subunidade de repetição:



em que cada um de R^3 e R^4 são como definidos acima e descritos em classes e subclasses aqui.

[096] Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido compreende uma subunidade de repetição:



em que R é como definido acima e descrito nas classes e subclasses aqui.

[097] Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é poli(carbonato de MPEG-b-2-oxipropileno). Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é carbonato de poli(MPEG-b-2,2,di(alifático C_{1-12})óxi-1,3-

propileno). Em certas modalidades, um copolímero de pDHA fornecido é poli(carbonato de MPEG-b-2,2,-dimetióxi-1,3-propileno).

Copolímero de MPEG-pDHA

[098] Como descrito acima, a presente divulgação fornece copolímeros de pDHA e os usos dos mesmos. Em algumas modalidades, os copolímeros dibloco fornecidos compreendem monometóxi-polietilenoglicol e um policarbonato à base de metabólito humano, diidroxiacetona.

[099] Polímeros à base de polietilenoglicol (PEG)têm recebido atenção considerável como biomateriais, devido às propriedades químicas e biológicas favoráveis do PEG, em particular a sua biocompatibilidade estabelecida e baixa imunogenicidade (Hubbell, J. A. (1998) "Synthetic biodegradable polymers for tissue engineering and drug delivery." Curr Opin Solid St Mat Sci 3, 246-251). DHA é uma cetose com três carbonos que é um metabólito intermediário na via da glicólise, tornando-se um bloco de construção promissor para novos biomateriais (Mathews, C., Van Holde, K. (1996) Biochemistry (The Benjamin/Cummings Publishing Co, Menlo Park, CA)). Além disso, o DHA é facilmente produzido como produto de fermentação a partir de xarope de milho e metanol (Kato, N., Kobayashi, H., Shimao, M., Sakazawa, C. (1986) "Dihydroxyacetone production from methanol by a dihydroxyacetone kinase deficient mutant of hansenula-polymorpha." Appl Microbiol Biot 23, 180-186). Ele é atualmente usado como o ingrediente ativo em loções de bronzeamento artificial devido à sua capacidade de formar bases de Schiff pela reação de aminas primárias com seu C2 carbonil (Soler, C,

Soley, M. (1993) "Rapid and delayed-effects of epidermal growth-factor on gluconeogenesis." Biochem J 294, 865-872; Davis, L. (1973) "Structure of dihydroxyacetone in solution." Bioorg Chem 2, 197-201; Nguyen, B. C, Kochevar, I. E. (2003) "Influence of hydration on dihydroxyacetone-induced pigmentation of stratum corneum." J Invest Dermatol 120, 655-661). O policarbonato à base de DHAé hidrofílico, porém insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos comuns, e também pode ser melhorado para a funcionalização em uma etapa através de aminação redutiva no grupo C2 carbonil (Zelikin, A. N., Zawaneh, P. N., Putnam, D. (2006) "A functionalizable biomaterial based on dihydroxyacetone, an intermediate of glucose metabolism." Biomacromolecules 7, 3239-3244).

[100] Em certas modalidades, um copolímero dibloco MPEG-pDHA fornecido captura algumas das propriedades de ambos os seus blocos constitutivos e as incorpora para formar um hidrogel fisicamente reticulado na hidratação. Embora não se deseje ater a qualquer teoria em particular, acredita-se que hidrogéis a base de MPEG-pDHA podem ser injetados no leito da ferida para agir tanto como um preenchimento de espaço quanto um bioadesivo devido à capacidade do pDHA de se ligar a aminas primárias (Zelikin, supra), permitindo que o gel mantenha as pontas do tecido unidas e vede ao redor dos vasos sanguíneos e linfáticos avariados, reduzindo assim o acúmulo de fluidos.

[101] Conforme descrito acima, as propriedades eo desempenho do gel podem ser controlados ajustando o comprimento dos blocos de constituição do polímero. Experimentos estão descritos nos Exemplos a seguir, em que

MPEG-pDHA é sintetizado em vários pesos moleculares (P_m). Nesses experimentos particulares, o P_m do MPEG foi mantido constante em 5000, uma vez que, neste baixo P_m, ele pode sofrer depuração renal como exigido pelo FDA para uso aprovado em seres humanos. O P_m de pDHA variou (3000, 5000 e 7000) para produzir os três copolímeros em bloco desejados (abreviados como 5000-3000, 5000-5000 e 5000-7000). MPEG é um polímero hidrofílico solúvel em água, enquanto pDHA é insolúvel em água, porém hidrofílico baseado em medições de ângulo de contato (Zelikin, supra). Estas características permitem que os copolímeros em bloco formem nanopartículas em baixas concentrações em ambientes aquosos (Zawaneh, supra). A presentes divulgação descobriu inesperadamente que, em concentrações de polímero mais altas, os copolímeros em bloco formam géis com redes fisicamente emaranhadas. Enquanto tal gelificação física foi observadaanteriormente com certos géis de copolímeros multibloco em solventes seletivos (Wang, L. W., Venkatraman, S., Gan, L. H., Kleiner, L. (2005) "Structure formation in injectable poly(lactide-co- glycolide) depots. II. Nature of the gel." J Biomed Mater Res 12B, 215-222; Nyrkova, I. A., Khokhlov, A. R., Doi, M. (1993) "Microdomains in Block-Copolymers and Multiplets in Ionomers - Parallels in Behavior." Macromolecules 26, 3601-3610; He, X. W., Herz, J., Guenet, J. M. (1988) "Physical gelation of a multiblock copolymer - Effect of copolymer composition." Macromolecules 21, 1757-1763; He, X. W., Herz, J., Guenet, J. M. (1989) "Physical gelation of a multiblock copolymer - Effect of solvent type." Macromolecules 22, 1390-1397), os processos e/ou condições

necessários para realizar a formação de hidrogel para qualquer dado copolímero não são previsíveis.

[102] Foi anteriormente observado que um aumento no comprimento de cadeia de pDHA aumenta o tamanho dos domínios pDHA insolúveis que formam as ligações cruzadas físicas do gel, e reduz a contribuição relativa do domínio MPEG hidrofílico (Wang 2005, supra). Embora não se deseje ater a qualquer teoria em particular, acredita-se que o comprimento da cadeia pDHA aumentado subsequentemente aumente a densidade de emaranhamento, como mostrado no Exemplo 1, que por sua vez influencia a porosidade do gel e absorção de água. Alto teor de água eporosidade aumentada tendem a melhorar a biocompatibilidade do material, e também podem influenciar a sua viscosidade e natureza elástica (Langer, supra).

[103] Em certas modalidades, os géis MPEG-pDHA fornecidos exibem um elevado teor de água que diminui com o aumento do comprimento da cadeia de pDHA e a densidade de emaranhamento, como mostradona Tabela 2 do Exemplo 1. Por exemplo, asmicrografias de varredura eletrônica (SEMs) de géis criogenicamente congelado/liofilizados mostrados na Figura 1 ilustram também um elevado grau de porosidade que diminui com o aumento do comprimento da cadeia de pDHA e a densidade de emaranhamento.

[104] Duas características que podem ser úteis para novos biomateriais são a taxa de degradação e a composição dos produtos de degradação. Exemplo 2 apresenta estudos de degradação *in vitro* realizados em determinados copolímeros em bloco MPEG-pDHA que indicam que taxas de degradação são surpreendentemente rápidas para um policarbonato e diminuem

com o aumento do P_m do bloco de pDHA. Em certas modalidades, os copolímeros fornecidos se degradam completamente em 24 horas (**Figura 3a**). **Figura 3b** é um RMN ^1H característico de certos produtos de degradação de copolímero em bloco, que mostra que os produtos de degradação de polímeros solúveis são MPEG, DHA monomérico e, presumivelmente, CO_2 (CO_2 é um subproduto comum da degradação do policarbonato) (Tangpasuthadol, V., Pendharkar, S. M., Kohn, J. (2000) "Hydrolytic degradation of tyrosine-derived polycarbonates, a class of new biomaterials. Parte I: Study of model compounds." Biomaterials 21, 2371-2378; Zhu, K. J., Hendren, R. W., Jensen, K., Pitt, C. G. (1991) "Synthesis, properties, and biodegradation of poly(1,3-Trimethylene Carbonate)." Macromolecules 24, 1736-1740). Como referência, a **Figura 11** inclui RMNs ^1H de MPEG e DHA puro, respectivamente. Uma comparação da **Figura 3** e da **Figura 11** mostra que os sinais de RMN 1H se sobrepõem, indicando que os produtos de degradação do MPEG-pDHA são MPEG e DHA monoméricos.

[105] Além destes estudos *in vitro*, estudos *in vivo* foram realizados para determinar a eficácia dos copolímeros pDHA na prevenção de seroma pós-operatório. Conforme descrito no Exemplo 3, os copolímeros de pDHA fornecidos são eficazes na redução significativa do volume de seroma médio em comparação aos controles. Dado a facilidade de distribuição (injeção), a compatibilidade com o tecido vivo e a eficácia *in vivo*, os polímeros fornecidos foram demonstradoscomo sendo biomateriais cirúrgicos altamente eficazes.

Métodos de Uso

[106] Em algumas modalidades, os copolímeros de pDHA da presente divulgação são fornecidos para uso na medicina. Em algumas modalidades, os copolímeros de pDHA da presente divulgação são fornecidos para uso em cirurgia. Em certas modalidades, copolímeros de pDHA da presente divulgação são fornecidos para uso em cirurgias reconstrutivas. Em certas modalidades, os copolímeros de pDHA da presente divulgação são fornecidos para uso na prevenção de seroma. Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece métodos de uso dos copolímeros de pDHA fornecidos para eliminar o espaço morto pós-operatório e reduzir a formação de seroma.

[107] Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece um método de tratamento que compreende a administração de um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona (PDHA) em ou perto de um leito da ferida ou do sítio cirúrgico de um paciente. Em certas modalidades, a presente divulgação fornece um método para a prevenção ou tratamento de seromas, o método compreendendo a etapa de: administrar um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona (pDHA) em ou perto de um leito da ferida ou sítio cirúrgica. Em certas modalidades, o leito da ferida ou sítio cirúrgico é no abdômen.

