



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0717632-5 B1



(22) Data do Depósito: 15/10/2007

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: POLÍMERO, DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO, E, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DO POLÍMERO

(51) Int.Cl.: C08G 18/42; A61L 27/18; A61L 31/10.

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2006 GB 0620685.8.

(73) Titular(es): FERRING B.V..

(72) Inventor(es): DONALD MAGNUS NICOLSON; JANET ANNE HALLIDAY; JUKKA TOUMINEN; AMAIA ZURUTUKA.

(86) Pedido PCT: PCT GB2007003936 de 15/10/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/047100 de 24/04/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/04/2009

(57) Resumo: POLÍMERO, DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO, E, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DO POLÍMERO. Um polímero biorreabsorvível é obtido pela reação entre si de (a) um polímero compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e componentes de poli(óxido de alquilenos); (b) um diol de policaprolactona que compreende unidades copolimerizadas de uma caprolactona e um diol C2-C6; e (e) um diisocianato. O polímero pode ser carregado com um agente farmacologicamente ativo para produzir um dispositivo de liberação de medicamentos.

“POLÍMERO, DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO, E, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DO POLÍMERO”

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a polímeros biorreabsorvíveis derivados de unidades estruturais compreendendo caprolactona, polióis e diisocianatos, e a fabricação dos polímeros biorreabsorvíveis.

Fundamentos da Invenção

Os polímeros biorreabsorvíveis e/ou biodegradáveis (isto é, biopolímeros) podem ser divididos em polímeros naturais e sintéticos. Aos polímeros naturais fazem parte, por exemplo, proteínas, polissacarídeos e lignina. Os biopolímeros sintéticos são, por exemplo, poliéster, poliortoésteres, alguns policarbonatos alifáticos, polianidridos e alguns poliuretanos. Os biopolímeros também podem ser produzidos por micróbios, por exemplo, alcanoatos de poliidroxi. O grupo mais importante de polímeros biodegradáveis se baseia em poliésteres alifáticos, a degradação dos quais é principalmente baseada em ligações de éster hidrolisável. Os polímeros biorreabsorvíveis se degradam no ambiente fisiológico e os produtos de degradação são eliminados através dos rins ou completamente bioabsorvidos. De acordo com a definição estrita, os polímeros biodegradáveis requerem enzimas ou microorganismos para a degradação hidrolítica ou oxidativa. Mas em geral, um polímero que perde e sua massa durante um tempo no corpo vivo é chamado de um polímero absorvível, reabsorvível, biorreabsorvível ou biodegradável. Esta terminologia é aplicada na presente invenção independente do modo de degradação do polímero, em outras palavras para a degradação e/ou erosão tanto enzimática quanto não enzimática.

Os polímeros biodegradáveis são utilizados e estudados em um número cada vez maior de aplicações biomédicas, tais como dispositivos de liberação de medicamento controlada, implantes e suturas reabsorvíveis, assim como aplicações produzidas de massa tais como acondicionamento,

revestimento de papel, fibras e outros artigos descartáveis. Estas aplicações apresentam requisitos especiais para os polímeros e monômeros. Estes polímeros são geralmente requeridos de serem biodegradáveis e não tóxicos, ou nas aplicações biomédicas, biorreabsorvíveis e/ou biocompatíveis. Por outro lado, os polímeros devem ter boas propriedades químicas, mecânicas, térmicas e reológicas. Nas últimas décadas, novos sistemas de liberação de medicamento controlada têm atraído interesse devido às suas vantagens potenciais. Por exemplo, a segurança e eficácia de muitos medicamentos podem ser melhoradas se elas forem administradas pelos novos sistemas de liberação. Para muitos medicamentos uma concentração constante no plasma é desejável, especialmente para aqueles medicamentos que apresentam índices terapêuticos estritos. Os dispositivos bioabsorvíveis representam o estado da técnica na liberação de medicamento e na condução de problemas ortopédicos tais como o uso de implantes na fixação de fratura e reparo de ligamento. Os polímeros biodegradáveis aplicados como sistemas de liberação de medicamento geralmente não requerem nenhuma remoção cirúrgica freqüente uma vez que o fornecimento de medicamento foi esgotado. Principalmente bastões, microsferas e grânulos implantáveis foram investigados.

