

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
3 de Julho de 2014 (03.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2014/100882 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :
A61L 27/18 (2006.01) C08G 18/42 (2006.01)
A61F 2/06 (2013.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2013/000611

(22) Data do Depósito Internacional :
27 de Dezembro de 2013 (27.12.2013)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
BR 10 2012 033805-0
28 de Dezembro de 2012 (28.12.2012) BR

(71) Requerente : UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO
E ASSISTÊNCIA, MANTENEDORA DA PUCRS
[BR/BR]; Av. Ipiranga, 6681, Partenon, 90610-900 Porto
Alegre (BR).

(72) Inventores : LIGABUE, Rosane Angélica; Rua Dom
Jaime de Barros Câmara, 706, apto. 201, Sarandi, 91130-
160 Porto Alegre (BR). EINLOFT, Sandra; Rua Lacy
Ribeiro de Almeida, 168, Teresópolis, 91720-060 Porto
Alegre (BR). DE LIMA DULLIUS, Jeane Estela; Av.
Piratini, 1428, Centro, 96745-000 Charqueadas (BR).

LOURENÇO CABRAL GRACIOLI, Emanuelli; Rua
Francisco Ferrer, 198 - apto. 01, Rio Branco, 90420-140
Porto Alegre (BR). GEREVINI DIAS, Guilherme
Thomas; Rua Anita Garibaldi, 1786 - apto. 709, Mont
Serrat, 90480-200 Porto Alegre (BR). DALOSTO
JAHNO, Vanusca; Av. Elias Cirne Lima, 200 - apto. 508,
Partenon, 91530-310 Porto Alegre (BR).

(74) Mandatário : REMER VILÇA & NOGUEIRA
ASSESSORIA E CONSULTORIA DE
PROPRIEDADE INTELECTUAL S/S LTDA.; Rua
Padre João Manuel, 755 - 3º Andar, Jardins, 01411-001
São Paulo (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(Continua na página seguinte)

(54) Title : USE OF BIOPOLYMERIC MEMBRANES FOR PRODUCING PROSTHESES, CARDIOVASCULAR PROSTHESES
COMPRISING BIOPOLYMERIC TUBES, AND METHODS FOR PRODUCING THE SAME

(54) Título : USO DE MEMBRANAS BIOPOLIMÉRICAS PARA A OBTENÇÃO DE PRÓTESES, PRÓTESES
CARDIOVASCULARES COMPREENDENDO TUBOS BIOPOLIMÉRICOS, E PROCESSOS PARA A OBTENÇÃO DOS
MESMOS

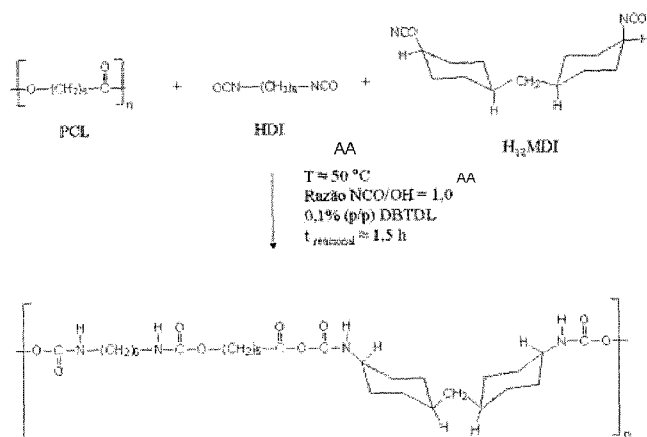


Figura 1

AA T = 50 °C
NCO/OH ratio = 1.0
0.1% (p/p) DBTDL
t_{reacional} ≈ 1.5 h

(57) Abstract : The present invention describes the
use of biopolymeric membranes for producing
prostheses, cardiovascular prostheses comprising
biopolymeric tubes, and methods for producing the
same. In a preferred embodiment, the biopolymeric
membranes and/or tubes of the present invention
comprise polycaprolactone-based polyurethane. The
membranes and tubes of the present invention
exhibit technical advantages in comparison with
commercially available vascular prostheses, such as
those made of PTFE and Dacron.

(57) Resumo : A presente invenção descreve o uso
de membranas biopoliméricas para a obtenção de
próteses, próteses cardiovasculares compreendendo
tubos biopoliméricos e processos para a obtenção
dos mesmos. Em uma concretização preferencial, as
membranas e/ou tubos biopoliméricos da presente
invenção compreendem poli(uretano-caprolactona).
As membranas e tubos da presente invenção
apresentaram vantagens técnicas quando
comparadas a próteses vasculares comerciais, como
de PTFE e Dacron.



(84) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

USO DE MEMBRANAS BIOPOLIMÉRICAS PARA A OBTENÇÃO DE PRÓTESES,
PRÓTESES CARDIOVASCULARES COMPREENDENDO TUBOS BIOPOLIMÉRICOS,
E PROCESSOS PARA A OBTENÇÃO DOS MESMOS

5

Campo da Invenção

A presente invenção se situa principalmente nos campos da medicina, química e engenharia de tecidos. Mais especificamente, a presente invenção descreve o uso de membranas biopoliméricas para a obtenção de próteses, próteses cardiovasculares compreendendo tubos biopoliméricos e processos para a obtenção dos mesmos. Em uma concretização preferencial, as membranas e/ou tubos biopoliméricos da presente invenção compreendem poli(uretano-caprolactona).

15

Antecedentes da Invenção

O desenvolvimento de polímeros biodegradáveis e/ou bioestáveis e bioreabsorvíveis tem recebido grande atenção nos últimos anos, pois estes possuem ampla aplicação na área ambiental e biomédica, tais como, dispositivos implantáveis, dispositivos para cateterismo, entre outros, sendo também promissor no campo da engenharia de tecidos (Grad, et. al. 2003).

20

Os biomateriais têm apresentado uma taxa de crescimento de 11% ao ano, o que demonstra o grande interesse e necessidade por este tipo de produto (Mirtchi, et. al. 1989). Poliuretanos biodegradáveis são formados a partir de diisocianatos alifáticos com diferentes polióis, poli(etileno adipato) e poli(caprolactona), e extensores de cadeia como dióis, diaminas e disulfetos (Hori, et. al. 1992).

25

A presente invenção revela a síntese, caracterização e avaliação da degradação por hidrólise e por ação enzimática do poliuretano (PU) para uso como biopolímeros (BPU), especialmente na forma de membranas bioestáveis para uso em próteses. São também descritas próteses cardiovasculares compreendendo tubos com os referidos biopolímeros, bem como processos

30

para a obtenção dos mesmos.

As referências de literatura científica que circunscrevem a invenção, sem contudo antecipá-la ou sugeri-la incluem:

AGRAWAL, C. M. e Ray, R. B. Biodegradable polymeric scaffolds for
5 musculoskeletal tissue engineering. *J Biomed Mater Res.* v. 55, n. 2, p.
141–150, 2001.

DASH, T. K.; Konkimalla, V. B. Poly-ε-caprolactone based formulations for drug
delivery and tissue engineering: A review. *Journal of Controlled Release*,
v. 158, p. 15–33, 2012.

10 SHARIFPOOR, S. *et al.* A study of vascular smooth muscle cell function under
cyclic mechanical loading in a polyurethane scaffold with optimized
porosity. *Acta Biomaterialia*, v. 6, p. 4218–4228, 2010.

SIN, D. *et al.* Polyurethane (PU) scaffolds prepared by solvent
casting/particulate leaching (SCPL) combined with centrifugation.
15 *Materials Science and Engineering C*, v. 30, p. 78–85, 2010.

No âmbito patentário, alguns documentos descrevem materiais
compreendendo poliuretanos e seu uso.

O documento US 5,151,315 descreve compósitos com uso médico,
preferencialmente ortopédico, compreendendo misturas de policaprolactona e
20 poliuretano. O referido material compreende de 20 a 70% p/p de poliéster
caprolactona poliuretano, 80 a 30% p/p de policaprolactona e uma cobertura
sobre o centro, que possui três camadas. Essas misturas são elásticas quando
aquecidas. A presente invenção difere do referido documento, dentre outras
razões técnicas, por não compreender coberturas como no referido documento,
25 sendo a membrana formada por uma camada uniforme de poliuretano, como
poliuretano caprolactona.

O documento WO 2005/111110 descreve poliuretanos biodegradáveis
não-tóxicos para liberação controlada de fármacos para regeneração de
tecidos compreendendo poliuretano formado por polióis em bloco resultante da
30 combinação poli(etilenoglicol-caprolactona), de maneira que se obtém uma
estrutura do tipo CL-PEG-CL. A incorporação de aminoácidos na cadeia é feito

através de poliisocianato ou extensor de cadeia. A presente invenção difere desse documento, dentre outras razões técnicas, por não necessitar de aminoácidos naturais e por compreender a dissolução do polímero em eluentes, especialmente THF, aspecto relevante não descrito no referido documento, formando a membrana biocompatível da presente invenção.

O documento US 2008/0262613 descreve materiais de poliuretano biocompatíveis e biodegradáveis compreendendo segmentos lineares de poliuretanos ou poliuretanos com ligações cruzadas contendo polióis, diisocianatos e extensores de cadeia. A presente invenção difere desse documento, dentre outras razões técnicas, por compreender a dissolução do polímero em eluentes, especialmente THF, fato não descrito no referido documento, para formar a membrana biocompatível da presente invenção.

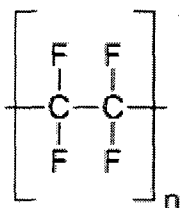
O artigo de Hong (2007) descreve a síntese do poli(3-caprolactona-co-b-butirolactona) (PCL-BL)-base poliuretano (PCL-BL-PU) e foi estudada a degradação deste polímero. A presente invenção difere desse documento, dentre outras razões técnicas, por adicionalmente compreender a dissolução do polímero em THF para formação de uma membrana destinada ao uso na área médica e por não conter em sua fórmula a butirolactona.

Os documentos US 2007/0123968, US 2010/0179642, US 5,462,704, US 6,540,780 e US 7,727,274 descrevem próteses vasculares que empregam poliuretano em sua confecção. Porém, dentre elas, nenhuma descreve membranas obtidas a partir de poliuretano de policaprolactona (PCL) e diisocianato de hexametileno (HDI).

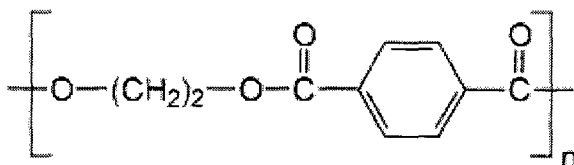
Hoje em dia os materiais sintéticos mais utilizados para a fabricação de próteses vasculares são o Dacron (politereftalato de etileno) e o e-PTFE (politetrafluoroetileno expandido), produzidos pela DuPont™ (Dacron® e Teflon® PTFE) e/ou pela Gore (nome comercial do e-PTFE: Gore-tex).

O e-PTFE tem sido usado em muitas aplicações clínicas nas últimas décadas, tendo uma importante aplicação na substituição de tecidos moles e cirurgia reconstrutiva, sendo que a primeira aplicação médica de sucesso foi em próteses vasculares. É um homopolímero não-reativo e não-tóxico quando

implantado em tecidos biológicos (Catanese *et al*, 1998), cuja estrutura química simplificada é descrita abaixo.



5 O Dacron® é um material a base de poliéster aromático e linear fabricado pela primeira vez pela DuPont™, no começo dos anos 40. Suas aplicações incluem suturas, implantes vasculares entre outros. É um material bioestável, promove regeneração tecidual e possui uma longa história em implantações humanas. Apesar de sua eficácia na área de implantes
10 vasculares, esses materiais apresentam algumas características que podem limitar seu uso como o módulo de elasticidade que difere dos tecidos arteriais e, em alguns casos, sua biocompatibilidade é menor podendo causar danos, como a trombose (Metzger, 1994). Sua estrutura química é descrita abaixo.