Seromas

[108] Um seroma é um acúmulo anormal de fluido seroso no interior dos tecidos do corpo, semelhante a uma vesícula interna. Acúmulos de fluido seroso pós-operatório são frequentemente encontrados em pacientes, particularmente quando um procedimento cirúrgico exigiu a soltura de partes relativamente grandes da pele do tecido subcutâneo subjacente e fáscia profunda (por exemplo, cirurgias

ablativas e reconstrutivas). Cirurgias que requerem extensa dissecção tecidual e criam grandes espaços vazios podem interromper o fluxo linfático normal. Subsequentemente, o fluido transudado se acumula nesses "espaço mortos" mal drenados, resultando na formação de um seroma (Agrawal, A., Ayantunde, A. A., Cheung, K. L. (2006) "Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery." ANZ J Surg 76, 1088-1095; Kuroi, K., et al. (2005) "Pathophysiology of seroma in breast cancer." Breast Cancer 12, 288-293). Seromas podem levar a morbidez significativa do paciente como infecção, diminuição da mobilidade do membro e reoperação (Agrawal, supra; Schwabegger, A., Ninkovic, M., Brenner, E., Anderl, H. (1997) "Seroma as a common donor site morbidity after harvesting the latissimus dorsi flap: Observations on cause and prevention.Ann Plas Surg 38, 594-597; Budd, D. C, Cochran, R. C, Sturtz, D. L., Fouty, W. J. (1978) "Surgical morbidity after mastectomy operations." Am J Surg 135, 218-220). As taxas de formação de seroma variam de 9,1 a 81%, dependendo da natureza do procedimento cirúrgico (Schwabegger, supra; Woodworth, P. A., McBoyle, M. F., Helmer, S. D., Beamer, R. L. (2000) "Seroma formation after breast cancer surgery: Incidence and predicting factors." Am Surg 66, 444-450; Roses, D. F., Brooks, A. D., Harris, M. N., Shapiro, R. L., Mitnick, J. (1999) "Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast." Ann Surg 230, 194-201; Abe, M., Iwase, T., Takeuchi T., Murai H., Miura S. (1998) "A randomized controlled trial on the prevention of seroma after partial or total mastectomy and axillary lymph node dissection." Breast Cancer 5, 67-69; Say, C. C,

Donegan, W. (1974) "Biostatistical evaluation of complications from mastectomy." Surg Gynecol Obstet 138, 370-376; Alvandi, R.Y., Solomon, M.J., Renwick, S.B., Donovan, J.K. (1991) "Preliminary results of conservative treatment of early breast cancer with axillary dissection and post operative radiotherapy. A retrospective review of 107 patients." Aust N Z J Surg 9, 670-674; Osteen, R. T., Karnell, L. H. (1994) "The national cancer data-base report on breast-cancer." Cancer 73, 1994- 2000). Notavelmente, mastectomias radicais modificadas levamà formação de taxas de formação de seroma variando de 15 a 38,6%, enquanto que mastectomias radicais relatam uma taxa tão alta quanto 52% (Budd, supra; Hayes, J. A., Bryan, R. M. (1984) "Wound-healing following mastectomy." Aust NZ J Surg 54, 25-27; Aitken, D. R., Hunsaker, R., James, A. G. (1984) "Prevention of seromas following mastectomy and axillary dissection." Surg Gynecol Obstet 158, 327-330; Chilson, T. R., Chan, F. D., Lonser, R. R., Wu, T. M., Aitken, D. R. (1992) "Seroma prevention after modified radical-mastectomy." Am Surg 58, 750-754; Terrell, G. S., Singer, J. A. (1992) "Axillary versus combined axillary and ectoral drainage after modified radical-mastectomy." Surg Gynecol Obstet 175, 437-440).

[109] Como exemplo, durante a realização de uma mastectomia radical, o cirurgião remove substancialmente todo o tecidos mamário do paciente entre a caixa torácica e uma área relativamente grande da pele de revestimento. Após a cirurgia, é necessário que a aba resultante relativamente grande da pele cicatrize com e seja aderida ao tecido subjacente. No entanto, umacúmulo de fluido seroso tende a

se acumular entre a aba da pele de revestimento e o tecido subjacente. Esteacúmulo de fluido do soro sério tende a evitar que a pele cicatrize com o tecido subcutâneo e a fáscia profunda, e também proporciona um meio altamente suscetível à infecção.

[110] Na atual prática clínica, drenos cirúrgicos de silicone são colocados no leito da ferida através de incisões com faca separadas para coletar o fluido transudado, mas eles podem ser uma fonte significativa de dor e desconforto aos pacientes, especialmente na sua remoção até várias semanas após o procedimento cirúrgico inicial. Além disso, estes procedimentos podem aumentar ainda mais o risco de infecção no sítio cirúrgico.

[111] Os copolímeros de PDHA fornecidos podem ser usados para tratar e prevenir seromas resultantes de uma variedade de procedimentos cirúrgicos. Tais procedimentos incluem, sem limitação, a ressecção do câncer e procedimentos de cirurgia gerais, tais como mastectomias, lumpectomias, embolectomias; excisões de lipoma, histerectomias, procedimentos de cirurgia plástica, como abdominoplastias, elevação de frontes, elevação de nádegas, elevação de face, lipossucção, enxertos de pele, cirurgia de implante (por exemplo, panturrilha, bíceps, tríceps, peitoral, pênis, subdérmica, transdérmica, dental, óssea), ritidectomias ou rinoplastias;mamaplastias; fechamento de biópsia, reconstrução da fenda palatina, reparo da hérnia incidional, ressecção do linfonodo, reparo de virilha, corte de cesária, reparo por trocarte laparoscópico, reparo do rasgo vaginal, procedimentos ortopédicos, laminectomias, tratamento de lesões traumáticas, tratamento de fístula,

fixação de enxerto, reparo de nervos, procedimentos de eletrocautério, ressecção das glândulas tireoide ou paratireoide, procedimentos odontológicos, como extração de dente e cirurgia das mãos. Os copolímeros de pDHA fornecidos também são úteis no tratamento e prevenção de seromas que podem resultar de procedimentos cirúrgicos veterinários.

Adesão Tecidual

[112] Copolímeros de pDHA fornecidos são úteis na prevenção de aderência tecidual pós-operatória. As adesões que podem ser formadas incluem a adesão de tecido ao tecido ou do tecido ao osso. Como se sabe de modo geral, a ocorrência de formação de adesão pós-operatória após a cirurgia interna é um grande problema na cirurgia abdominal. Por exemplo, as complicações de adesão tecidual podem afetar a fertilidade em pacientes ginecológicos. Uma vez que as adesões ocorrem em cerca de 70% das intervenções cirúrgicas abdominais ginecológicas, é evidente que há uma necessidade por um método adequado para evitar as adesões identificadas acima, e as complicações e desconforto ao paciente associados com isso.

[113] Sabe-se como separar as superfícies corporais internas adjacentes interpondo uma malha ou filme, de modo que durante a regeneração do tecido após a cirurgia nenhum contato exista entre as superfícies. Um material que foi empregado para prevenir as adesões é um material de politetrafluoretileno expandido conhecido como Gore-Tex®. Esse material, entretanto, não é hemostático e não é degradável pelo corpo humano. Assim, o implante permanece no corpo e, se necessário, deve ser removido cirurgicamente

após o processo de cicatrização. Outro material é uma barreira de malha de carboximetilcelulose conhecida como Interceed®. Este material, no entanto, não pode ser aplicado em um ambiente rico em sangue pois em tais circunstâncias o material perde rapidamente a sua função de barreira. Outros têm divulgado filmes de tereftalato de poli(etilenóxido) e polietileno como materiais de barreira para evitar adesões cirúrgicas (Gilding e Reed, em Polymer, Vol. 20 páginas 1454-1458 (Dezembro de 1979) e em Polymer, Vol. 22, páginas 499-504 (Abril de 1981).

[114] A presente divulgação fornece um método para a prevenção ou tratamento de adesão tecidual pós-operatória, o método compreendendo a etapa de: administrar um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona em ou próximo de um leito de ferida ou sítio cirúrgico. A presente divulgação também fornece um método para alcançar a hemostasia, o método compreendendo a etapa de: administrar um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona (pDHA) em ou perto de um leito da ferida ou sítio cirúrgico.

Hemostasia

[115] A presente divulgação fornece um método para alcançar a hemostasia, o método compreendendo a etapa de: administrar um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona (pDHA) em ou perto de um leito da ferida ou área cirúrgica. Em certas modalidades, o leito da ferida ou sítio cirúrgico compreende uma superfície hepática. Em certas modalidades, a etapa de administrar um material que compreende um copolímero de polidiidroxiacetona (pDHA) compreende a pulverização do

material sobre a superfície do sangramento.

[116] Em certas modalidades, os métodos aqui descritos são paliativos no que diz respeito às condições sendo tratadas. Em certas modalidades, os métodos são preventivos. Em certas modalidades, os métodos são curativos.

[117] A presente divulgação fornece composições "farmaceuticamente aceitáveis", que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais dos compostos descritos neste documento, formulados em conjunto com um ou mais veículos (aditivos) e/ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Conforme descrito em detalhes, as composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser especialmente formuladas para a administração na forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou peridural como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril; aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento ou um emplastro de liberação controlada.

[118] A presente divulgação fornece ainda kits que compreendem composições dos copolímeros de pDHA. O kit inclui opcionalmente instruções para a preparação e/ou administração de uma composição fornecida. Em certas modalidades, o kit inclui doses múltiplas da composição. Em certas modalidades, o kit inclui componentes adicionais ou ferramentas úteis para a preparação e/ou administração de uma composição. O kit pode incluir quantidades adequadas de cada componente para o tratamento de um indivíduo por uma semana, duas semanas, três semanas, quatro semanas ou

vários meses.

Exemplos

[119] Além daqueles descritos aqui, métodos de preparação de polidiidroxiacetona e seus derivados são descritos na Publicação de Patente Americana No. 2008/0194786, todo o conteúdo dos quais sendo aqui incorporado por referência.

Procedimentos gerais

[120] Monometóxi-poli(etilenoglicol) (MPG) (P_m 5000) foi comprado de Polysciences (Warrington, PA). Antes de usar, MPEG foi seco por destilação azeotrópica em tolueno. O dímero de diidroxiacetona (DHA), ácido p-toluenossulfônico, ortoformiato de trimetila, $Sn(Oct)_2$, cloroformato de etila e ácido fosfotúngstico a 5% foram adquiridos de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e usados como recebidos. Trietilamina, tetraidrofurano (THF), diclorometano (CH_2Cl_2), éter dietílico, metanol, tolueno e TFA foram adquiridos de VWR (West Chester, PA) e usados como recebidos. Seringas e PBS (pH 7,4) foram adquiridos de Fisher Scientific. Colágeno foi adquirido de MP Biomedicals.