A policaprolactona (PCL) está entre os polímeros biorreabsorvíveis mais comuns e bem estudados. A estrutura molecular de repetição do homopolímero de PCL consiste de cinco grupos de metileno não polares e um grupo de éster relativamente polar único. Este poliéster de peso molecular elevado é convencionalmente produzido pela polimerização de abertura de anel do monômero cíclico, isto é, ϵ -caprolactona. Um catalisador é usado para começar a polimerização e um iniciador, tal como um álcool, pode ser usado para controlar a taxa de reação e ajustar o peso molecular médio. A PCL é um polímero semi-cristalino (~40 a 50 %), forte, flexível e hidrofóbico com excelentes características mecânicas tendo um ponto de

fusão baixo de 60°C e uma temperatura de transição vítrea de -60 °C.

O poli(etileno glicol) é um polímero biocompatível e altamente solúvel em água (hidrófilo). Os poli(etileno glicóis) são poli(óxidos de etileno) de peso molecular baixo (<20000 g/mol) contendo a unidade de repetição $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. O PEG é um polímero altamente cristalino (~90 a 95 %) tendo um ponto de fusão baixo de 60 °C e uma temperatura de transição vítrea de -55 a 70 °C. Estes compostos difuncionais contêm grupos terminais de hidroxila, que podem ser ainda reagidos e a cadeia prolongada com diisocianatos ou usados como iniciadores para as polimerizações de abertura de anel. Os PEGs são unidades estruturais bem conhecidas incorporadas em hidrogéis de poliuretano reticulados (publicações EP EP0016654) e hidrogéis de poliuretano lineares (publicação PCT WO2004029125).

Os copolímeros de bloco anfifílicos, por exemplo, copolímeros de PEG-PCL, têm recentemente atraído a atenção no campo da medicina e biologia como portadores micelares, vesículas poliméricas e matrizes poliméricas. O copolímero de tribloco PCL-PEG-PCL possui comportamento de fase única em misturas e a capacidade de formar nanoestruturas de núcleo-estrutura semelhante a micela polimérica em um solvente seletivo, em que apenas um bloco é solúvel (J. Polym. Sci. Particularmente A Polym. Chem., 1997, 35, 709-714; Adv. Drug Delivery Rev., 2001, 53, 95-108).

No entanto, os polímeros acima mencionados sofrem de várias desvantagens práticas. A taxa e mecanismo de degradação parecem depender de diversos fatores, tais como a estrutura química do polímero e das condições ambientais circundantes, tais como o meio de degradação. Dois estágios foram identificados no processo de degradação de poliésteres alifáticos. Inicialmente, a degradação procede do corte aleatório da cadeia hidrolítica das ligações de éster, levando a uma diminuição no peso molecular; no segundo estágio, a perda mensurável de peso além do corte de

cadeia é observada. Uma outra observação é que a policaprolactona se degrada muito mais lentamente do que, por exemplo, o polilactídeo. O tempo de degradação longo da policaprolactona (~24 meses) é geralmente uma desvantagem para as aplicações médicas.

5 É um objetivo da presente invenção prevenir e/ou atenuar as desvantagens dos polímeros biorreabsorvíveis conhecidos. Em particular, é um objetivo da presente invenção fornecer um método consistente e/ou flexível de fornecer polímeros tendo propriedades de degradação diferentes que podem ser selecionadas de acordo com o uso destinado dos polímeros, 10 incluindo fornecer polímeros tendo diferentes taxas de degradação. É um outro objetivo fornecer polímeros de poliuretano biorreabsorvíveis que satisfaçam um ou mais destes objetivos. Um objetivo preferível é fornecer polímeros de poliuretano biorreabsorvíveis que sejam não tóxicos na degradação.

15 Sumário da Invenção

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um polímero obténível pela reação entre si de:

- (a) um polímero compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e componentes de poli(óxido de alquilenos);
- 20 (b) um diol de policaprolactona compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e um diol $C_2 - C_6$; e
- (c) um diisocianato.

Alternativamente mencionado, a invenção fornece um polímero compreendendo componentes derivados dos componentes (a), (b) e 25 (c) mencionados ligados entre si.

Preferivelmente, os componentes de poli(óxido de alquilenos) do pré-polímero (componente (a)), são selecionados de um poli(óxido de alquilenos C_2-C_3) ou misturas deste. O mais preferível é um poli(óxido de etileno C_2), por exemplo, derivado de um poli(óxido de etileno C_2) diol, isto

é, dióis de poli(óxido de etileno), por exemplo, poli(etileno glicóis). Geralmente e de modo desejável, os componentes de poli(óxido de alquilenos) devem ser solúveis em água para auxiliar na degradação dos polímeros objetos em ambientes aquosos.