15 Uma das alternativas para substituir e melhorar esses materiais que já existem seria a fabricação de poliuretanos bioestáveis. Estes foram introduzidos pela primeira vez na área médica na década de 50 como compósitos de espuma de prótese mamária. Os poliuretanos são copolímeros
20 que consistem de diisocianatos alifáticos ou aromáticos (segmento rígido) e polióis do tipo poliéter ou poliéster (segmento flexível), dependendo da combinação dos segmentos e de suas massas molares, suas características como dureza, módulo de elasticidade e degradação podem variar.

Os polímeros sintetizados à base de HDI/H₁₂MDI são materiais com
25 potencial de substituição aos materiais convencionais desde que suas

características sejam similares ou melhores aos materiais citados, que são materiais importados gerando um alto custo para o Sistema Único de Saúde do País. Os poliuretanos bioestáveis contribuirão para o desenvolvimento de tecnologia nacional nesta área, podendo ser utilizada pela indústria brasileira.

5 A presente invenção difere de todos os documentos acima, dentre outras razões técnicas, por compreender a preparação de um polímero poli(uretano-caprolactona), a partir de policaprolactona diol (PCL), diisocianato de hexametileno (HDI), e diisocianato de 4,4-diciclohexilmetileno (H₁₂MDI) para a síntese.

10 Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta, aos olhos dos inventores, possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

15 **Sumário da Invenção**

A presente invenção proporciona o uso de biopolímeros (BPU), especialmente membranas biopoliméricas de poli(uretano-caprolactona), na forma de membranas e/ou tubos biocompatíveis e bioestáveis. As membranas e tubos da presente invenção apresentaram vantagens técnicas quando comparadas a próteses vasculares comerciais, como de PTFE e Dacron.

20 É, portanto, um dos objetos da presente invenção o uso de membranas biopoliméricas para a preparação de próteses, onde as referidas membranas compreendem poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos.

Em uma concretização preferencial, as referidas membranas 25 compreendem poli(uretano-caprolactona) obtida a partir de policaprolactona diol (PCL).

Em uma concretização preferencial, a mistura de diisocianatos compreende o diisocianato de hexametileno (HDI) e o 4,4-diciclohexilmetileno (H₁₂MDI).

30 Em uma concretização preferencial, é utilizada membrana de polímero de massa molar 225571 g/mol e Índice de Polidispersidade (IP) 1,90.

É um outro objeto da presente invenção um processo para obtenção de membranas biopoliméricas compreendendo as etapas de:

- dissolução de policaprolactona (PCL) em solvente;
- adição de catalisador nesta solução;
- 5 - adição de mistura de diisocianato;
- eliminação do solvente; e
- solubilização do polímero obtido em eluentes e ajuste da espessura.

Em uma concretização preferencial, a referida mistura de diisocianato compreende diisocianato de hexametileno (HDI) e diisocianato de 4,4-
10 dicianolhexilmetileno (H₁₂MDI).

Em uma concretização preferencial, o referido solvente compreende cetonas de baixo ponto de ebulição, mais preferencialmente acetona e metil-etil cetona (MEK).

Em uma concretização preferencial, o referido catalisador está presente
15 em 0,1%.

Em uma concretização preferencial, o referido catalisador compreende dibutil dilaurato de estanho (IV).

Em uma concretização preferencial, o referido processo adicionalmente compreende extensores de cadeia.

20 Em uma concretização preferencial, o referido extensor de cadeia compreende 1,4-butanodiol.

Em uma concretização preferencial, o referido eluente compreende 20% de solução polimérica.

Em uma concretização preferencial, o referido eluente compreende THF.

25 Em uma concretização preferencial, o referido processo é realizado em reator, sob agitação mecânica e temperatura do sistema reacional constantes.

Em uma concretização preferencial do processo da invenção a temperatura do sistema PCL/HDI/H₁₂MDI é mantida em 60°C.

Em uma concretização preferencial do processo da invenção, a razão
30 molar de isocianatos/poliol está compreendida na faixa de 2:1 a 0,5:1, preferencialmente 1,2:1.

É um outro objeto da presente invenção uma prótese cardiovascular na forma de tubo biopolimérico biocompatível e bioestável compreendendo poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos.

Em uma concretização preferencial, os tubos da invenção são tubos de
5 PU de pequeno e médio calibre, com diâmetro interno de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm.

É um outro objeto da presente invenção um processo para obtenção de tubos com poliuretano bioestável compreendendo as etapas de:

- dissolução de policaprolactona (PCL) em solvente;
- 10 - adição de catalisador nesta solução;
- adição de mistura de diisocianato;
- evaporação de solvente e lixiviação de partículas, obtendo um filme; e
- unir as pontas dos filmes, obtendo tubos.

Em uma concretização preferencial, o processo de obtenção de tubos da
15 invenção compreende:

- a preparação de uma solução de PU em tetrahidrofurano (THF);
- a dissolução total do polímero no solvente, seguida de adição, à
solução, de cloreto de sódio peneirado como agente porogênico;
- verter essa suspensão em uma superfície lisa e evaporar o solvente,
20 obtendo assim um filme polimérico;
- lixiviar as partículas para retirada do sal e obter uma estrutura porosa, imergindo o filme em água, seguido da secagem deste;
- unir as pontas dos filmes.

Em uma concretização preferencial deste processo, a solução de PU
25 está a 16%.

Em uma concretização preferencial deste processo, a granulometria do cloreto de sódio peneirado é de aproximadamente 74 µm.

Em uma concretização preferencial deste processo, a proporção mássica (polímero/sal) é de 1:4.

30 Em uma concretização preferencial deste processo, após verter a suspensão a uma superfície lisa o material é mantido durante 48 horas dentro

de uma câmara, para evaporação do solvente por meio do arraste forçado pela ação de gás nitrogênio ou ar comprimido.

Em uma outra concretização preferencial, o filme polimérico seco é enrolado em duas hastes metálicas de diferentes diâmetros, suas pontas são sobrepostas e, com o auxílio de uma haste, são aplicadas quantidades de solvente THF para a união das extremidades, obtendo assim os tubos.

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 apresenta uma representação esquemática da síntese de PU.

A Figura 2 a) e b) apresenta a micrografia do filme de um dos poliuretanos sintetizados (PUHM3).

A Figura 3 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (degradação do filme PUHM 1), onde t é o tempo em dias, PM é a perda de massa (%) e MM é a massa molecular em g/mol, referência também válida para as demais figuras, quando for o caso.

A Figura 4 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do filme PUHM 1).

A Figura 5 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (Degradação do filme PUHM 3).

A Figura 6 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do filme PUHM 3).

A Figura 7 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (Degradação do filme PUH12-1).

A Figura 8 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do filme

PUH12-1).

A Figura 9 contempla as um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (Degradação do filme PUHM9).

5 A Figura 10 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do filme PUHM9).

A Figura 11 contempla as um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (Degradação do Dacron).

10 A Figura 12 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do Dacron).

A Figura 13 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (Degradação do PTFE).

A Figura 14 contempla um gráfico com os resultados dos testes de degradação hidrolítica e enzimática dos PUs (pH da degradação do PTFE).

15 A Figura 15 mostra uma câmara de evaporação de solvente.

A Figura 16 (a e b) mostra micrografias das superfícies do filme de PU obtido em uma concretização da invenção.

A Figura 17 mostra um tubo de PU nanoestruturado.

20 A Figura 18 mostra micrografias dos tubos de PU com diferentes diâmetros a) aprox. 4 mm e b) aprox. 2mm; com aumento de 30x.

A Figura 19 mostra micrografias da parede dos tubos de PU com diâmetro interno de aproximadamente a) 4 mm e b) 2mm; com aumento de 30x.

25 **Descrição Detalhada da Invenção**

A presente invenção proporciona o uso de biopolímeros (BPU), especialmente membranas biopoliméricas de poli(uretano-caprolactona), na forma de membranas e/ou tubos cardiovasculares biocompatíveis e bioestáveis. As membranas e tubos da presente invenção apresentaram
30 vantagens técnicas quando comparadas a próteses vasculares comerciais, como de PTFE e Dacron. Os objetos da invenção incluem:

- o uso de membranas biopoliméricas para a preparação de próteses, onde as referidas membranas compreendem poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos;

- um processo para obtenção de membranas biopoliméricas compreendendo as etapas de: dissolução de policaprolactona (PCL) em solvente; adição de catalisador nesta solução; adição de mistura de diisocianato; eliminação do solvente; e solubilização do polímero obtido em eluentes e ajuste da espessura;

- uma prótese cardiovascular na forma de tubo biopolimérico biocompatível e bioestável compreendendo poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos; e

- um processo para obtenção de tubos com poliuretano bioestável compreendendo as etapas de: dissolução de policaprolactona (PCL) em solvente; adição de catalisador nesta solução; adição de mistura de diisocianato; evaporação de solvente e lixiviação de partículas, obtendo um filme; e unir as pontas dos filmes, obtendo tubos.

Para melhor compreensão da invenção serão a seguir feitas definições detalhadas dos insumos e meios utilizados para as diferentes concretizações da invenção.

20 Uso de Membranas Biopoliméricas em Próteses

O uso de membranas biopoliméricas da presente invenção é voltado para a preparação de próteses, onde as referidas membranas são obtidas a partir de poliuretano de policaprolactona diol (PCL) e mistura de diisocianato, preferencialmente diisocianato de hexametileno (HDI) e diisocianato de 4,4-diciclohexilmetileno (H_{12} MDI). Em uma concretização preferencial, as membranas biopoliméricas da invenção são empregadas na preparação de próteses cardiovasculares.

Solvente

O solvente empregado na confecção da membrana utilizada na presente invenção compreende o grupo de solventes apróticos como, mas não se limitando a, acetona ou diclorometano.

Polióis

O poliol empregado na confecção da membrana utilizada na presente invenção é escolhido do grupo que compreende polihidroxiácidos, como polilactídeos e poliglicosídeos, polietileno adipato e poli(caprolactonas). Em especial, na presente invenção são utilizados policaprolactona diol (PCL).

Isocianatos

Os isocianatos utilizáveis na obtenção da membrana da presente invenção são escolhidos do grupo que compreende isocianatos aromáticos, alifáticos, ciclo-alifáticos e/ou policíclicos, permitindo obter uma infinita variedade de compostos com diferentes propriedades físicas e químicas. Existem diversos diisocianatos e triisocianatos, como os diisocianatos alifáticos. Em especial, as membranas da presente invenção são obtidas a partir de misturas de diisocianato de hexametileno (HDI) e 4,4-diciclohexilmetileno (H12MDI). Em especial, os cálculos da quantidade ideal de polióis e HDI/H12MDI são em razão molar, sendo que a proporção de isocianatos/poliol varia de 2:1 a 0,5:1, preferencialmente a proporção utilizada foi de 1,2:1.

Catalisador

Os catalisadores empregados na obtenção da membrana da presente invenção são escolhidos dentre os catalisadores conhecidos do estado da técnica, incluindo, mas não se limitando a, dibutil dilaurato de estanho (IV), DBTDL. Em especial, a presente invenção utiliza membranas obtidas com 0,1% de DBTDL.

Eluentes

Os eluentes empregados na obtenção da membrana da presente invenção compreendem, mas não se limitam a, diferentes grupos de compostos como, por exemplo, cetonas, acetona, metil iso-butil-cetona - MIBK, metil etil cetona- MEK, éter, tetrahidrofurano – THF, álcool, tert-butil álcool – TBA, cloreto de metileno, tricloroetileno, dioxano, etil acetato e isobutil acetato. Em especial, a presente invenção utiliza membranas obtidas com THF.

THF

Tetraidrofurano ou THF é um composto orgânico heterocíclico usado

como eluente. Ele é éter, polar, e pode ser obtido pela hidrogenação do furano.

Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

5 **Exemplo 1 – Obtenção, caracterização e testes *in vitro* de PUs**

Os poli(uretano-caprolactona) descritos nesta presente invenção foram sintetizados usando-se métodos baseados no processo descrito no pedido de patente BR 0000220904837456, cujos inventores são LIGABUE, R.A.; A.S. Technology Componentes Especiais; EINLOFT, S.; SILVA, J. B.; JAHNO, V.
10 D.; POLTRONOERI, T.; DULLIUS, J. E. L.; VIEZZER, C.; CANTARELLI, D. e intitulada “Processo de produção de membranas biopoliméricas obtidas por tal processo”, depositada em 31/07/2009. Neste caso, podemos considerar que os PUs sintetizados são polímeros modificados com relação aos descritos no pedido de patente BR 0000220904837456, pois foram introduzidas estruturas
15 cíclicas e/ou alifáticas de diisocianatos (H12MDI e HDI) para aumentar a resistência à degradação dos mesmos com o tempo.