[121] Os espectros de RMN ^1H foram registrados em um espectrômetro Mercury 300. Cromatografia de permeação em gel (GPC) foi realizada utilizando colunas PSS SDV 500A, 50A e M linear (em série) com uma fase móvel THF (1 mL/min) e padrões de poliestireno com detecção por UV (Waters 486) e RI (Waters 2410). As medições de reologia foram feitas usando um reômetro modular compacto Physica 300. As medições de microscopia de varredura eletrônica (SEM) foram realizadas utilizando o LEICA 440.

[122] O grau de inchaço (S.D.) de polímeros fornecidos foi obtido pela hidratação de 30 mg de cada peso molecular de MPEG-pDHA (n = 4) em 1,0 mL de PBS em temperatura ambiente. Os géis foram deixados decantar por cerca de 4 minutos em um papel de filtro para drenar o excesso de PBS. Os géis foram pesados para obter o peso inchado (W_s), em seguida, liofilizados e pesados novamente para obter o peso seco (W_d). S.D. foi calculado através da equação 1 (Barbucci, R., Rappuoli, R., Borzacchiello, A., Ambrosio, L. (2000) "Synthesis, chemical and rheological characterization of new hyaluronic acid-based hydrogels." JBiomat Sci-Polym E 11, 383-399):

$$S.D.\ (\%) = (W_s/W_d)*100 \quad (1)$$

[123] Os testes reológicos foram realizados com o compacto modular Physica 300 utilizando a geometria de placas paralelas (placa paralela de 8 mm de diâmetro). Os dados foram registrados usando o software US200 e analisados utilizando uma planilha do Excel. Todos os experimentos foramrealizadosa 28 e 37 °C. As propriedades viscoelásticas dos géis foram determinadas executando experimentos de varredura de frequência no modo oscilatório com uma amplitude de tensão de 1% efaixa de frequência de 0,1 a 100 1/s. Os experimentos de tensão em etapas, com uma tensão de 1%, foram realizados para determinar o relaxamento da tensão dos géis.

[124] A densidade do emaranhado foi calculada usando o módulo de armazenamento de platô,Ge (o G' máximo, onde G'/G" > 1) (Rubinstein, M., Colby, R. (2003) Polymer Physics (Oxford University Press, NYC); Macosko, C. W. (1994) Rheology: Principles, Measurements, and Applications

(VCH Publishers, NYC). Usando a Equação 2:

$$G_e = vkT \quad (2)$$

sendo que:

G_e é o platô G',

v é a densidade do emaranhado (m^{-3}),

k é a constante de Boltzman ($Kg.m^2.s^{-2}.K^{-1}$), e

T é a temperatura (K).

[125] O cálculo do tempo de relaxamento de cadeia (τ) foi obtido pela medição do módulo de relaxamento (G(t)) após uma pequena etapa de tensão (conforme mostrado na **Figura 10**). Utilizando a equação 3 (Rubinstein e Macosko, supra).

$$G(t) = G(\tau)\exp^{-1/\tau} \quad (3)$$

em que:

G(t) é o módulo de relaxamento (Pa),

G(τ) é constante (Pa),

t é o tempo (s), e

τ é o tempo de relaxamento da cadeia (s).

[126] Diferenciando e rearranjando a equação (3) se obtém:

$$\left[tG(t)\right]' = G\exp^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)}\left(1-\frac{t}{\tau}\right) \quad (4)$$

[127] Usando a equação 4, um gráfico de tG(t) vs. t produz um gráfico com um máximo em t = τ que é o tempo de relaxamento de cadeia (τ).

Exemplo 1

Síntese do Polímero

[128] O polímero poli(carbonato de MEG-b-2-oxipropileno) (**VII**) (MPEG-pDHA) foi sintetizado usando um protocolo anteriormente publicado (Zawaneh, supra).

Resumidamente, o dímero de diidroxiacetona (**II**) foi bloqueado em sua forma monomérica pela conversão do seu grupo C2 carbonila em um dimetoxiacetal usando ortoformiato de trimetila e ácido p-toluenossulfônico (**III**) (Ver **Figura 6**). Isto foi a seguir convertido em um carbonato cíclico de 6 membros (**IV**). **IV** foi polimerizado usando $Sn(Oct)_2$ na presença de monometoxi(poli)etilenoglicol (MPEG) para formar (**VI**). O peso molecular do MPEG foi fixado em 5000, enquanto o peso molecular da cadeia polimérica à base de DHA variou dependendo das razões de alimentação de reagente e das condições de injeção de $Sn(Oct)_2$ (pesos moleculares de 3000, 5000, 7000 e 10000 foram sintetizados). Este polímero foi subsequentemente desprotegido usando uma mistura de TFA-água (4: 1) para produzir o polímero desejado, MPEG-PDHA (**VII**). A quantidade de TFA-água necessária para desproteger o polímero depende do comprimento do segmento à base de PDHA. A Tabela 1 resume as condições de polimerização utilizadas para sintetizar cada peso molecular. O esquema reacional também é mostrado na **Figura 6**. MPEG-pDHA RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 5,00 (s, 4H), 3,50 (s, 4H), 3,24 (s, 3H).

Tabela 1. Resumo das condições de polimerização e desproteção usadas.

MPEG-pDHA	Alimentação de MPEG (mg)	Alimentação de IV (mg)	$Sn(Oct)_2$ (μL)	Temp. de injeção de $Sn(Oct)_2$ (°C)	TFA:H_2O:VI (mL/100 mg)
5000-3000	550	470	10	25	0,92

5000-5000	250	420	10	100	1,30
5000-7000	150	420	8	100	1,50
5000-10000	100	520	8	100	1,80

Tabela 2. Resumo das medições de inchaço do gel MPEG-pDHA, densidade de reticulação e tempos de relaxamento de cadeia após o cisalhamento. O aumento do comprimento de cadeia de pDHA reduz a extensão do inchaço e aumenta a densidade de reticulação de hidrogel e o tempo de relaxamento.

Amostra de MPEG-pDHA	Ganho de peso do inchaço (%)	Densidade do emaranhado ν (m^{-3})	Tempo de relaxamento τ (s)
5000-3000	587,5 ± 18,3	4,96e24	250
5000-5000	513,1 ± 12,2	1,48e25	250
5000-7000	396,0 ± 22,3	3,25e25	350

Caracterização do hidrogel

[129] Em algumas modalidades, os hidrogéis de MPEG-pDHA são tixotrópicos e exibem uma tendência de diminuição das viscosidades com o aumento da taxa de cisalhamento (**Figura 2a**). Esta natureza tixotrópica permite que os hidrogéis formem materiais extrusáveis que podem ser distribuídos (por exemplo, a um seroma) por injeção, mesmo em sítios remotos. Um aumento no comprimento da cadeia de pDHA e o subsequente aumento na densidade do emaranhado leva a um aumento na viscosidade do hidrogel (**Figura 2a**). **Figura 2b** ilustra um exemplo de MPEG-pDHA 5000-5000 na extrusão de uma agulha hipodérmica de furo estreito 26G. Um conjunto

completo de medidas de viscosidade a 28 °C e 37 °C é fornecido na **Figura 7**.

[130] Em certas modalidades, o controle da densidade de emaranhamento do hidrogel é útil para controlar a sua viscosidade e porosidade. As densidades de emaranhamento são calculadas a partir das medições em módulo de armazenamento (G') e perda (conforme descrito acima), que também fornecem compreensão na natureza elástica dos géis. **Figura 2c** é um exemplo de um gráfico de G' e G" típico, conforme obtido por um hidrogel MPEG-pDHA (5000-3000 e 5000-7000). Os valores de G' apresentam uma dependência de frequência muito baixa e são maiores do que os valores de G" por toda a faixa de frequência, uma característica de tendência dos hidrogéis elásticos(Vermonden, T., Besseling, N. A. M., van Steenbergen, M. J., Hennink, W. E. (2006) "Rheological studies of thermosensitive triblock copolymer hydrogels." Langmuir 22, 10180-10184; Nowak, A. P., et al. (2002) "Rapidly recovering hydrogel scaffolds from self-assembling diblock copolypeptide amphiphiles." Nature All, 424-428). Os valores de G' e G" também aumentam com o aumento do comprimento da cadeia de pDHA e a densidade de emaranhamento. Um conjunto completo de medições de G' e G" é fornecido nas **Figuras 8** e **9**.

[131] O tempo de relaxamento de cadeia MPEG-PDHA foi calculado a partir dos dados reológicos. Os cálculos de relaxamento ajudam a determinar a cinética de relaxamento de hidrogel após uma tensão na etapa, que pode fornecer informações sobre quanto tempo leva para as cadeias de hidrogel MPEG-pDHA relaxarem até os seus estados de equilíbrio após a injeção no sítio do seroma. Tempos de

relaxamento rápidos ajudam a garantir que um biomaterial rapidamente seja revertido ao seu estado de equilíbrio e, subsequentemente, reduz o número de variáveis que podem influenciar o desempenho de um hidrogel terapêutico*in vivo*. Em algumas modalidades, o géis MPEG-pDHA exibemrápidos tempos de relaxamento (250-350 s), que também aumentam com o comprimento da cadeia de PDHA e a densidade de emaranhamento (Ver Tabela 2) (Sahiner, N., Singh, M., De Kee, D., John, V. T., McPherson, G. L. (2006) "Rheological characterization of a charged cationic hydrogel network across the gelation boundary." Polymer 47, 1124-1131). Equações que foram usadas para calcular os tempos de relaxamento de hidrogel MPEG-pDHA são mostrados acima. Um conjunto completo de dados de relaxamento de cadeia é fornecido na **Figura 10** e na Tabela 3.

Tabela 3: Tempo de relaxamento de MPEG-pDHA. Os tempos de relaxamento aumentam com o aumento do comprimento da cadeia de pDHA.