5 Os poli(etileno glicóis), que são um exemplo de um óxido de polietileno, podem ser preparados pela adição de óxido de etileno em etileno glicol para produzir o polietileno glicol disfuncional tendo a estrutura $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ em que n é um número inteiro de 1 a 800 dependendo do peso molecular. Os óxidos de polietileno contêm a unidade de repetição
10 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ e são convenientemente preparados pela adição em etapas de óxido de etileno a um composto contendo um átomo de hidrogênio reativo.

Os poli(etileno glicóis) usados na presente invenção são geralmente polióis lineares tendo um peso molecular médio de cerca de 200 g/mol a cerca de 35.000 g/mol, particularmente cerca de 300 g/mol a cerca de
15 10.000 g/mol, especialmente cerca de 400 g/mol a cerca de 8000 g/mol, por exemplo, cerca de 400, 600, 2000, 4000 ou 8000 g/mol.

Preferivelmente, portanto, o componente (a) compreende um copolímero de caprolactona e um poli(etileno glicol) de peso molecular na faixa de relativamente baixo a médio.

20 O componente (a) pode ser produzido, por exemplo, pela polimerização entre si da caprolactona e do poliálcool compreendendo componentes de poli(óxido de alquilenos), para fornecer um copolímero de caprolactona-poli(óxido de etileno) terminado em dihidroxila linear para uso como um pré-polímero na preparação do polímero objeto.

25 Por exemplo, a ϵ -caprolactona pode ser reagida, em uma reação de abertura de anel, com um poli(etileno glicol) para fornecer um copolímero de caprolactona-poli(etileno glicol) terminado em hidroxila linear para uso como um pré-polímero na preparação do polímero objeto.

Tal pré-polímero tipicamente possui uma estrutura ABA

(CAP)_n-PEG-(CAP)_n, isto é, uma tendo blocos de unidades de caprolactona contínuas flanqueando uma unidade de PEG, por exemplo, -CAP-CAP-CAP-PEG-CAP-CAP-CAP, e o número médio de unidades contínuas (isto é, o valor de n) de caprolactona em cada bloco dos segmentos de policaprolactona está geralmente entre cerca de 3 a 40, preferivelmente entre cerca de 4 a 35, e tipicamente entre cerca de 5 a 31, por exemplo, selecionado de 5, 9,5 e 31 unidades.

Tipicamente, na preparação do componente (a), a polimerização prossegue com o auxílio de um catalisador. Um catalisador típico útil na polimerização é o octoato estano.

A pessoa versada observará que na preparação do pré-polímero (componente (a)), o componente de poli(óxido de alquilenos), que como mais acima mencionado é preferivelmente um poli(etileno glicol) (isto é, PEG), pode ser considerado um iniciador. As condições de reação precisas usadas serão facilmente determinadas por aqueles versados na técnica. Outros comonômeros, copolímeros e catalisadores nesta polimerização de abertura de anel podem ser usados, se diferentes propriedades forem desejadas no produto, tais como elasticidade, degradação e taxa de liberação, e a escolha de tais outros ingredientes será evidente para aqueles de habilidade na técnica.

Geralmente, na preparação do pré-polímero, a relação molar de caprolactona para iniciador (por exemplo, o PEG) está geralmente na faixa de cerca de 2 : cerca de 1 até cerca de 124 : cerca de 1, por exemplo, cerca de 10 : cerca de 1, cerca de 19 : cerca de 1 ou cerca de 62 : cerca de 1.

O componente de diol C₂ – C₆ do diol de policaprolactona (componente (b)), pode ser qualquer diol orgânico tendo um peso molecular relativamente mais baixo comparado com o componente de poli(óxido de alquilenos) contido no componente de pré-polímero diol (a).

Por exemplo, o diol C₂ – C₆, pode ser selecionado a partir dos dióis tendo uma estrutura: HO-(CH₂)_m-OH, em que m é um número

selecionado de 2 a 6, por exemplo, 1,2-etileno glicol, 1,4-butano diol, 1,5-pentano diol ou 1,6-hexano diol.

Alternativamente, o diol $C_2 - C_6$ pode ser selecionado dos dióis que são polímeros de peso molecular baixo ou oligômeros selecionados de dióis de poli(óxido de alquilenos).