1. Síntese de PU

Síntese de poliuretanos a partir do poli(ol policaprolactona diol (PCL 2000), diisocianatos hexametileno diisocianato (HDI) e diisocianato de 4,4-
20 dicianohexilmetileno (H₁₂MDI), utilizando metiletilcetona (MEK) como solvente e 0,1% (p/p) de dibutil dilaurato de estanho (IV), DBTDL, como catalisador, exemplificado na Figura 1. Neste caso, estipulando um valor de massa teórico para PCL 2000, são feitos os cálculos para se obter os valores de HDI, H₁₂MDI e DBTDL a serem adicionados na reação e levando em conta uma razão
25 NCO/OH (diisocianatos/poliol) de 1,0. A Tabela 1 mostra como exemplo as quantidades utilizadas partindo de 44,59 g de PCL 2000 e com uma proporção molar dos diisocianatos de 1:1.

Tabela 1: Quantidades utilizadas dos reagentes para obtenção de PU (razão HDI/H₁₂MDI = 1:1).

Reagentes	MM (g/mol)	d (g/cm ³)	n (mol) (teórico)	n (mol) (real)	m (g) (teórico)	m (g) (real)
PCL	2000	-	0,02230	0,02230	44,59	44,61
HDI	168,2	1,05	0,01118	0,01099	1,88	1,85
H ₁₂ MDI	282,34	1,07	0,01117	0,01101	2,93	2,89
DBTDL	631,56	1,06	7,9x10 ⁻⁵	7,9x10 ⁻⁵	0,05	0,05

MM = massa molecular; d = densidade; n = número de mol; m = massa

5

A reação inicia-se pela adição do PCL 2000 e, em seguida, do DBTDL em um balão de 4 bocas equipado com funil de adição, haste para agitação mecânica, condensador, torneira para entrada de gás inerte (gás N₂), termopar e manta com controle de temperatura. Após o reagente PCL 2000 ser fundido e a temperatura da reação mantida na faixa dos 50°C adicionam-se a mistura de HDI e H₁₂MDI. Foram testadas diferentes proporções da mistura HDI/H₁₂MDI de 2:1, 1:1, 1:2 e H₁₂MDI puro, utilizando PCL de massa 2000. Da mesma maneira, diferentes proporções da mistura HDI/H₁₂MDI de 1:2, 2:1 e 2,5:0,5 utilizando PCL de massa 10000. A reação tem a duração aproximada de uma hora e meia, sendo acompanhada por meio da técnica de titulometria com N-dibutilamina (teor residual de NCO livre) conforme método descrito pela literatura (ASTM D-1638).

15

2. Propriedades Químicas e Térmicas dos PUs

A partir de análise das propriedades térmicas, observou-se que estes polímeros possuem Temperatura de Fusão (T_m) de 39 a 53°C, Temperatura de Transição Vítrea (T_g) de -65 a -50°C e Temperatura de Cristalização (T_c) de 1 a 26°C, com massas moleculares variando entre Mn= 23.000 a 119.000 e Mw=44.000 a 226.000 (g/mol), como descrito na Tabela 2.

20

Tabela 2: Propriedades químicas e térmicas dos poliuretanos sintetizados a partir de misturas de HDI/H12MDI com PCL 2000 e PCL 10000.

Poliuretano	Poliol	Razão HDI/H ₁₂ MDI	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	IP	T _m (°C)	T _c (°C)	T _g (°C)
PUHM 1	PCL 2000	2:1	34878	72144	2,07	39,88	10,05	-55,24
PUHM 2	PCL 2000	1:1	23898	44648	1,87	39,63	3,02	-52,21
PUHM 3	PCL 2000	1:2	44794	81836	1,83	42,31	1,70	-50,96
PUH12-1	PCL 2000	H ₁₂ MDI puro	34807	67367	1,94	38,92	-2,85	-49,90
PUHME	PCL 10000	1:2	65730	117733	1,80	52,86	25,51	-62,30
PUHM9	PCL 10000	2:1	118111	225571	1,90	51,47	21,57	-84,66
PUHM10	PCL 10000	2,5:0,5	88731	157340	1,77	51,38	20,26	-65,03

Mn= massa molecular numérica média; Mw= massa molecular ponderal média;

IP= índice de polidispersidade; Tm= temperatura de fusão; Tc= temperatura de cristalização; Tg= temperatura de transição vítrea.

3. Testes de Degradação *in vitro* em meio tamponado (Degradação Hidrolítica)

Os testes de degradação *in vitro* destes poliuretanos foram realizados baseados na norma ASTM F1635 (2010) onde se utiliza um banho termostaticado a 37°C para que tubos fechados contendo filmes dos poliuretanos imersos em solução tampão fosfato salino, PBS, (pH 7,4) fiquem expostos a essa determinada temperatura e solução (próximo de um fluido corpóreo) durante um tempo definido (7 a 270 dias), podendo ser avaliada a degradação destes por meio de perda de massa, além de medidas de pH da solução salina. Nos tempos determinados, as amostras são retiradas do banho, lavadas com água destilada e secas em vácuo durante aproximadamente 4 horas até massa constante.

O entendimento e o controle do processo de degradação destes polímeros, bem como o efeito de seus produtos de degradação no organismo vivo, são de fundamental importância. Estes testes também foram realizados com materiais poliméricos comercialmente utilizados como Dacron e PTFE, para nível de comparação durante um tempo de 7 a 270 dias. As tabelas e figuras que seguem mostram características obtidas a partir das análises dos

polímeros, porém não foi realizada análise de massa molecular dos materiais comerciais, PTFE e Dacron, pois ambos não solubilizam em THF (solvente utilizado para análise de Cromatografia de Permeação em Gel).

Tabela 3: Características do filme PUHM 1.

Dias	Perda de Massa (g)			GPC (g/mol)			pH	
	Inicial	Final	%	M_n	M_w	IP	Branco	Amostra
0	-	-	-	34876	72144	2,07	7,40	-
7	0,0547	0,0561	0	44996	72877	1,61	7,34	7,27
14	0,0591	0,0583	1,35	42436	86953	1,58	7,49	7,40
30	0,0553	0,0533	3,81	23332	42432	1,82	7,13	6,81
60	0,0586	0,0575	9,04	19603	34840	1,78	7,35	7,05
90	0,0546	0,0498	8,79	16355	28495	1,74	7,25	6,66
120	0,0543	0,0520	4,23	15507	27253	1,76	7,29	7,24
150	0,0528	0,0464	12,1	17129	31058	1,81	7,22	6,93
180	0,0529	0,0649	0	13209	26721	2,02	7,22	7,15
210	0,0511	0,0230	54,6	13175	23642	1,79	7,17	6,90
240	0,0524	0,0451	15,9	12853	22428	1,74	7,34	7,02
270	0,0536	0,0469	12,5	11720	21264	1,81	7,16	7,15

GPC= Cromatografia de Permeação em Gel.

Tabela 4: Características do filme PUHM 3

Dias	Perda de Massa (g)			GPC (g/mol)			pH	
	Inicial	Final	%	M_n	M_w	IP	Branco	Amostra
0	-	-	-	44794	81836	1,83	7,40	-
7	0,0598	0,0592	1,00	45087	72171	1,60	7,35	7,30
14	0,0522	0,0518	0,77	41300	67200	1,63	7,32	7,40
30	0,0575	0,0561	2,43	21447	39897	1,86	7,15	7,04
60	0,0552	0,0529	4,17	17636	31835	1,81	7,35	7,22
90	0,0526	0,0502	4,56	15607	26845	1,72	7,25	7,22
120	0,0518	0,0513	0,97	16804	26312	1,57	7,29	7,20
150	0,0523	0,0565	0	19461	31191	1,60	7,22	7,13
180	0,0531	0,0494	6,97	12021	23531	1,96	7,22	7,11
210	0,0540	0,0174	67,8	11299	23518	2,08	7,17	6,98
240	0,0521	0,0463	11,1	12544	22228	1,77	7,34	7,12
270	0,0529	0,0506	4,35	12378	20249	1,64	7,16	7,11

Tabela 5: Características do filme PUH12-1.

Dias	Perda de Massa (g)			GPC (g/mol)			pH	
	Inicial	Final	%	M_n	M_w	IP	Branco	Amostra
0	-	-	-	11475	30323	2,64	7,40	-
7	0,0512	0,0515	0	25144	47701	1,90	7,45	7,44
14	0,0509	0,0505	0,79	28434	48715	1,71	7,35	7,34
30	0,0502	0,0483	3,78	24267	43019	1,77	7,39	7,42
60	0,0511	0,0462	9,59	18106	32895	1,82	7,43	7,36
90	0,0526	0,0425	19,2	19394	35134	1,81	7,62	7,57
120	0,0526	0,0491	6,65	20786	33045	1,59	7,28	7,11
150	0,0512	0,0656	0	22191	51430	2,31	7,25	7,15
180	0,0505	0,0443	12,3	13182	24220	1,84	7,06	7,02
210	0,0512	0,0501	2,15	11582	21886	1,89	7,24	6,95
240	0,0506	0,0411	18,8	12893	20195	1,62	6,89	7,08
270	0,0504	0,0347	31,2	1326	1543	1,16	7,22	4,66

5

Tabela 6: Características do filme PUHM9.

Dias	Perda de Massa (g)			GPC (g/mol)			pH	
	Inicial	Final	%	M_n	M_w	IP	Branco	Amostra
0	-	-	-	115603	199605	1,73	7,4	-
7	0,0353	0,0348	1,42	110018	183830	1,67	7,59	7,31
14	0,0348	0,0343	1,44	116496	188092	1,61	7,61	7,26
30	0,0413	0,0405	1,94	88805	159512	1,79	7,38	7,05

Tabela 7: Características do filme de Dacron

Dias	Perda de Massa (g)			pH	
	Inicial	Final	%	Branco	Amostra
0	-	-	-	7,40	-
7	0,0503	0,0313	37,8	7,45	7,28
14	0,0516	0,0321	37,8	7,35	7,17
30	0,0502	0,0297	40,8	7,39	6,84
60	0,0524	0,0314	40,1	7,43	6,75
90	0,0506	0,0299	40,9	7,62	7,44
120	0,0521	0,0301	42,2	7,28	6,97
150	0,0520	0,0298	42,7	7,25	6,94
180	0,0524	0,0274	47,7	7,06	6,73
210	0,0511	0,0285	44,2	7,24	6,76
240	0,0510	0,0300	41,2	6,89	6,92
270	0,0525	0,0268	48,9	7,22	7,04

Tabela 8: Características do filme de PTFE.

Dias	Perda de Massa (g)			pH	
	Inicial	Final	%	Branco	Amostra
0	-	-	-	-	-
7	0,0513	0,0513	0	7,45	7,51
14	0,0516	0,0516	0	7,35	7,44
30	0,0504	0,0513	0	7,39	7,44
60	0,0507	0,0508	0	7,43	7,48
90	0,0524	0,0523	0,1	7,62	7,56
120	0,0511	0,0515	0	7,28	7,09
150	0,0501	0,0532	0	7,25	7,17
180	0,0515	0,0530	0	7,06	7,29
210	0,0528	0,0517	2,1	7,24	7,25
240	0,0516	0,0521	0	6,89	7,46
270	0,0503	0,0525	0	7,22	7,35

Os PUs sintetizados com proporções diferentes de HDI/H₁₂-MDI (PUHM1, PUHM3, PUH12-1, PUHM9) apresentaram perda massa inferior a 32% (PUHM1 foi de 13%; PUHM3 foi de 4,4% e PUH12-1 foi de 31%) em 270 dias. O PUHM9 apresentou perda de massa de 2% em 30 dias, sendo menor do que os outros poliuretanos neste mesmo período de tempo. Estes resultados foram inferiores à perda de massa obtida com o biomaterial comercial Dacron (49% de perda em 270 dias). Neste último caso, esta alta perda de massa pode estar associada à liberação de aditivos usados na fabricação do Dacron. Os PUs sintetizados apresentam uma maior resistência à degradação hidrolítica do que o Dacron. Entretanto, comparado ao material PTFE, os mesmos apresentaram menor resistência à degradação em meio tamponado.