MPEG-pDHA	τ (s) a 28 °C	τ (s) a 37 °C
5000-3000	250	250
5000-5000	250	250
5000-7000	350	300

Exemplo 2

Degradação Hidrolítica in vitro

[132] Estudos de degradação *in vitro* foram realizados em MPEG-pDHA 5000-3000,5000-5000 e 5000-7000. As amostras do polímero foram pesadas em amostras de 20 mg e colocadas em 1,0 mL de PBS (pH = 7,4), em tubos de Eppendorf de 1,5 mL. As amostras foram colocadas em um agitador orbital e incubadas a 37 °C. As amostras foram recuperadas para cada

polímero nos pontos de tempo selecionados (n = 3). As amostras foram recuperadas, lavadas com água DI, liofilizadas, e novamente pesadas. Os produtos de degradação das amostrascompletamente degradadas foram caracterizados por RMN ^{1}H. RMN ^{1}H (D_2O) DHA δ: 4,40 (s; 4H), 3,55 (s; 6H). ^{1}H MPEG (D_2O) DHA δ: 3,70 (s; 4H).

Exemplo 3

Eficácia do Anti-eficácia (in vivo)

[133] Após a caracterização reológica e por degradação de MPEG-pDHA, foi avaliado como os hidrogéis se comportaram em uma aplicação cirúrgica potencial, a prevenção de seroma pós-operatório. Um modelo de mastectomia de rato bem estabelecido foi usado para determinar a eficácia de MPEG-pDHA, e para permitir a comparação direta com a literatura (Silverman, supra). Conforme mostrado na **Figura 4**, os controles não-tratados apresentaram um volume de seroma médio de 2,28 ± 0,55 mL, enquanto que os ratos tratados com MPEG-PDHA 5000-3000 apresentaram um volume de seroma médio significativamente reduzido de 0,044 ± 0,017 ($p < 0,01$). Interessantemente, ratos tratados com MPEG-pDHA 5000-5000 e 5000-7000 apresentaram um volume de seroma médio de 2,53 ± 0,70 ($p = 0,8$) e 1,93 ± 0,60 ($p = 0,2$), respectivamente, que são estatisticamente equivalentes aos animais controle não tratados. Exame pós-morte dos animais tratados com MPEG-pDHA 5000-3000 demonstrou total adesão fibrinosa entre a aba de pele elevada e a parede torácica, enquanto que nenhuma adesão foi evidente nos outros grupos de tratamento ou de controle. A degradação *in vivo*do polímero foi confirmada pela ausência de polímero residual (todas as

três composições) no exame histológico do tecido extirpado do leito da ferida, sete dias após a aplicação. No dia 1 após a cirurgia, MPEG-pDHA residual foi evidente (**Figura 12**), sugerindo que a taxa *in vivo*de degradação é mais lenta do que a observada*in vitro*, no entanto, nenhum polímero residual foi visualizado no dia 3 (**Figura 13**).

[134] Com relação à biocompatibilidade, não havia tecido de granulação inicial com aparência normal e uma resposta inflamatória brandaque era igual aos animais controle sem tratamento (**Figura 5**). Estes resultados sugerem que o MPEG-pDHA e seus produtos de degradação são bem tolerados pelos tecidos moles em torno do leito da ferida e não um impactam negativamentea sequência normal de cicatrização de ferida precoce.

Experimental

[135] Para avaliar a eficácia dos géis de polímero, cada gel à base de MPEG-pDHA foi avaliado com base em um modelo de rato bem estabelecido de formação de seroma (Lindsey, supra). Resumidamente, seguindo uma incisão na linha do meio, uma aba de pele foi levantada sobre o peito direito, expondo o músculo peitoral principal direito que foi então retirado. Uma linfadenctomia axilar direita foi então realizada bob um microscópio operacional. O hidrogel totalmente hidratado foi recém-preparado até a hidratação completa através da mistura de 100 mg de pó de MPEG-pDHA liofilizado com solução salina estéril em papel de filtro. Os ratos experimentais receberam 0,5 cc de hidrogel MPEG-pDHA no leito da ferida antes do fechamento, enquanto os controles receberam 0,5 cc de salina no leito da ferida antes do fechamento.

[136] Os animais foram sacrificados no dia sete pós-operatório por asfixia com dióxido de carbono, seguido por deslocamento cervical conforme diretrizes institucionais aprovados paratal investigação. O fluido do seroma foi aspirado por via percutânea, através de uma agulha de medida 18 e medido volumetricamente. O sítio de incisão foi então aberto e qualquer fluido de seroma remanescente foi removido por aspiração com agulha. Para determinar a biocompatibilidade *in vivo* do polímero, as seções daaba da pele e o leito da ferida subjacente foram removidos em bloco e analisados histologicamente (manchamento com H+E) para evidenciação do polímero residual e inflamação na área de aplicação. Um teste t bicaudal de student com variâncias desiguais foi realizado para determinar o valor de p (α = 0,05).

Exemplo 4

[137] Para fazer uma correlação entre a eficácia anti-seroma e a estrutura do polímero, realizamos três experimentos orientados por mecanismo. Primeiro, foi degradado MPEG-pDHA 5000-3000 em água em produtos oligoméricos para verificar se os produtos de degradação poliméricos foram um fator de causa na prevenção de seroma. Conforme mostrado na **Figura 4**, MPEG-pDHA hidrolisado foi ineficaz, sugerindo que o polímero completo na administração é necessário para a atividade anti-seroma. Em segundo lugar, o hidrogel MPEG-pDHA foi hidratado na presença de um excesso molar de 2 vezes de lisina (em relação ao grupos C2 carbonil) para determinar se a reatividade do C2 carbonil com as aminas primárias no tecido era necessária para a atividade anti-seroma. A

lisina foi adicionada para ocupar os grupos C2 carbonil, portanto, se a reatividade C2 com as aminas no tecido for necessária para a atividade, a formulação de lisina hidratada deve ser menos ativa. Conforme mostrado na **Figura 4**, embora a formulação de lisina hidratada apresentou um volume reduzido de seroma, a redução foi estatisticamente equivalente ao controle, sugerindo que a reatividade da C2 carbonila participa na prevenção do seroma. Em terceiro lugar, para determinar se MPEG-pDHA iniciou a cascata de coagulação para facilitar a integração tecidual, o efeito do polímero no tempo de protrombina (PT) e no tempo de tromboplastina parcial (PTT) foi medido. Os resultados demonstram que o biomaterial não tem nenhum efeito sobre PT e PTT, sugerindo que a ativação da cascata de coagulação não é um fator de prevenção de seroma. Detalhes adicionais, incluindo experimentos que descrevem a eficácia hemostática de copolímeros fornecidos, são descritos por Henderson, P.W., et al. (2009) "A rapidly resorbable hemostatic biomaterial based on dihydroxyacetone." Journal of Biomedical Materials Research Part A. DOI: 10.1002/jbm.a.32586), todo o conteúdo do qual sendo incorporado por referência.

[138] Embora tenha sido descrita uma série de modalidades da presente invenção, é evidente que nossos exemplos básicos podem ser alterados para fornecer outras modalidades que utilizam os compostos e métodos desta invenção. Portanto, será evidente que o escopo desta invenção é para ser definido pelas reivindicações em anexo, ao invés de pelas modalidades específicas que foram representadas a título de exemplo.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um material que compreende uma rede fisicamente emaranhada de copolímero de poli(etilenoglicol)/polidiidroxiacetona (PEG-pDHA), **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de seromas ou adesão tecidual pós-operatória em um paciente, compreendendo administrar o dito material em ou perto de um leito da ferida ou do sítio cirúrgico do dito paciente, em que o material é um hidrogel ou forma um hidrogel ao ser administrado.

2. Uso de um material que compreende uma rede fisicamente emaranhada de copolímero de poli(etilenoglicol)/polidiidroxiacetona (PEG-pDHA), **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para atingir a hemostasia em um paciente, compreendendo administrar o dito material em ou perto de um leito da ferida ou do sítio cirúrgico do dito paciente , em que o material é um hidrogel ou forma um hidrogel ao ser administrado.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o material é um pó e forma um hidrogel ao ser administrado.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que o leito da ferida ou o sítio cirúrgico compreende uma superfície hepática; ou em que a etapa de administração de um material que compreende um copolímero de poli(etilenoglicol)/polidiidroxiacetona (PEG-pDHA) compreende a pulverização do material na superfície do sangramento.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o leito da ferida ou sítio cirúrgico é no abdômen.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que

o copolímero PEG-pDHA é um copolímero em bloco; ou

o copolímero PEG-pDHA é um copolímero dibloco; ou

o copolímero PEG-pDHA é um copolímero tribloco; ou

o copolímero PEG-pDHA é um copolímero quadribloco; ou

o copolímero PEG-pDHA é um copolímero multibloco; ou

o copolímero PEG-pDHA é um hidrogel; ou

o copolímero PEG-pDHA é reticulado; ou

o copolímero PEG-pDHA não é reticulado.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o copolímero PEG-pDHA é um copolímero compreendendo PEG, pDHA e pelo menos um outro monômero.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o P_m do bloco PEG do copolímero dibloco PEG-pDHA é de 100 a 1.000.000 Dalton, preferivelmente em que o P_m do bloco PEG do copolímero dibloco PEG-pDHA é de 100 a 10.000 Dalton; ou em que o P_m do bloco de pDHA do copolímero dibloco PEG-pDHA é de 100 a 1.000.000 Dalton, preferivelmente em que o P_m do bloco de pDHA do copolímero dibloco PEG-pDHA é de 1.000 a 10.000 Dalton, preferivelmente em que o P_m do bloco de pDHA do copolímero dibloco PEG-pDHA é de 2.500 a 3.500 Dalton; ou

o bloco PEG é linear; ou

o bloco PEG é ramificado, preferivelmente em que o bloco PEG ramificado compreende 3 a 50 cadeias de PEG

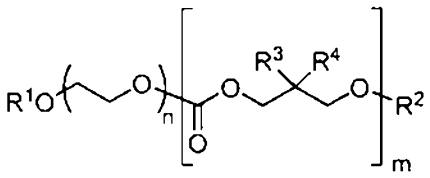
emanando de um grupo do núcleo central; ou em que o bloco PEG é um PEG comb; ou em que o bloco PEG é um PEG estrela, preferivelmente em que o PEG estrela compreende de 3 a 200 cadeias PEG emanando de um grupo do núcleo central.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o copolímero é o copolímero dibloco de PEG-pDHA, e é um hidrogel reticulado, preferivelmente em que:

o copolímero é tixotrópico; ou

o copolímero tem a propriedade de diminuir a viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento; ou