Preferivelmente, tal diol de poli(óxido de alquilenos) é selecionado de um diol de poli(óxido de alquilenos C_2-C_3 ou misturas destes. Mais preferíveis são os dióis de poli(óxido de alquilenos C_2) de peso molecular baixo, isto é, dióis de poli(óxido de etileno de peso molecular baixo, por exemplo, poli(etileno glicóis) de peso molecular baixo.

Tipicamente, o poli(etileno glicol) de peso molecular baixo possui a seguinte estrutura: $HO-(CH_2CH_2O)_n-H$, em que n é um número selecionado de 2 ou 3, isto é, polietileno glicóis de peso molecular baixo são preferíveis. Um diol alternativamente preferido é o próprio etileno glicol (isto é, em que n é 1).

O diol mais preferido é o dietileno glicol, isto é, um dímero de etileno glicol, que possui a estrutura $HO-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-OH$.

Geralmente e de modo desejável, o diol $C_2 - C_6$ deve ser solúvel em água para auxiliar na degradação dos polímeros objetos em ambientes aquosos.

O componente de caprolactona do diol de policaprolactona (componente (b)) é preferivelmente derivado de ϵ -caprolactona. Assim, o diol de caprolactona é preferivelmente derivado de ϵ -caprolactona em uma reação de abertura de anel usando o diol de peso molecular baixo como um iniciador que em si se torna incorporado dentro do diol de policaprolactona. Por exemplo, tal diol de policaprolactona, pode ser preparado mediante a reação de ϵ -caprolactona e dietileno glicol em uma reação de abertura do anel para fornecer um poli(co-caprolactona-dietileno glicol). Um catalisador pode ser usado na preparação do diol de policaprolactona. Os catalisadores adequados

incluem octato estanoso, isopropóxido de alumínio e/ou n-butóxido de titânio.

A relação de caprolactona para iniciador de diol de peso molecular baixo pode ser selecionada de acordo com os princípios facilmente disponíveis à pessoa versada. Tipicamente, quando o poli(etileno glicol de peso molecular baixo for usado como o diol de peso molecular baixo, a relação de caprolactona:etileno glicol é da ordem de cerca de 4: cerca de 2, e o copolímero pode ter a seguinte estrutura como um exemplo: OH-CAP-CAP-EG-EG-CAP-CAP-OH, onde CAP representa o anel de caprolactona aberto na orientação apropriada, isto é, a unidade $-(CH_2)_5C(O)O-$ ou $-O(O)C(CH_2)_5-$ e EG representa uma unidade de etileno glicol. Será observado que a ordem e posicionamento das unidades de CAP nas moléculas copoliméricas podem variar.

O componente de diisocianato (c) é preferivelmente diisocianato de 1,4-butano, diisocianato de 1,6-hexametileno ou diisocianato de L-lisina, etc.

Tais diisocianatos são particularmente adequados para aplicações em que os produtos de degradação tóxicos devem ser evitados, por exemplo, em aplicações biomédicas.

O diisocianato de 1,4-butano é preferível.

Os poliuretanos biomédicos e biodegradáveis conhecidos geralmente contêm diisocianatos aromáticos, cicloalifáticos ou alifáticos, que podem produzir substâncias tóxicas ou fragmentos após a degradação. É geralmente aceito que, na degradação de poliuretanos, quaisquer unidades estruturais de diisocianato não reagidas hidrolisam em suas aminas correspondentes. A maioria destas diaminas é conhecida de ser tóxica, carcinogênica e/ou mutagênica. Na publicação internacional WO 9964491, o uso do diisocianato de 1,4-butano não tóxico (BDI) é mostrado na fabricação de poliuretanos biomédicos tendo um comprimento de bloco uniforme. Na presente invenção considera-se que o uso de diisocianato de 1,4-butano possui

várias vantagens porque na sua degradação produz diamina de 1,4-butano, também conhecida como putrescina, que está presente nas células de mamífero (J. Polym. Bull, 1997, 38, 211-218).

Assim, uma vantagem adicional de pelo menos uma forma de realização da presente invenção é o uso de materiais de partida biocompatíveis na fabricação dos poliuretanos, que produzem polímeros biocompatíveis não tóxicos e produtos de degradação.

No entanto, nas aplicações em que a toxicidade dos produtos de degradação não é tão importante, qualquer diisocianato comumente usado para formar poliuretanos podem ser usado, (incluindo aqueles listados acima) e incluindo diisocianatos tais como dicicloexilmetano-4,4-diisocianato e difenilmetano-4,4-diisocianato.