O pH do meio tamponado manteve-se em torno de 7,0 para todas as amostras de PUs testadas em ensaio de degradação *in vitro*, da mesma forma, que ocorreu para as amostras de Dacron e PTFE.

4. Testes de Degradação *in vitro* em meio enzimático (Degradação Enzimática)

Os testes de degradação enzimática destes materiais foram realizados com base na literatura descrita por Peng e colaboradores (2010), em que filmes das amostras de tamanho 2x2 cm², após serem esterilizados por óxido de etileno, foram colocadas em um tubo de ensaio contendo 10 mL de solução tampão fosfato salino, PBS, (pH 7,4) contendo lipase pancreática de porco em uma concentração de 0,1 mg/mL e azida sódica em uma concentração de 0,02% (p/v) como agente bacteriostático. A solução salina foi trocada todo dia para manter a atividade da enzima. Os tubos de ensaio foram mantidos a 37°C em um banho termostatizado durante 30 dias. Após períodos pré-determinados de exposição (5, 10, 15, 20, 25 e 30 dias), as amostras foram retiradas, lavadas com água destilada e secas a vácuo em dessecador até obterem massa constante.

Tabela 9: Características do filme PUHM 9.

Dias	Perda de Massa (g)			GPC (g/mol)			pH	
	Inicial	Final	%	M_n	M_w	IP	Branco	Amostra
0	-	-	-	115603	199605	1,73	7,40	-
5	0,0250	0,0242	3,20	122273	207156	1,69	7,49	6,31
10	0,0276	0,0268	2,90	120698	200320	1,66	7,40	6,55
15	0,0304	0,0295	2,96	91019	154851	1,70	7,50	6,49
20	0,0289	0,0280	3,11	100330	162059	1,62	7,56	6,55
25	0,0303	0,0241	20,4	91625	151393	1,65	7,70	6,42
30	0,0319	0,0303	5,01	78121	144310	1,85	7,34	6,62

5 **Tabela 10:** Características do Dacron e PTFE em 30 dias.

Material	Perda de Massa (g)			pH	
	Inicial	Final	%	Branco	Amostra
Dacron	0,0661	0,0332	49,8	7,4	7,22
PTFE	0,0566	0,0573	0	7,4	7,57

O polímero PUHM9 utilizado neste teste apresentou perda de massa inferior a 20%, sendo que, em 30 dias sob ação da degradação enzimática mostrou perda de massa em torno de 5%. Estes resultados foram inferiores à perda de massa obtida com o biomaterial comercial Dacron (49% de perda em 30 dias), mostrando que o PU sintetizado apresentou uma maior resistência à degradação enzimática do que o Dacron. Entretanto, comparado ao material PTFE, os mesmos apresentaram menor resistência a esta degradação.

15 O pH do meio tamponado manteve-se em torno de 7,0 para as amostras dos materiais comerciais, Dacron e PTFE, enquanto que, para o PU testado em

ensaio de degradação *in vitro* enzimática, mostrou um valor de pH em torno de 6,0.

Metodologia

Foram realizadas reações de polimerização de uma membrana da presente invenção, suas caracterizações e suas avaliações como material empregado em próteses, como por exemplo as cardiovasculares.

Tabela 11: Reagentes utilizados nas sínteses e análises dos polímeros.

Produto	Origem	MM (g/mol)	Pureza e/ou observações
Policaprolactona (PCL)	Aldrich	2000	
Policaprolactona (PCL)	Aldrich	10000	
Hexametileno Diisocianato (HDI)	Merck	168,2	d=1,05
4,4-diciclohexametileno diisocianato (H ₁₂ -MDI)	Bayer	262,34	d=1,07
Dibutildilaurato de estanho (DBTDL)		631,56	d=1,066
Metiletilcetona(MEK)	Mallinckrodt chemicals		99% de pureza
4,4'-difenilmetano diisocianato(MDI)		250,25	
Politetrametilenoglicol (PTMG)		1000	
Dacron(PET)	Dupont		
PTFE	Gore		

Método Típico de Síntese dos Poliuretanos

Os poliuretanos foram sintetizados a partir de adaptações ao processo descrito no pedido de patente a patente BR 0000220904837456, conforme já referido acima.

Caracterizações dos Poliuretanos

Espectroscopia no Infravermelho

As análises de infravermelho (IV) foram realizadas em um equipamento Perkin Elmer Instruments, modelo Spectrum one FT-IR Spectrometer.

Cromatografia de Permeação em Gel

As massas molares médias do poliuretano sintetizado foram determinadas por Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) utilizando um equipamento Waters Instruments, equipado com bomba isocrática (efluente THF, fluxo: 1mL/min), detector de IR (35°C); set de colunas Styragel (40°C).

5 Calorimetria Exploratória Diferencial

A análise por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi feita utilizando um equipamento TA Instruments modelo Q20, em um intervalo de temperatura de -90°C a 400°C, com uma variação de 10°C/min.

Microscopia Eletrônica de Varredura

10 Para a visualização da morfologia dos poliuretanos sintetizados foi utilizado o equipamento PHILIPS modelo XL30 com tensão de aceleração de 20kV e metalizado ouro-paládio.

Testes de Degradação *in vitro* hidrolítica

Foram utilizados filmes dos poliuretanos e amostras dos materiais comerciais nos testes de degradação *in vitro* simulando condições corpóreas em 10 mL solução tampão fosfato, PBS (pH= 7,4), a 37°C por 7, 14, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 e 270 dias de incubação. Após cada período de tempo foram retiradas as amostras, lavadas com água destilada e, secas durante 4 horas em dessecador a vácuo. Posteriormente, foi medida a porcentagem de perda de massa das amostras e o pH final do meio.

20 Testes de Degradação *in vitro* enzimática

Foram utilizados filmes dos poliuretanos e amostras dos materiais comerciais nos testes de degradação *in vitro* enzimática, simulando condições corpóreas em 10 mL solução tampão fosfato, PBS (pH= 7,4), a 37°C por 5, 10, 15, 20, 25 e 30 dias de incubação. Após cada período de tempo foram retiradas as amostras, lavadas com água destilada e secas durante 4 horas em dessecador a vácuo. Posteriormente, foi medida a porcentagem de perda de massa das amostras e o pH final do meio.

Resultados

A partir do espectro de infravermelho, observou-se uma banda em torno de 3488 cm^{-1} que caracteriza o grupo NH do grupo uretano. Também foram observadas bandas entre $2937\text{--}2870\text{ cm}^{-1}$ que caracterizam a presença de CH_2 e CH, a banda em 1727 cm^{-1} é atribuída ao grupo C=O dos grupos uretano e éster, uma banda em 1231 cm^{-1} atribuída ao grupo CO-O de éster. Essas bandas são características dos poliuretanos e nos mostram que foi possível obter este material através das reações realizadas.

Seguindo as caracterizações, por meio da cromatografia de permeação em gel (GPC) foi possível observar que os poliuretanos obtidos apresentaram uma massa molar numérica média (M_n) em um intervalo de 23000 a 116000 g/mol e uma massa molar ponderal média (MM ou M_w) em um intervalo de 44000 a 226000 g/mol.

A partir da análise das propriedades térmicas pelo DSC, mostrou-se que os poliuretanos sintetizados apresentaram uma temperatura de transição vítrea (T_g) variando de -65 até -50°C e temperaturas de fusão (T_m) variando de 39 até 53°C e temperaturas de cristalização (T_c) variando de 1 até 26°C . Para análise da morfologia das membranas biopoliméricas obtidas, realizou-se a microscopia eletrônica de varredura. A Figura 2 apresenta uma micrografia típica para estes poliuretanos sintetizados, onde pode-se observar uma morfologia da superfície lisa e homogênea.

Como mostra a Tabela 12, a partir dos testes de degradação, observou-se que houve perda percentual na massa molar das amostras com 60 dias, sendo que, foi realizado o mesmo teste para os poliuretanos obtidos, como também para o Dacron e PTFE.

Tabela 12: Degradação dos materiais comerciais e sintetizados em 60 dias.

Materiais	pH amostra/branco	Percentual de perda de massa (%)
Dacron	6,75/7,43	40
PTFE	7,48/7,43	0
PUs	7,35/7,05	< 10

Portanto, as membranas de poliuretano testadas no presente exemplo preenchem os requisitos técnicos para uso em próteses, como por exemplo as próteses cardiovasculares, a fim de regenerar tecidos.

Exemplo 2 – Obtenção próteses cardiovasculares compreendendo tubos de poliuretano bioestável

Para obtenção de próteses compreendendo tubos com poliuretano bioestável foi utilizada uma metodologia de evaporação de solvente e lixiviação de partículas, técnica bem conhecida e citada em literatura (Agrawal, 2001; Sin, 010; Dash, 2012).

Foram confeccionados filmes de poliuretano bioestável (PU), com massa molar ponderal média (M_w) de 225571 g/mol, através da preparação de uma solução de 16% do PU em tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente. Após a total dissolução do polímero no solvente, foi adicionado à solução o sal cloreto de sódio (Merck) peneirado, com granulometria em torno de 74 μ m, como agente porogênico na proporção mássica 1:4 (polímero/sal). Essa suspensão foi vertida em uma placa de vidro e mantida durante 48 horas dentro de uma câmara para evaporação do solvente por meio do arraste forçado pela ação de gás nitrogênio ou ar comprimido, como mostra a Figura 15.

Após a evaporação do solvente e obtenção do filme polimérico com a presença de cloreto de sódio, foi realizada a lixiviação das partículas para retirada do sal e obtenção de uma estrutura porosa. Dessa maneira, o filme foi imerso em um béquer contendo água deionizada por um período de 2 horas em ultrassom, seguido da secagem deste sob pressão reduzida durante 6 horas.

A Figura 16 apresenta a micrografia das superfícies do filme de PU obtida por Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), onde se observa que este apresentou uma morfologia superficial porosa de um lado do filme (Figura 16a) e do outro uma morfologia lisa (Figura 16b), sendo que este efeito é gerado pelo contato entre o filme polimérico e a placa de vidro.

Para obtenção dos tubos de PU (Figura 17), o filme polimérico seco foi enrolado em duas hastes metálicas de diferentes diâmetros, suas pontas foram sobrepostas e, com o auxílio de uma haste de vidro, foram aplicadas quantidades de solvente THF para que ocorresse a união das extremidades.

5 Assim, como apresenta a Figura 18, é possível observar que foram obtidos tubos de PU de pequeno e médio calibre, com diâmetro interno de aproximadamente 4 mm (Figura 18a) e 2 mm (Figura 18b), úteis em próteses cardiovasculares.

Também foram realizadas análises em relação às paredes dos tubos produzidos, onde a Figura 19 mostra a estrutura porosa e interligações obtidas pela ação do agente porogênico. Matrizes porosas promovem espaço adequado para a fixação das células e produção de matriz extracelular, além de crescimento interno de tecido, proporcionando a proliferação celular orientada e difusão de nutrientes, sendo capazes de controlar a forma do tecido regenerado (Sharifpoor, 2010; Sin, 2010). Os resultados visualizados pelas micrografias mostram a eficiência na obtenção dos tubos de PU, proporcionando a confecção de tubos com diâmetros internos variados, dependendo do local de implantação, assim como, uma alta porosidade, que proporciona o crescimento e adesão celular para regeneração do tecido.