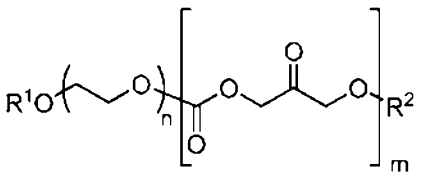
em que o bloco de PEG é terminado com um grupo orgânico adequado, em que o grupo orgânico é selecionado do grupo consistindo em carboidratos, proteínas e peptídeos; ou o copolímero é de fórmula VIII:



VIII

,

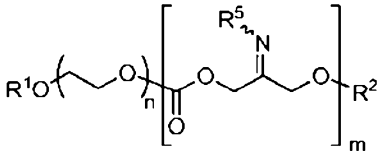
ou em que o copolímero é de fórmula VII-a:



VII-a

,

ou em que o copolímero é de fórmula IX:



IX

em que cada R^1 e R^2, são cada um independentemente um grupo opcionalmente substituído selecionado de alifático C_{1-20}; um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros; um anel carbocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros; fenil; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heteroaril de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heteroaril bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e

n e m cada um independentemente varia de 1 a 2000; e

R^3 e R^4 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em R^5, $-OR^5$ e $-N(R^5)_2$; ou:

R^3 e R^4 são, opcionalmente, tomados em conjunto com seus átomos intervenientes para formar um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membro tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros tendo de 1 a 3

heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; e

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alifático C_{1-20}; um anel carbocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros; um anel carbocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros; fenil; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heterocíclico monocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um anel heterocíclico bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 7 a 10 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; um anel aril bicíclico de 8 a 10 membros; um anel heteroaril de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou um anel heteroaril bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

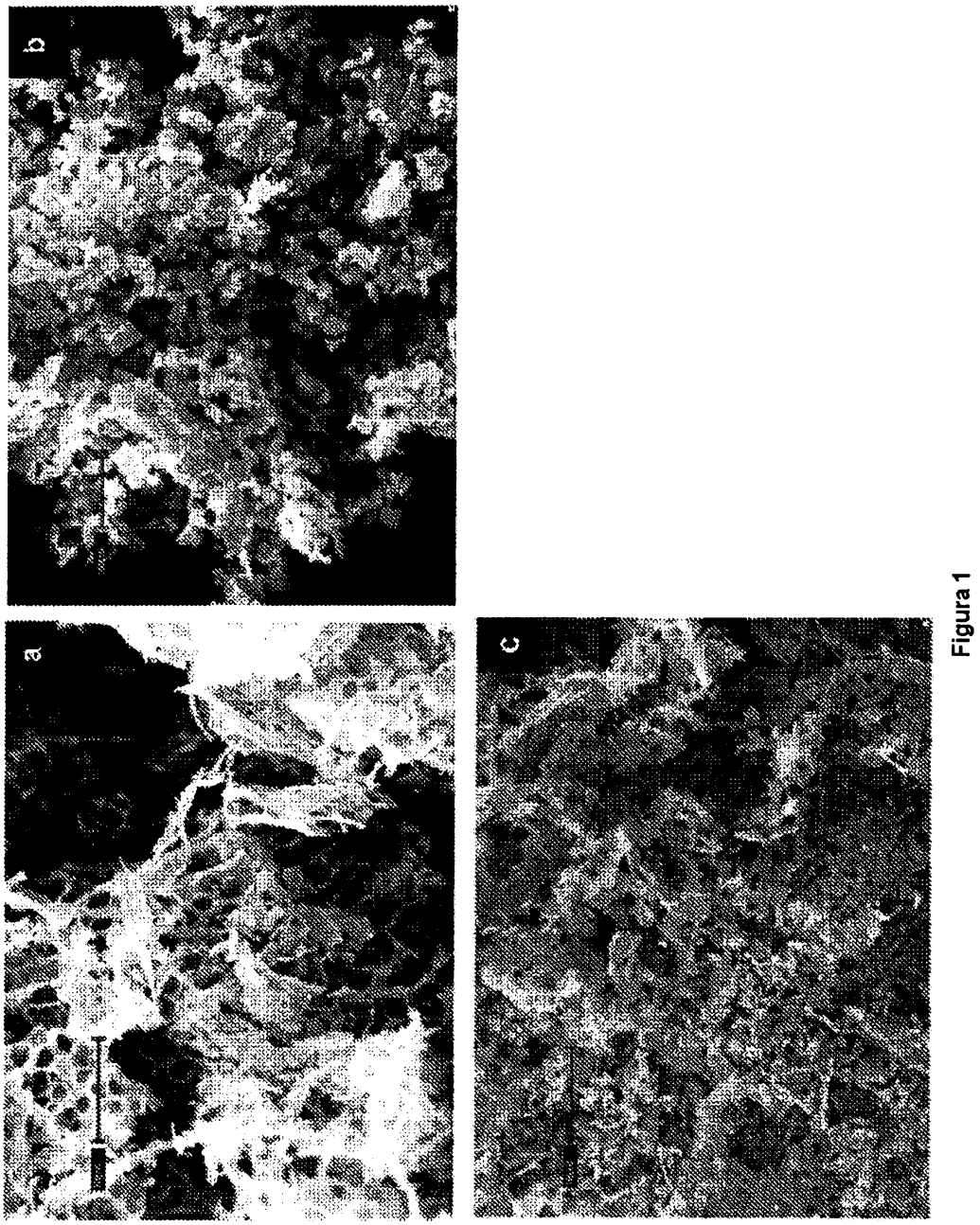


Figura 1

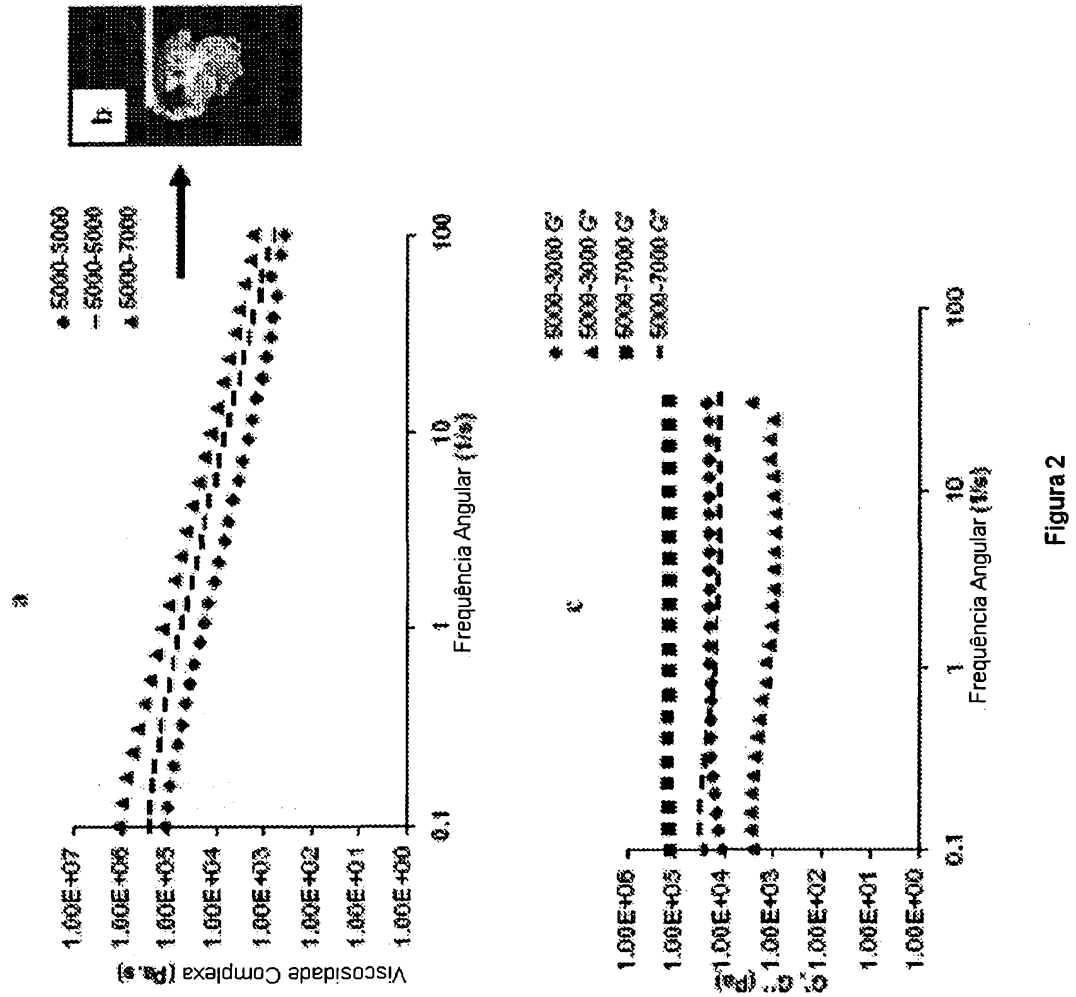
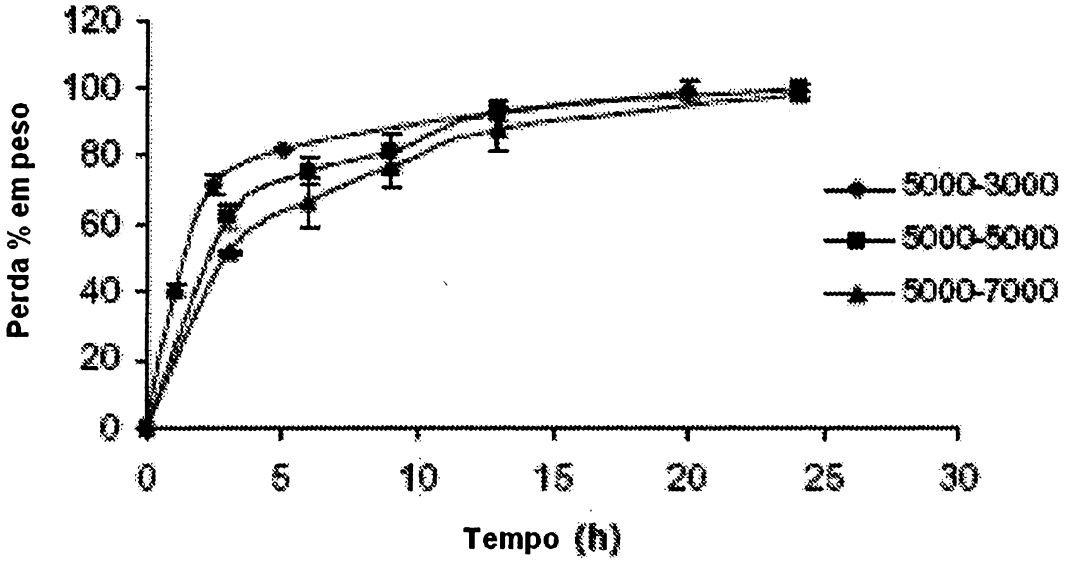

a
b
c
5000-5000
5000-5000
5000-7000
Viscosidade Complexa (Pa.s)
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
5000-3000 G'
5000-3000 G"
5000-7000 G'
5000-7000 G"
Módulo (Pa)
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)