Os polímeros biorreabsorvíveis da presente invenção podem degradar no ambiente fisiológico de animais e os produtos de degradação são eliminados através dos rins ou completamente bioabsorvidos. De acordo com uma definição, os polímeros biodegradáveis requerem enzimas ou microorganismos para a degradação hidrolítica ou oxidativa. Mas em geral, um polímero que perde sua massa durante um tempo no corpo vivo é chamado de um polímero absorvível, reabsorvível, biorreabsorvível ou biodegradável. Esta terminologia é aplicada na presente invenção independente do modo de degradação do polímero, em outras palavras para a degradação e/ou erosão tanto enzimática quanto não enzimática.

Como indicado acima, o processo de polimerização usado para a fabricação do polímero biorreabsorvível da presente invenção tipicamente envolve uma polimerização de abertura de anel e uma reação de poliadição para obter poli(bloco-caprolactona-co-PEG) uretanos. Conseqüentemente, a presente invenção também se estende ao processo usado para a fabricação dos polímeros.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é

fornecido um método para a preparação de um polímero que compreende:

(1) fornecer:

(a) um pré-polímero compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e componentes de poli(óxido de alquilenos);

(b) um diol de policaprolactona compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e um diol $C_2 - C_6$; e

(2) reagir os componentes (a), (b) e (c) entre si.

Na preparação do polímero objeto, o componente de pré-polímero (a) pode ser reagido com os componentes (b) e (c) para fornecer o polímero final. Preferivelmente, o pré-polímero é primeiro combinado, tal como pela mistura (por exemplo, mediante combinação) com o componente (b), seguido pela reação com o componente (c) diisocianato.

A pessoa versada observará que outros modos de operação podem ser usados para produzir os polímeros.

O componente (a) pré-polímero é geralmente produzido pela polimerização entre si de caprolactona e um diol de poli(óxido de alquilenos). Preferivelmente um catalisador é utilizado durante esta reação de polimerização. A reação é preferivelmente conduzida em uma atmosfera inerte, tal como sob uma atmosfera de gás de nitrogênio seco.

Os catalisadores adequados incluem octato estânico, isopropóxido de alumínio e/ou n-butóxido de titânio.

Mediante o uso de diferentes relações molares de componente (a) (pré-polímero), componente (b) (por exemplo, poli(co-caprolactona-dietileno glicol) e diisocianato (por exemplo, BDI), a estrutura de fase, taxa de degradação e propriedades mecânicas dos produtos poliméricos terminais podem ser adaptados. A pessoa versada pode judiciosamente escolher as relações dos componentes e os tempos de reação, temperaturas e outras condições apropriadas para fornecer as propriedades finais do produto

polimérico desejado.

5 Geralmente, a relação molar do componente (a) para o componente (b) para o componente (c) está na faixa de cerca de 0,15 a 1,5 a cerca de 1,0 a cerca de 1,0 a 2,75, particularmente cerca de 0,2 a 1,00 a cerca de 1,0 a cerca de 1,25 a 2,5. Uma faixa preferida é de cerca de 0,25 a 1,0 a cerca de 1,0 a cerca de 2,5.

10 Como mais acima descrito, a presente invenção tipicamente emprega um método de polimerização de duas etapas, que inclui uma polimerização de abertura de anel e reação de prolongamento da cadeia, na fabricação do polímero biorreabsorvível objeto. Este processo de duas etapas contínuo oferece várias possibilidades versáteis para a adaptação da estrutura e das propriedades dos componentes (a) e (b) poliméricos, e o polímero final, desta maneira, permitindo que o polímero seja usado para uma ampla variedade de propósitos.

15 Numeroso monômeros e polímeros de peso molecular baixo podem ser introduzidos durante as etapas descritas da síntese, durante a fabricação dos componentes (a) ou (b), ou durante a preparação do polímero final. Assim, uma ampla variedade de propriedades poliméricas pode ser obtida no polímero final usando os materiais mencionados acima mediante a alteração da composição molar. A presente invenção fornece uma solução às
20 desvantagens típicas encontradas com copolímeros com base em caprolactona/PEG, que incluem variações limitadas de estrutura-propriedade, taxas de degradação e dissolução lentas.