20 Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

USO DE MEMBRANAS BIOPOLIMÉRICAS PARA A OBTENÇÃO DE PRÓTESES,
PRÓTESES CARDIOVASCULARES COMPREENDENDO TUBOS BIOPOLIMÉRICOS,
E PROCESSOS PARA A OBTENÇÃO DOS MESMOS

5

1. Uso de membranas biopoliméricas compreendendo poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos caracterizado por ser para a preparação de próteses.
2. Uso de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelas referidas
10 membranas compreendem poli(uretano-caprolactona) obtida a partir de policaprolactona diol (PCL).
3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pela mistura de diisocianatos compreender o diisocianato de hexametileno (HDI) e o 4,4-diciclohexilmetileno (H₁₂MDI).
- 15 4. Uso de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3 caracterizado pelo fato de a membrana de polímero compreender massa molar 225571 g/mol e/ou Índice de Polidispersidade (IP) 1,90.
5. Uso de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de os poliuretanos apresentarem massa molar numérica média (Mn) na faixa de
20 23000 a 119000 g/mol e/ou massa molar ponderal média (Mw) na faixa de 44000 a 226000 g/mol.
6. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 5 caracterizado pelo fato de os poliuretanos apresentarem temperatura de transição vítrea (Tg) na faixa de -65 até -50°C; temperaturas de fusão (Tm) na faixa de de 39 até 53°C; e/ou
25 temperaturas de cristalização (Tc) na faixa de de 1 até 26°C.
7. Processo para obtenção de membranas biopoliméricas caracterizado por compreender as etapas de:
 - dissolver policaprolactona (PCL) em solvente;
 - adicionar catalisador nesta solução;
 - 30 - adicionarmistura de diisocianato;
 - eliminaro solvente; e

- solubilizar o polímero obtido em eluentes e ajustara espessura.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a referida mistura de diisocianato compreende diisocianato de hexametileno (HDI) e diisocianato de 4,4-diciclohexilmetileno (H_{12} MDI).

5 9. Processo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o referido solvente compreende cetonas selecionadas do grupo que compreende: cetonas de baixo ponto de ebulição; acetona; metil-etil cetona (MEK); ou combinações das mesmas.

10 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-9, caracterizado pelo fato de que o referido catalisador está presente em 0,1%.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-10, caracterizado pelo fato de que o referido catalisador compreende dibutil dilaurato de estanho (IV).

15 12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-11, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender o extensor de cadeia 1,4-butanodiol.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-12, caracterizado pelo fato de que o referido eluente compreende THF em até 20% da solução polimérica.

20 14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-13, caracterizado pelo fato de que a temperatura do sistema PCL/HDI/ H_{12} MDI é mantida em 60°C.

25 15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-14, caracterizado pelo fato de que a razão molar de isocianatos/poliol está compreendida na faixa de 2:1 a 0,5:1.

16. Prótese cardiovascular caracterizada por compreender um tubo biopolimérico biocompatível e bioestável compreendendo poli(uretano-caprolactona) e mistura de diisocianatos.

30 17. Prótese cardiovascular de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que os tubos são PU de pequeno e/ou médio calibre, com diâmetro interno na faixa de 2 mm a 4 mm.

18. Processo para obtenção de tubos com poliuretano bioestável caracterizado por compreender as etapas de:

- dissolver policaprolactona (PCL) em solvente;
- adicionar catalisador nesta solução;
- 5 - adicionar mistura de diisocianato;
- evaporar de solvente e lixiviar de partículas, obtendo um filme; e
- unir as pontas dos filmes, obtendo tubos.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18 caracterizado por compreender as etapas de:

- 10 - preparar uma solução de PU em tetrahidrofurano (THF);
- dissolver totalmente o polímero no solvente, seguido de adição, à solução, de cloreto de sódio peneirado como agente porogênico;
- verter essa suspensão em uma superfície lisa e evaporar o solvente, obtendo assim um filme polimérico;
- 15 - lixiviar as partículas para retirada do sal e obter uma estrutura porosa, imergindo o filme em água, seguido da secagem deste; e
- unir as pontas dos filmes.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18 ou 19 caracterizado pelo fato de compreender ao menos uma das seguintes especificações:

- 20 - solução de PU a 16%;
- granulometria do cloreto de sódio peneirado de aproximadamente 74 μm ; e/ou
- proporção mássica (polímero/sal) de 1:4.

21. Processo de acordo com a reivindicação 18, 19 ou 20 caracterizado pelo fato de compreender ao menos uma das seguintes especificações:

- 25 - o filme polimérico seco é enrolado em duas hastes metálicas de diferentes diâmetros, suas pontas são sobrepostas; e/ou
- são aplicadas quantidades de solvente THF para a união das extremidades, obtendo assim os tubos.