Figura 2

a


120
100
80
60
40
20
0
Perda % em peso
0
5
10
15
20
25
30
Tempo (h)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

b

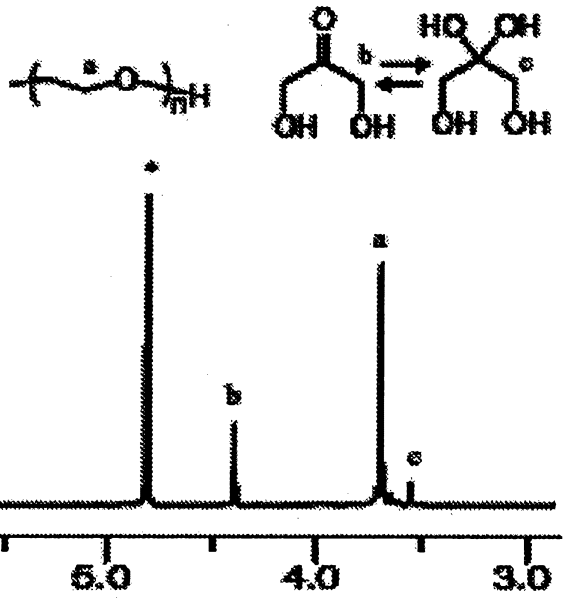

O
HO
OH
b
c
OH
OH
OH
OH
a
b
c
6.0
4.0
3.0

Figura 3

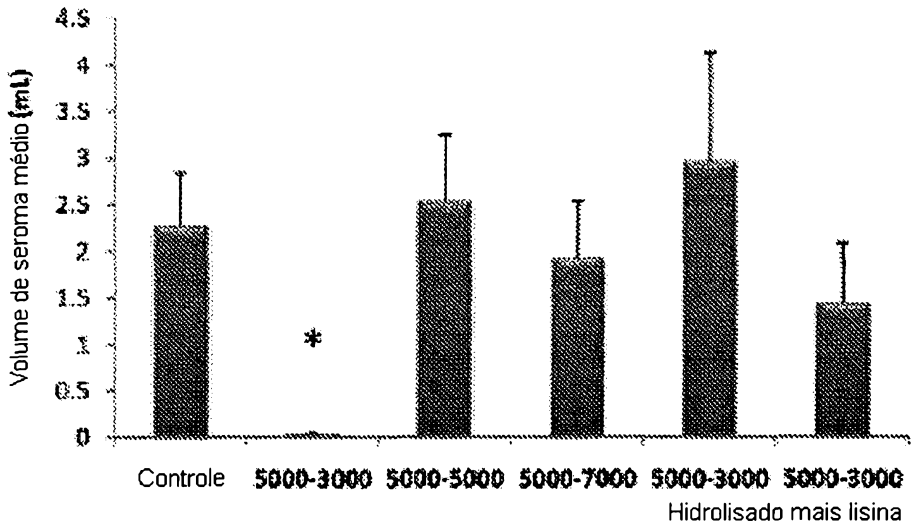

Volume de seroma médio (mL)
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
*
Controle
5000-3000
5000-5000
5000-7000
5000-3000
5000-3000
Hidrolisado mais lisina

Figura 4

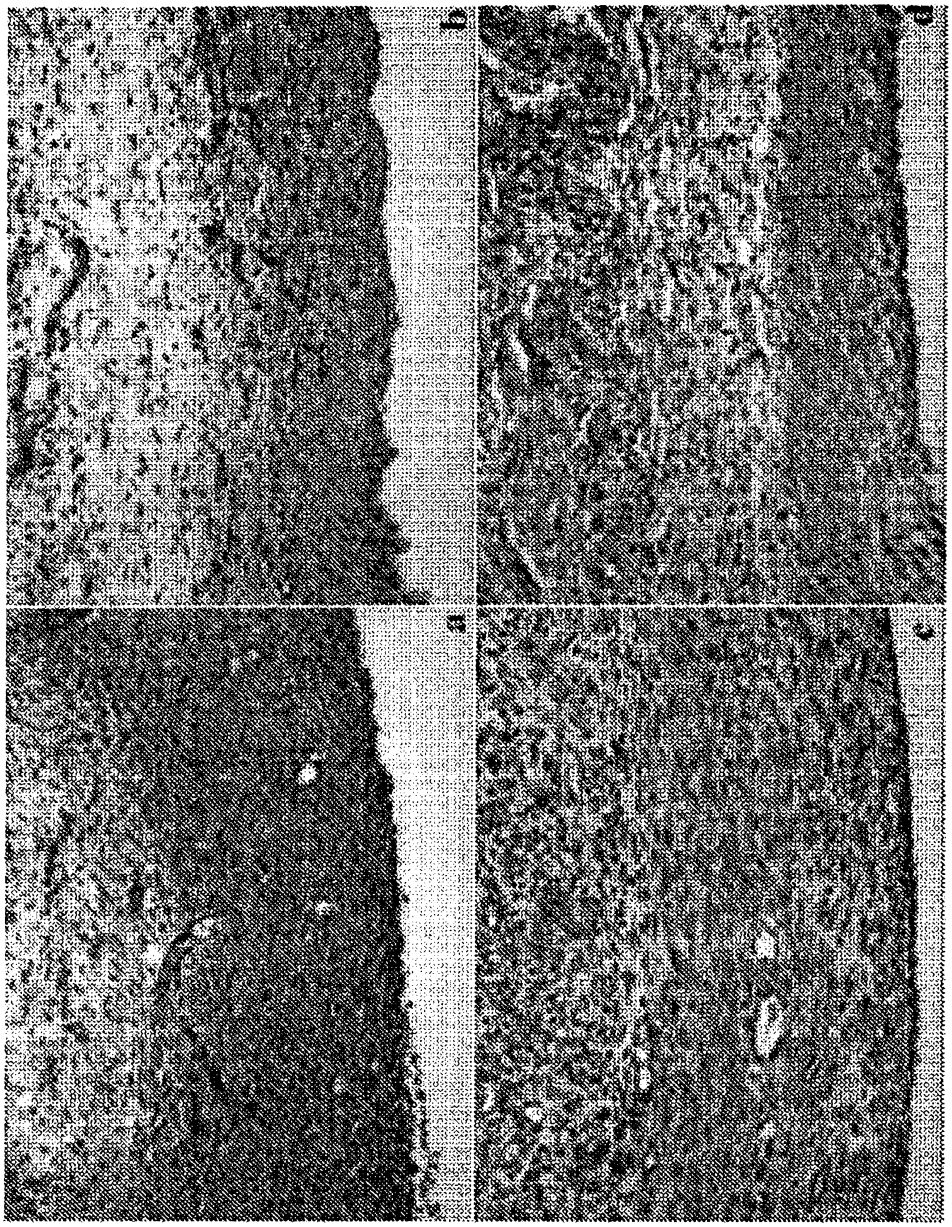


Figura 5

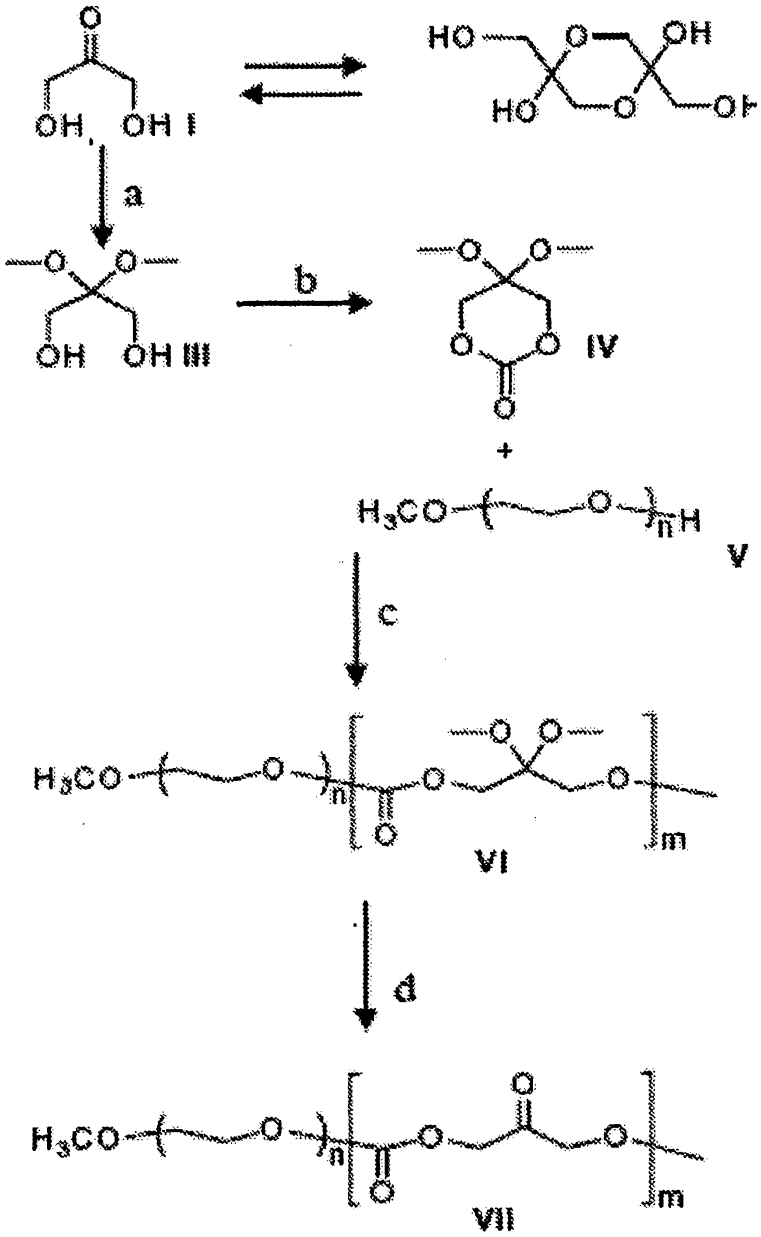
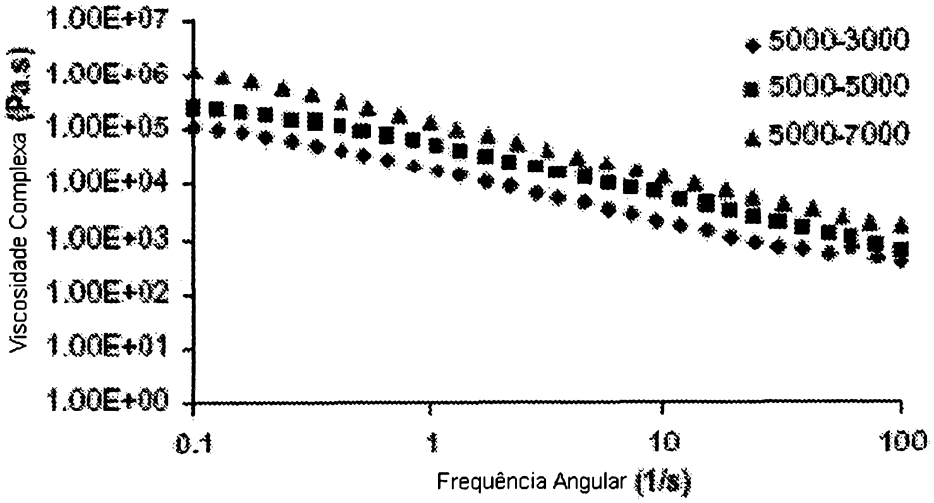