Figuras

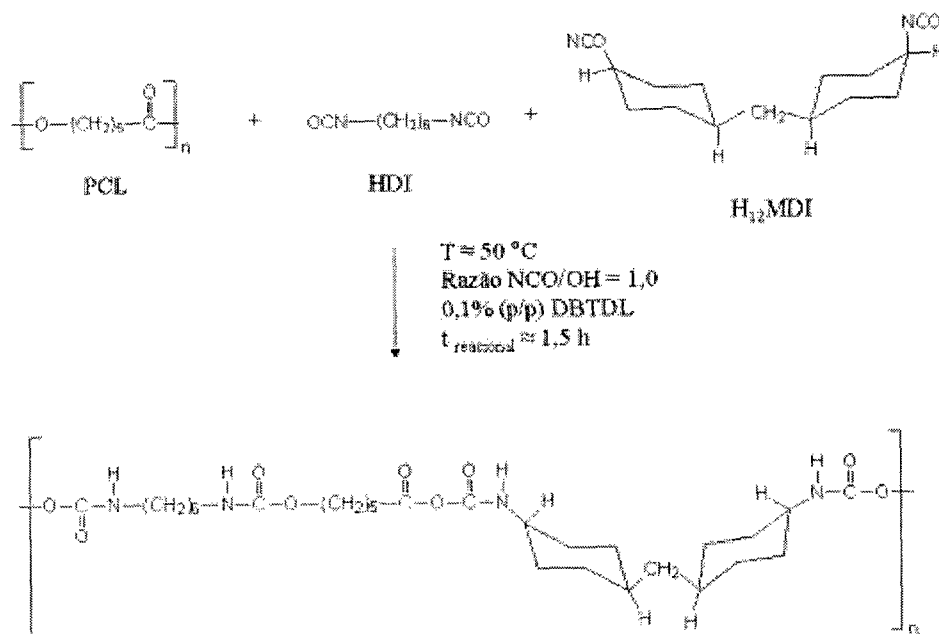


Figura 1

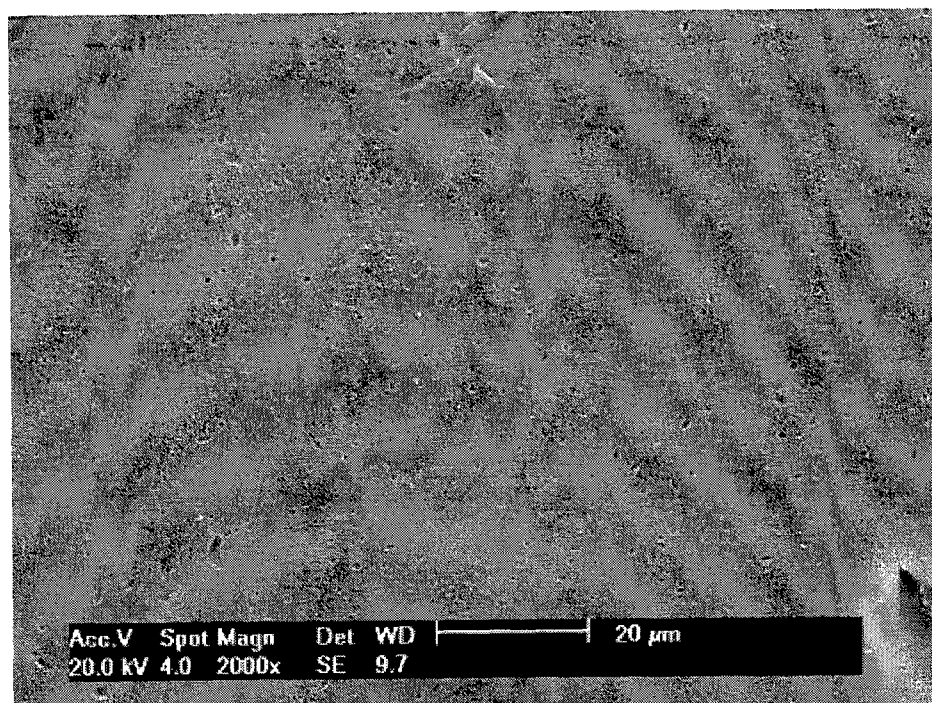


Figura 2a

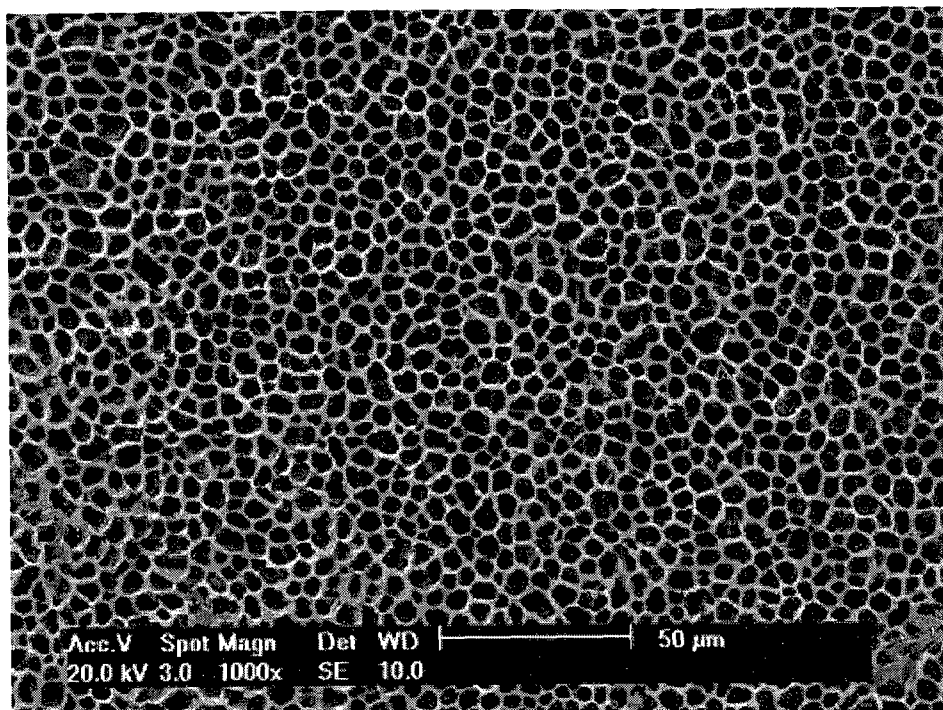


Figura 2b

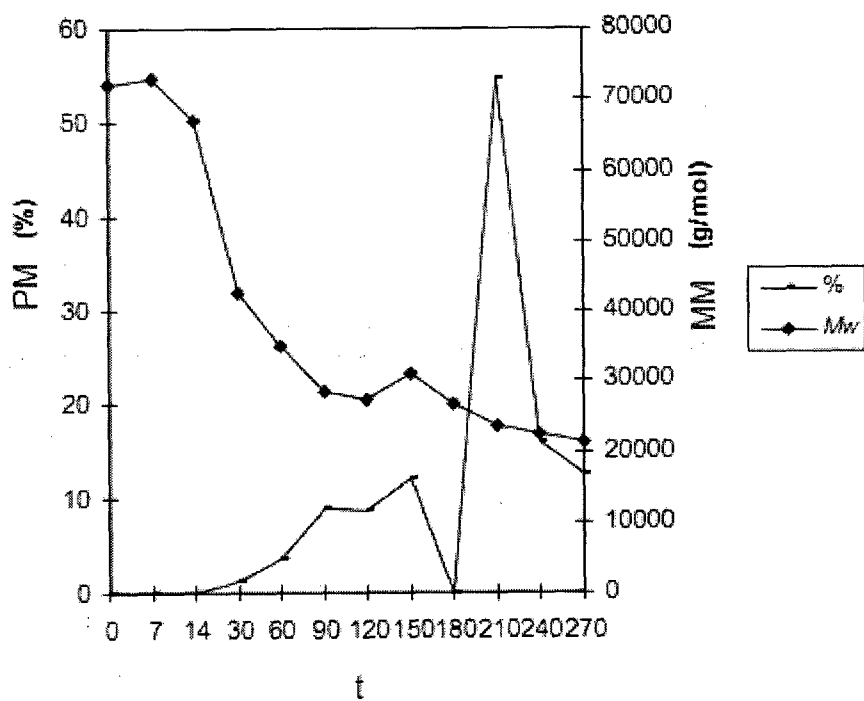


Figura 3

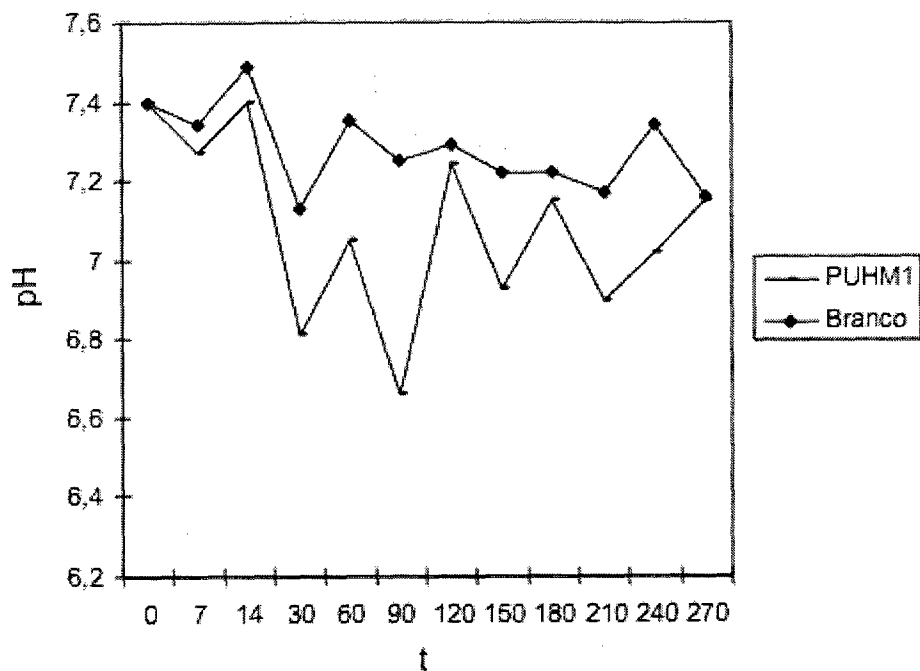


Figura 4

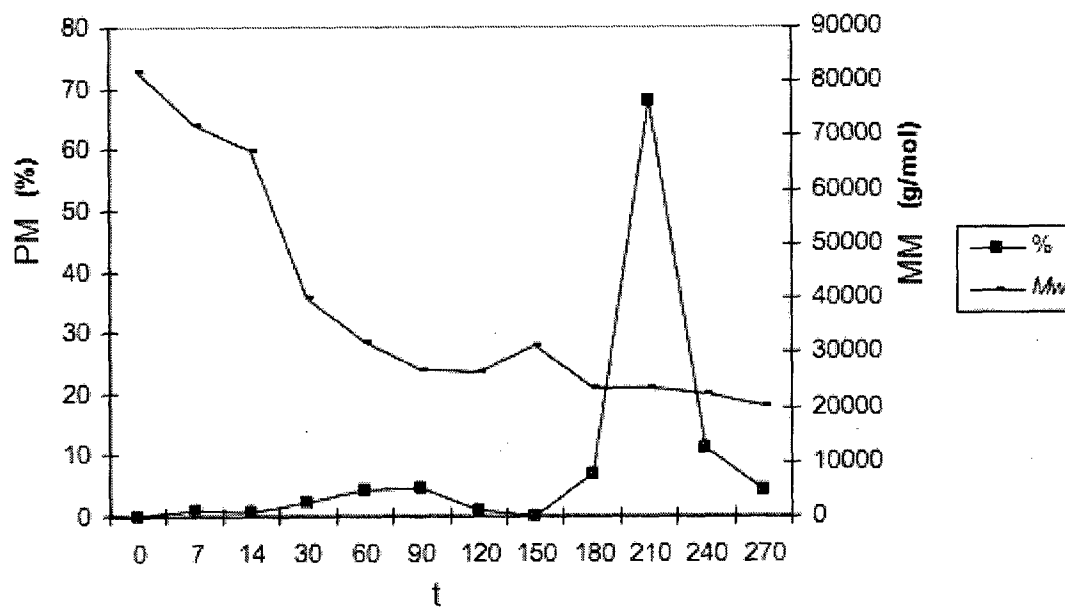