OH
OH I
HO
OH
HO
OH
a
OH
OH III
b
IV
+
H3CO
n
H
V
c
H3CO
n
O
O
O
O
m
VI
d
H3CO
n
O
O
O
O
m
VII

Figura 6

a


1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
Viscosidade Complexa (Pa.s)
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

b

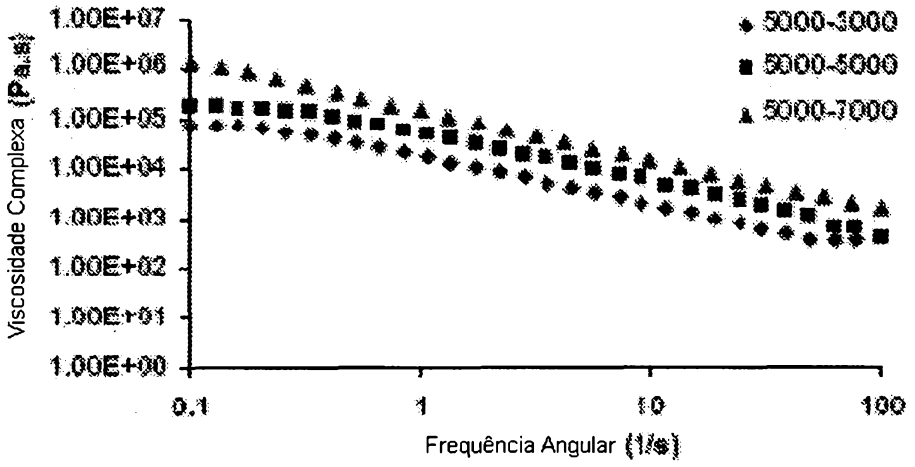
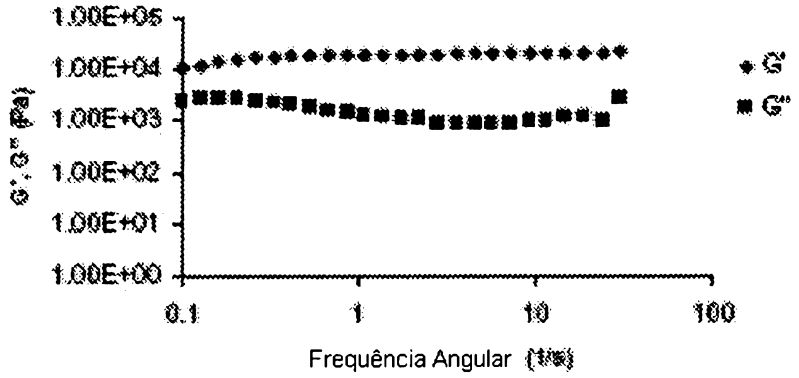
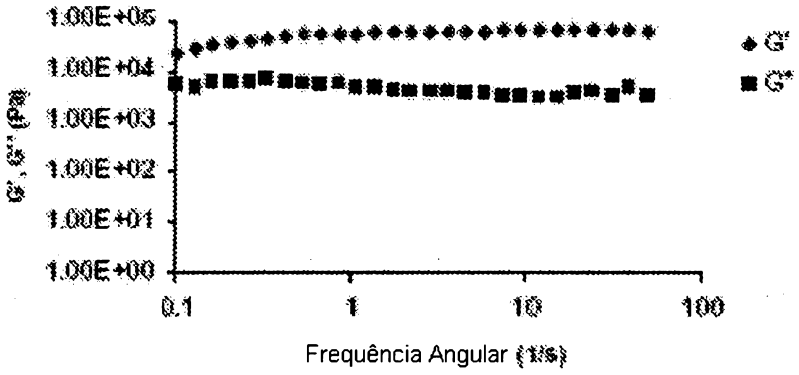

1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
Viscosidade Complexa (Pa.s)
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

Figura 7

a


1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
G'
G"

b


1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
G'
G"

c

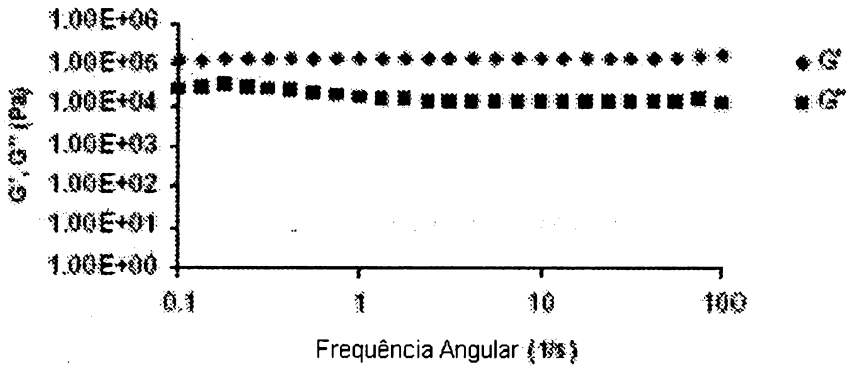
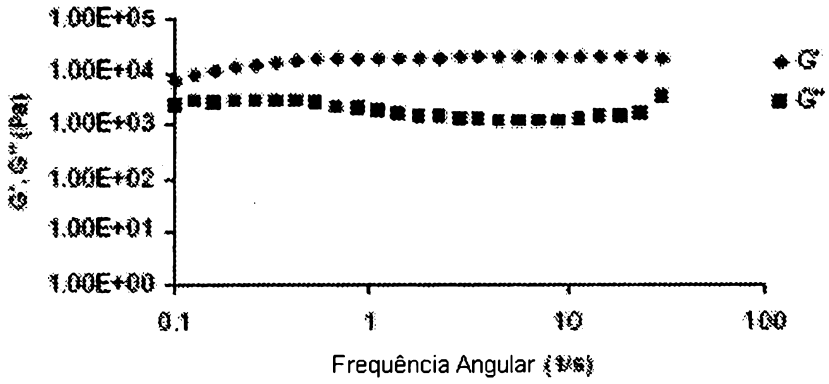
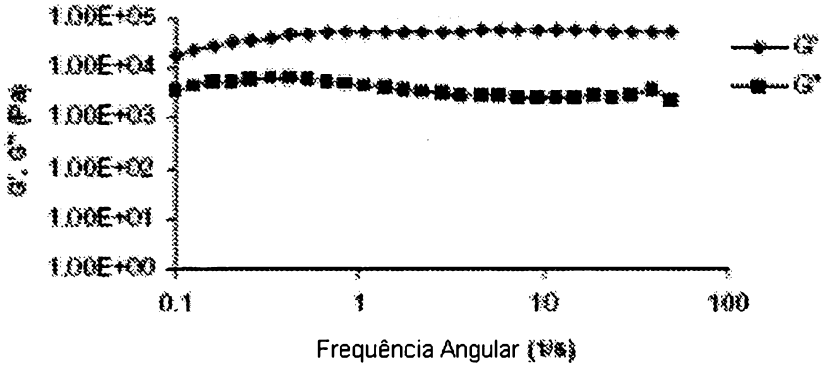

1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
Frequência Angular (1/s)
G'
G"