Figura 5

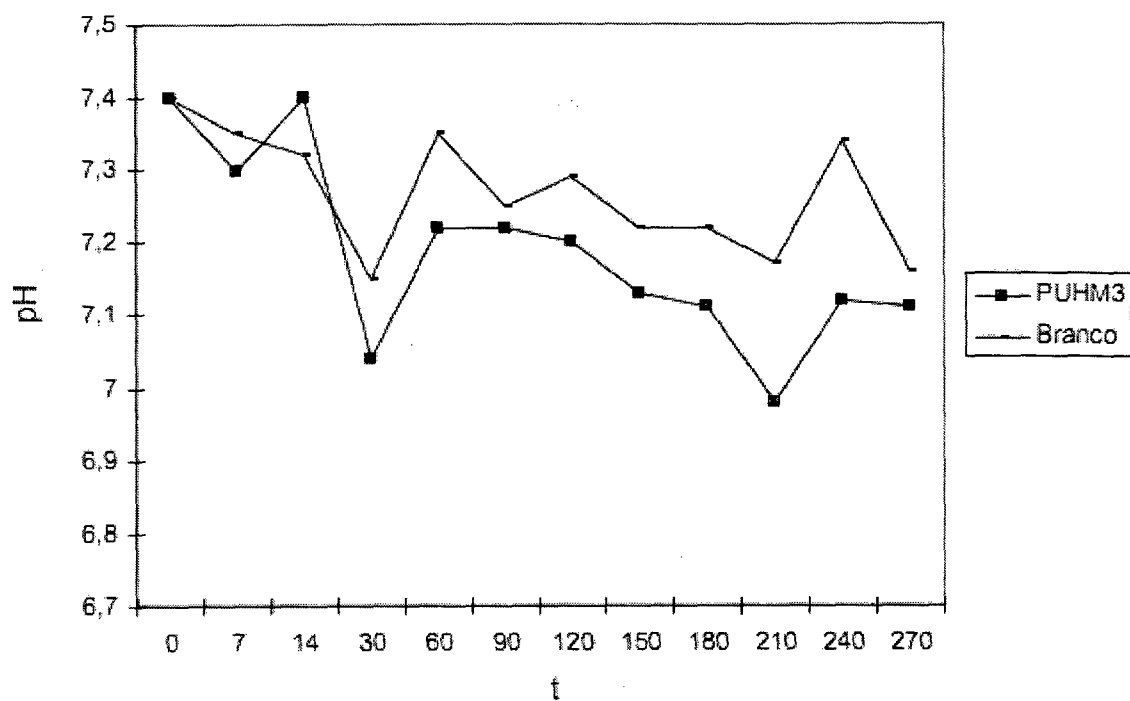


Figura 6

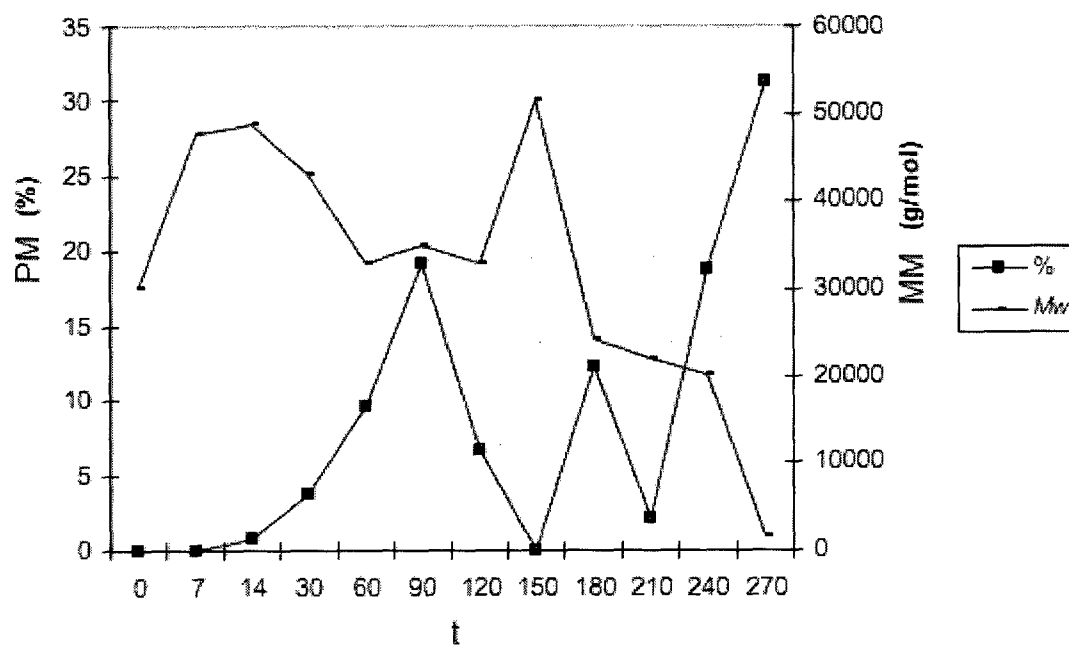


Figura 7

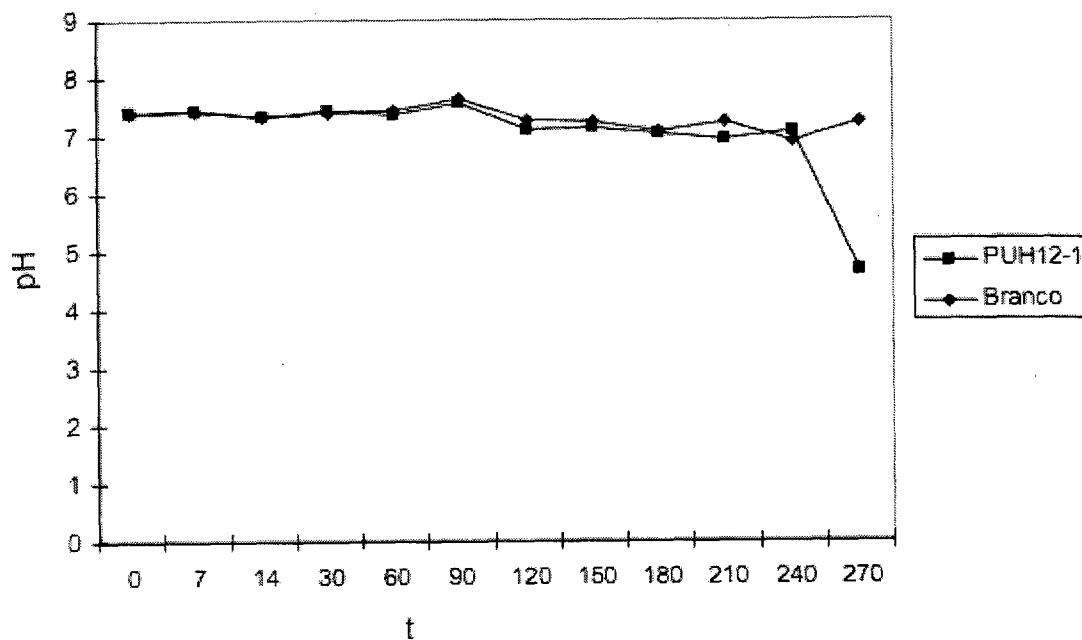


Figura 8

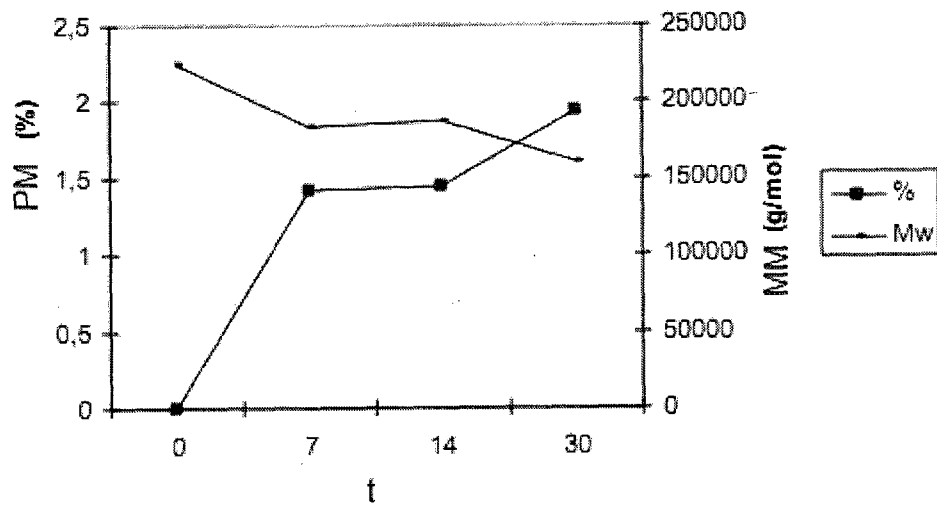
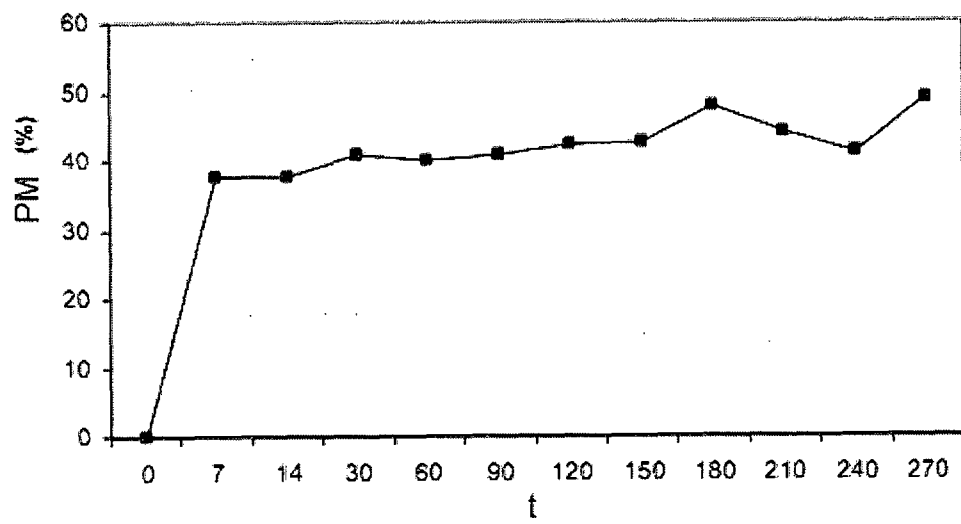
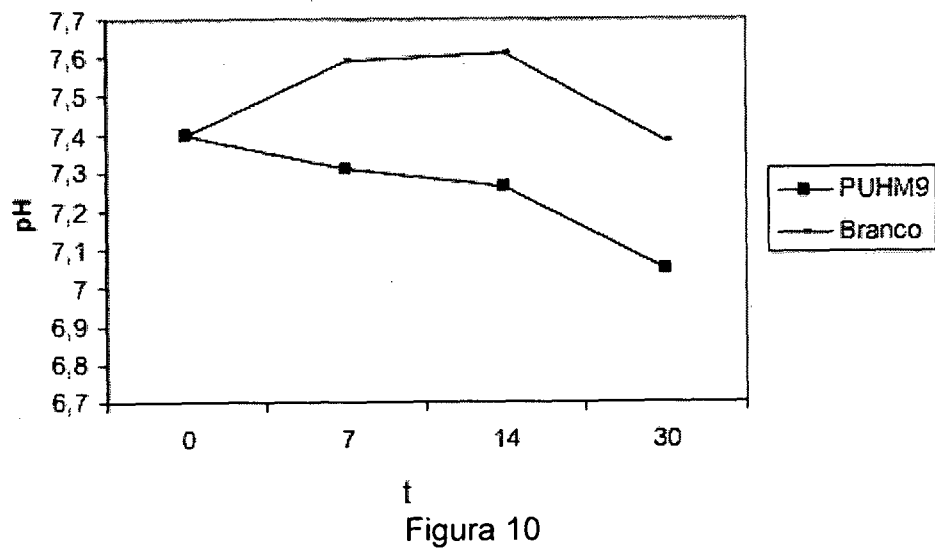