Figura 8

a


1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
G'
G"
Frequência Angular (1/s)

b


1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
G'
G"
Frequência Angular (1/s)

c

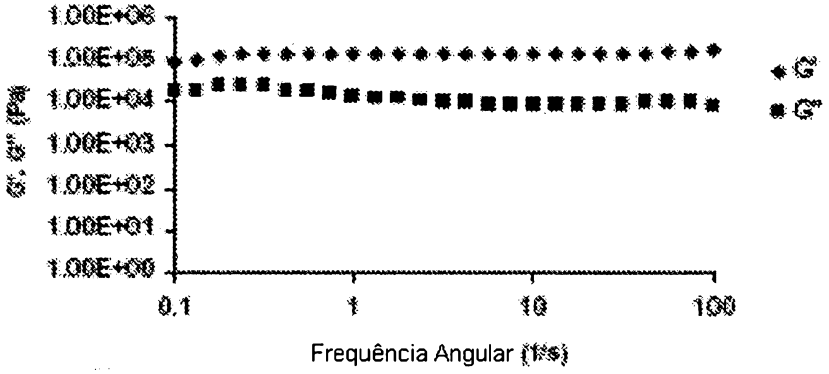
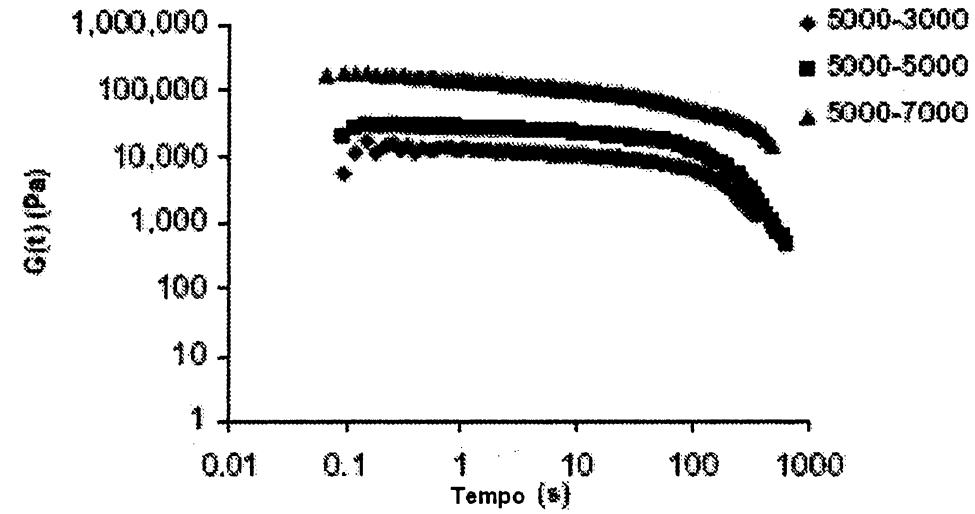

1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G" (Pa)
0.1
1
10
100
G'
G"
Frequência Angular (1/s)

Figura 9

a


1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
G(t) (Pa)
0.01
0.1
1
10
100
1000
Tempo (s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

b

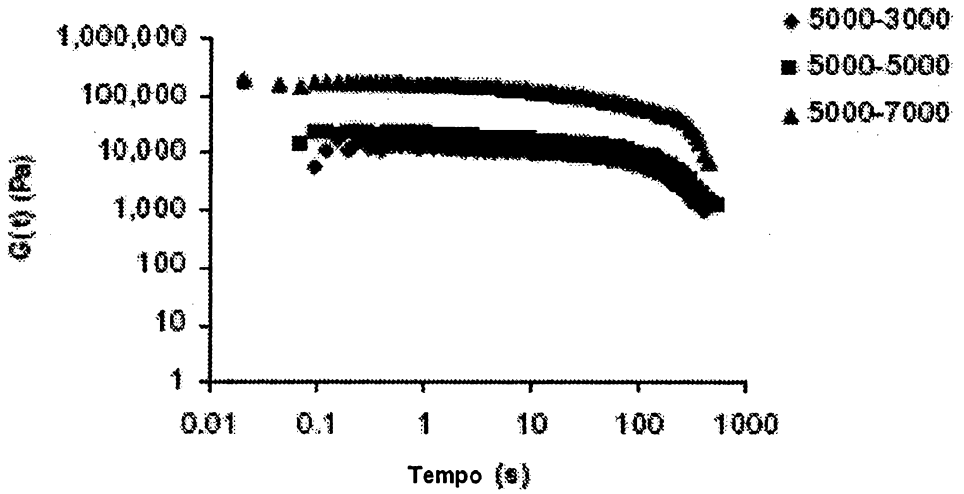

1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
G(t) (Pa)
0.01
0.1
1
10
100
1000
Tempo (s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

Figura 10

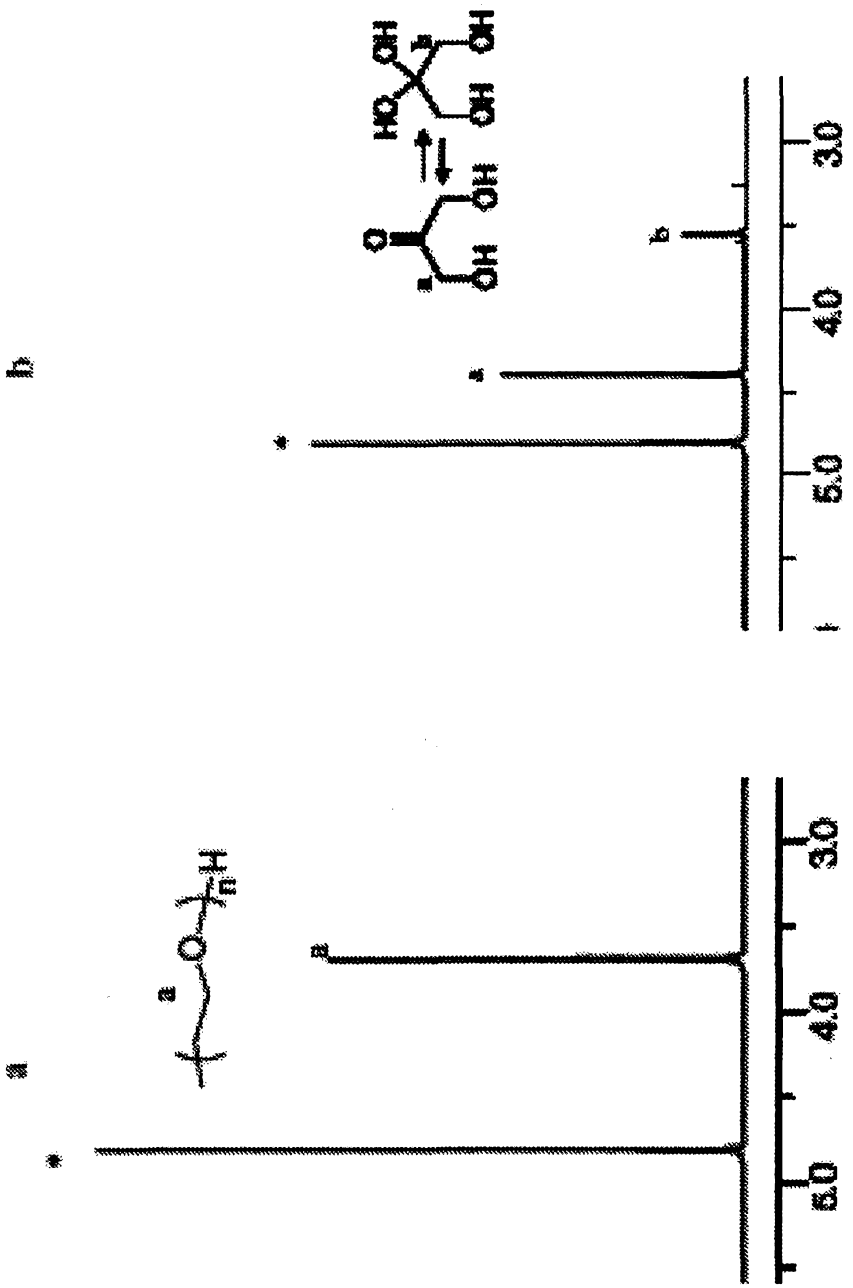


Figura 11



Figura 12

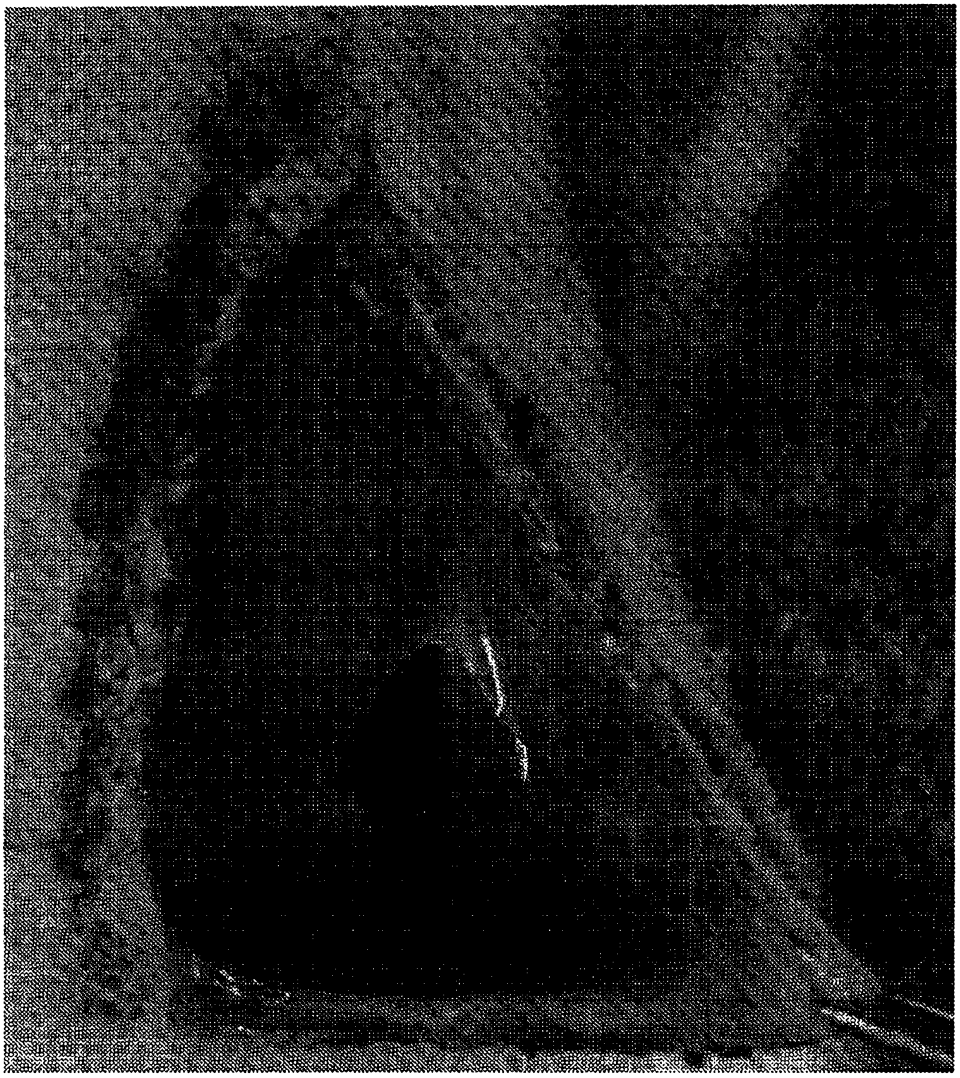


Figura 13