Figura 9



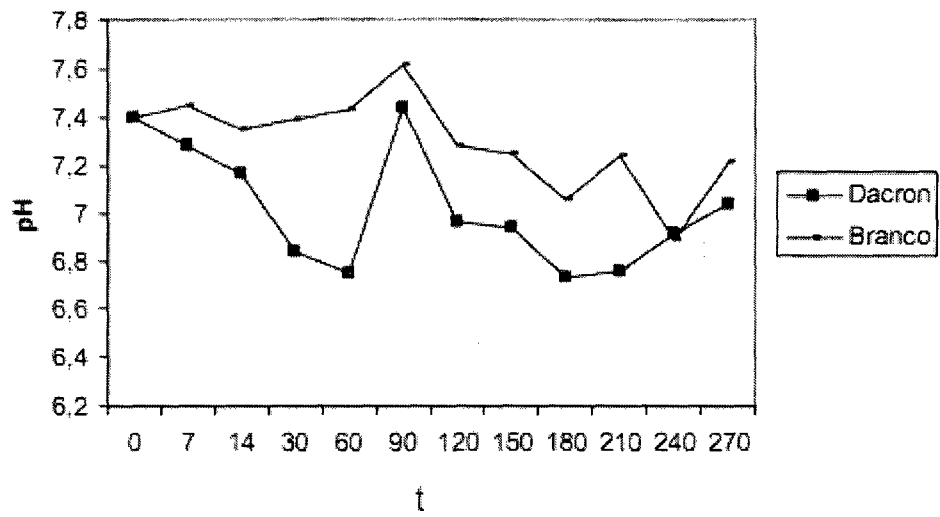


Figura 12

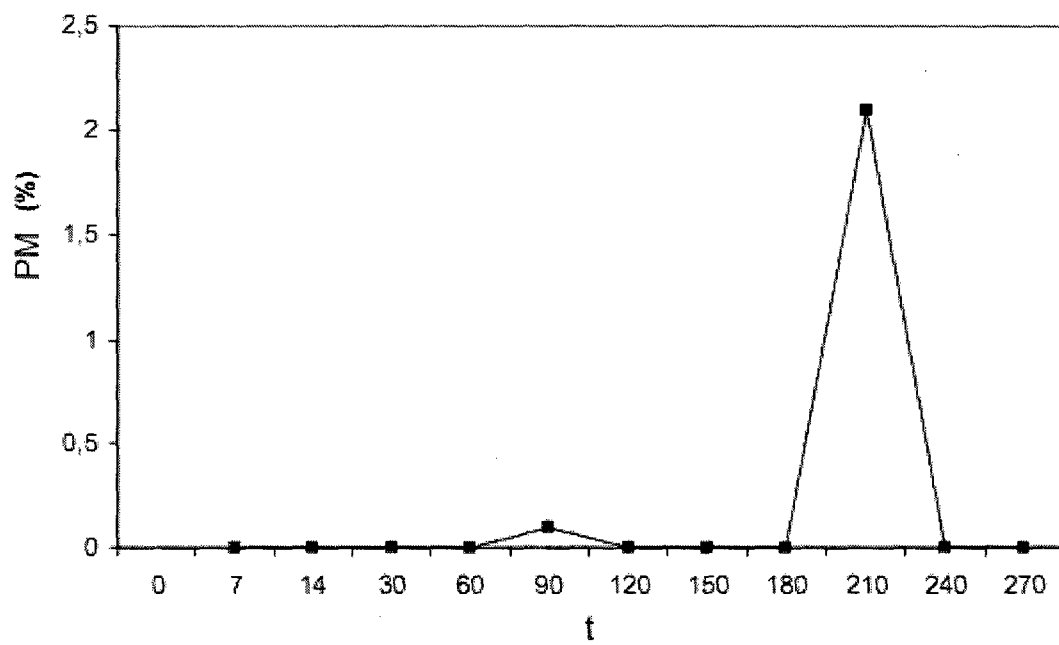


Figura 13

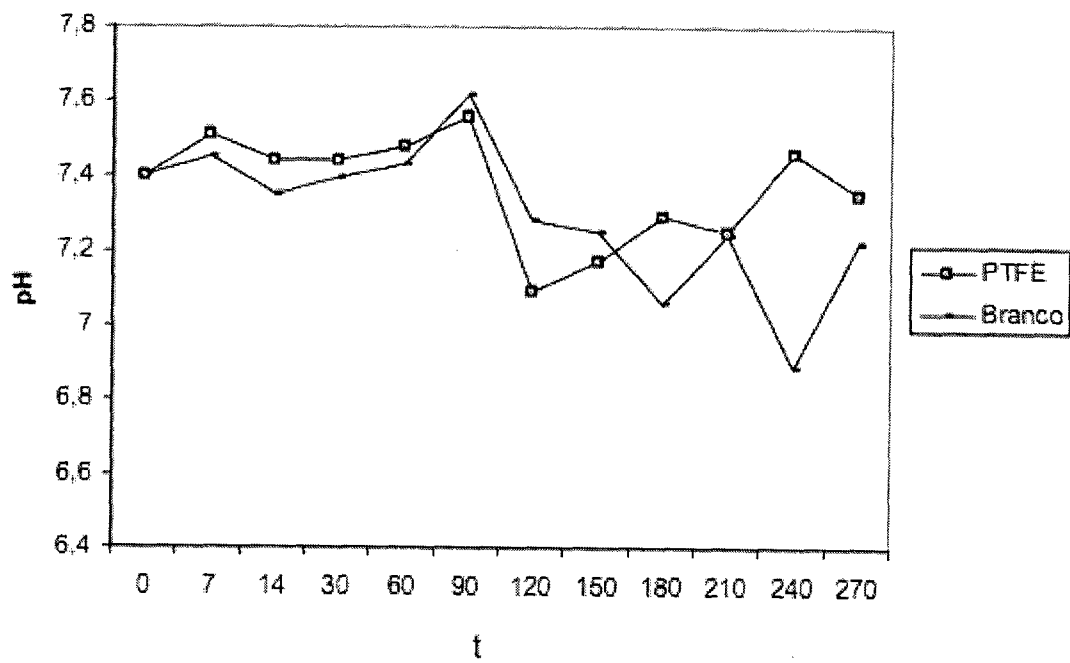


Figura 14

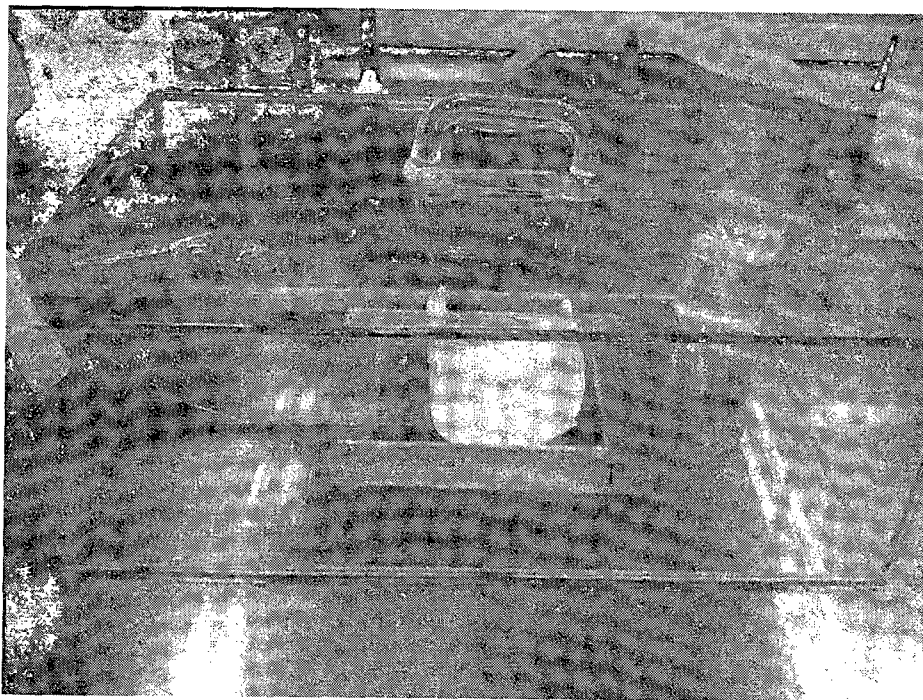


Figura 15

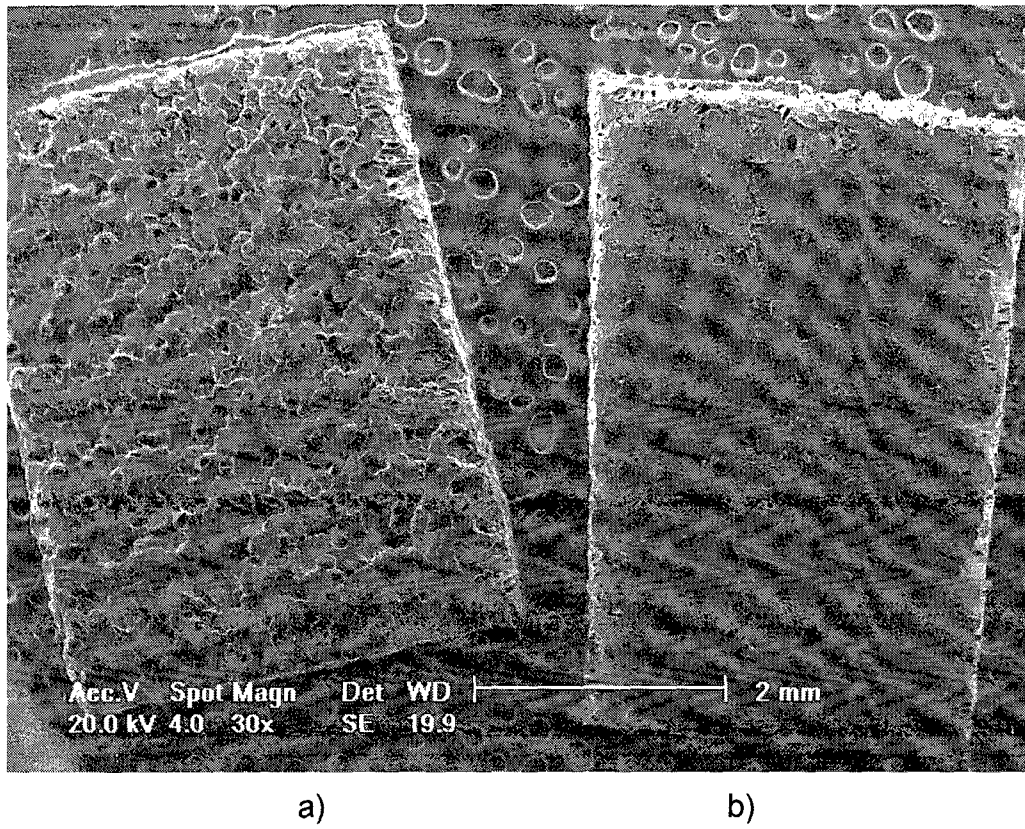


Figura 16

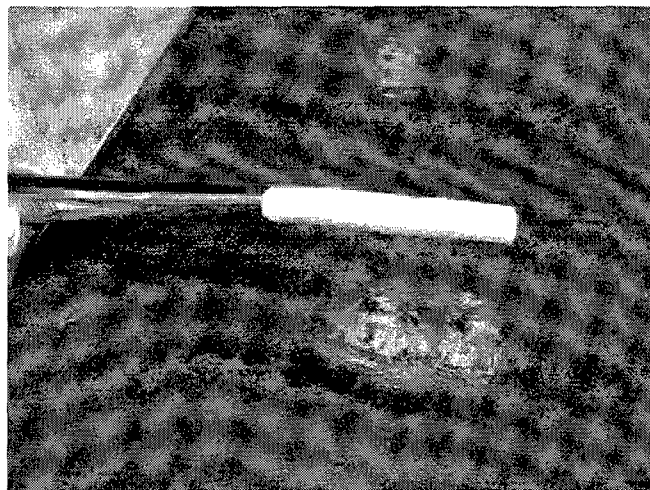


Figura 17

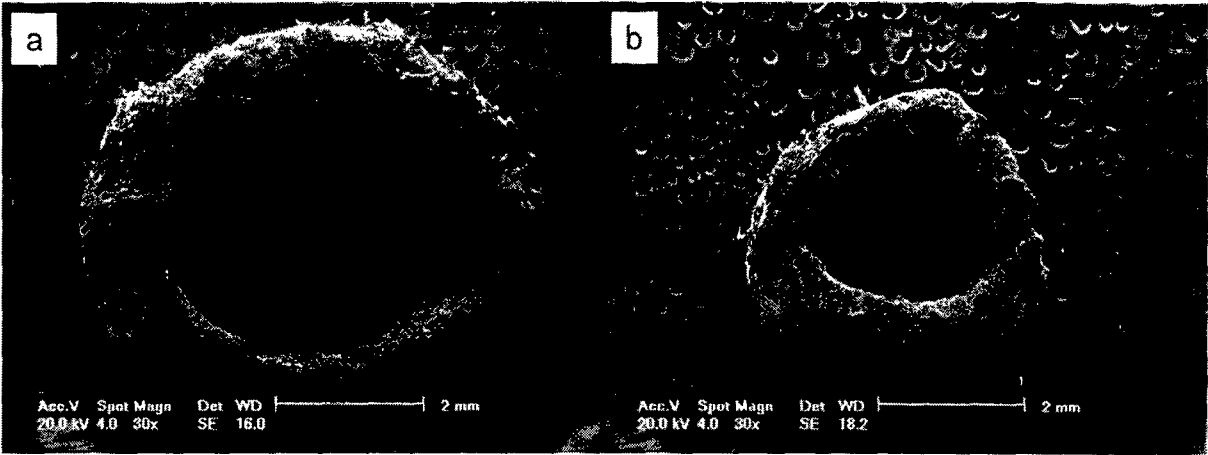


Figura 18

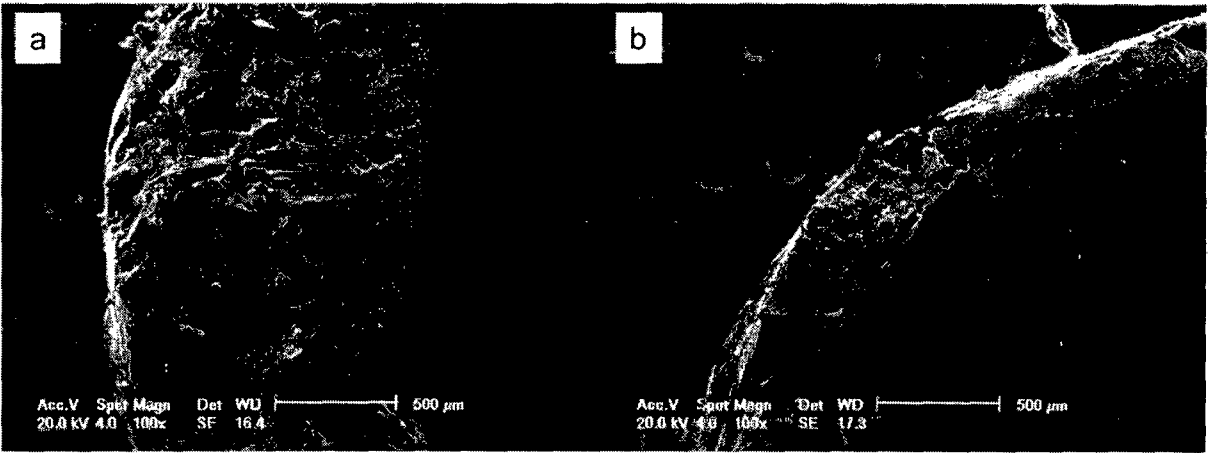


Figura 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2013/000611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/18 (2006.01), A61F 2/06 (2013.01), C08G 18/42 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC - A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Google

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PUBMED, WPI, EPODOC, ProQuest Dissertations and Theses Professional (Module)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BR PI1106992 A2 (UBEA[BR]) 05 November 2013 (2013-11-05)	1 a 15
Y	Description page 5 , line 16 and 17 ; page 9, line 17 to 19; page 18, line 3 to 17, page 20, paragraph 1 and 2 and claims 1 to 6	18 a 20
X	BR PI0902480 A2 (TECHNOLOGY COMPONENTES ESPECIAIS AS[BR]) 05 April 2011 (2011-04-05)	7, 9 a 13 e 15
Y	Abstract and claims 1,3,5,6,8,9,10,13,14	18 a 20
X	ASHTON, J.H. Polymeric endo-aortic paving (PEAP): Initial development of a novel treatment for abdominal aortic aneurysms. 2010. (Order No. 3411968) - The University of Arizona, Ann Arbor, 2010.	1, 2 , 16 e 17
Y	pages 29, 30 and 32.	18 a 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04/04/2014

Date of mailing of the international search report

080414

Name and mailing address of the ISA/BR


**INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL**
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Authorized officer

Julia Cordeiro Fontanella

Telephone No.

+55 21 3037-3984/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2013/000611

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	----- SHAH, M. Fabrication and characterization of porous polyurethan scaffold for application in the field of tissue engineering. 2008. The Graduate Faculty of The University of Akron. [obtido no dia 25/03/2014] Obtido na internet: URL<https://etd.ohiolink.edu/rws_etd/document/get/akron1217289501/inline> pages 40 and 45 -----	18 a 20 21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2013/000611

BR PI1106992 A2	2013-11-05	None	
-----	-----	-----	-----
BR PI0902480 A2	2011-04-05	CN 102574965 A	2012-07-11
		EP 2460836 A1	2012-06-06
		MX 2012001299 A	2012-06-25
		US 2012123032 A1	2012-05-17
		WO 2011011846 A1	2011-02-03
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2013/000611

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61L 27/18 (2006.01), A61F 2/06 (2013.01), C08G 18/42 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

IPC A61L

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Google

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

PUBMED, WPI, EPODOC, ProQuest Dissertations and Theses Professional (Module)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X	BR PI1106992 A2 (UBEA[BR]) 05 novembro 2013 (2013-11-05)	1 a 15
Y	vide relatório descritivo página 5, linhas 16 e 17; página 9, linhas 17 a 19; página 18, linhas 3 a 7, página 20, parágrafo 1 e 2-e reivindicação 1 a 6	18 a 20
X	BR PI0902480 A2 (TECHNOLOGY COMPONENTES ESPECIAIS AS[BR]) 05 abril 2011 (2011-04-05)	7, 9 a 13 e 15
Y	vide resumo e reivindicações 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 13 e 14	18 a 20
X	ASHTON, J.H. Polymeric endo-aortic paving (PEAP): Initial development of a novel treatment for abdominal aortic aneurysms. 2010. (Order No. 3411968) - The University of Arizona, Ann Arbor, 2010.	1, 2, 16 e 17
Y	vide páginas vide página 29, 30 e 32.	18 a 20

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"Z" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

04/04/2014

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

080414

Nome e endereço postal da ISA/BR

INPI INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua São Bento nº 1, 17º andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
 +55 21 3037-3663

N° de fax:

Funcionário autorizado

Julia Cordeiro Fontanella

N° de telefone:

+55 21 3037-3984/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2013/000611

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y	----- SHAH, M. Fabrication and characterization of porous polyurethan escaffold for application in the field of tissue engineering. 2008. The Graduate Faculty of The University of Akron. [obtido no dia 25/03/2014] Obtido na internet:	18 a 20
A	URL< https://etd.ohiolink.edu/rws_etd/document/get/akron1217289501/inline > vide páginas 40 a 45 -----	21

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional N°

PCT/BR2013/000611

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
BR PI1106992 A2	2013-11-05	Nenhum	
-----	-----	-----	-----
BR PI0902480 A2	2011-04-05	CN 102574965 A	2012-07-11
		EP 2460836 A1	2012-06-06
		MX 2012001299 A	2012-06-25
		US 2012123032 A1	2012-05-17
		WO 2011011846 A1	2011-02-03
-----	-----	-----	-----