25 Geralmente, qualquer reator de polimerização convencional pode ser usado na fabricação dos poliuretanos apresentados na invenção corrente, por exemplo, reator de batelada, reator de tanque agitado contínuo (CSTR), extrusor, moldagem de injeção reativa (RIM), reator de tubo, reator de cano e/ou misturador de fusão. Outro processamento destes polímeros biodegradáveis pode ser feito mediante o uso de métodos de processamento

convencionais adequados para polímeros termoplásticos, por exemplo, moldagem por injeção, extrusão, protuberância, moldagem por sopro, moldagem a vácuo, fundição de solvente e outras técnicas de moldagem e fundição, assim como técnicas de formação de dispersão, espuma e película.

5 Como descrito acima, o leitor versado compreenderá que a presente invenção se baseia na descoberta de que apenas alguns monômeros e polímeros parecem cumprir as demandas requeridas para polímeros biorreabsorvíveis não tóxicos adaptados. A copolimerização pode ser usada para aumentar a taxa de degradação, e a taxa de degradação de copolímeros
10 de caprolactona pode ser alterada pela variação da estrutura dos comonômeros, da composição molar e do peso molecular do polímero. O meio de degradação também pode afetar o comportamento de degradação.

Os polímeros na presente invenção podem ser benéficamente aplicados como dispositivos de liberação de medicamento. O comportamento
15 de fase dos polímeros consistindo de um bloco altamente cristalino e um bloco flexível combinado com a natureza muito hidrófila e hidrofóbica de cada bloco, o torna desejável como sistemas de liberação de medicamento por causa da permeabilidade de cada componente individual ou a fase para diferentes medicamentos carregados pode diferir amplamente dependendo das
20 propriedades do medicamento particular carregado no polímero. Além disso, os processos flexíveis da invenção permitem as propriedades do polímero serem selecionadas para ajustar um medicamento desejado, e adaptar como o medicamento é carregado e depois liberado do polímero. Isto oferece a oportunidade de gerar um perfil de liberação desejado para um medicamento
25 selecionado.

Os polímeros biorreabsorvíveis da presente invenção podem ser aplicados a uma ampla faixa de utilidades, e tais utilidades são incluídas dentro do escopo da presente invenção. O polímero pode ser usado como uma matriz para sistemas de liberação de medicamento, por exemplo, como

implantes carregados de medicamento, micro e nanopartículas, micelas, emplastos, supositórios ou lentes de contato. Potencialmente qualquer medicamento pode ser carregado nos polímeros biorreabsorvíveis da presente invenção. Além disso, o polímero biorreabsorvível pode ser usado em outras

5 aplicações biomédicas tais como implantes, andaimes, redes ou suturas reabsorvíveis, assim como aplicações produzidas em massa tais como embalagens, revestimento de papel, fibras, películas, espumas ou outros artigos descartáveis.

A presente invenção, portanto, também fornece composições

10 de liberação controlada compreendendo o polímero biorreabsorvível juntamente com um agente ativo. O agente ativo pode ser um agente farmacologicamente ativo para uso humano ou animal. Também pode ser qualquer agente onde as propriedades de liberação controlada (isto é, algicidas, fertilizantes etc.) são requeridas. Tais composições podem ser

15 fornecidas como formas de dosagem sólidas farmacêuticas, incluindo supositórios, diafragmas para uso vaginal, suplementos bucais para administração oral, emplastos ou películas transdérmicas, implantes subcutâneos, etc.

Os polímeros da presente invenção podem ser carregados com

20 um agente ativo usando qualquer uma das técnicas facilmente disponíveis para a pessoa versada. Um método de carga pode envolver a dissolução do polímero em uma solução do agente ativo e precipitação de micropartículas usando técnicas de emulsão dupla. Outras técnicas de processamento convencionais para o processamento de polímeros termoplásticos também

25 podem ser aplicadas para carregar os polímeros da presente invenção com um agente ativo. Por exemplo, tais técnicas podem incluir carga de difusão e técnicas de compressão de tablete. A carga de difusão pode envolver, por exemplo, a absorção de um agente ativo a partir de uma solução que entra em contato com o polímero.

Os agentes farmacologicamente ativos de interesse particular incluem:

Proteínas tais como alfa, beta e gama interferon, insulina, hormônio do crescimento humano, leuprolide; peptídeos tais como antagonistas de oxitocina; enzimas e inibidores de enzima; Benzodiazepinas (por exemplo, midazolam); Agentes anti-enxaquecas (por exemplo, triptofanos, ergotamina e seus derivados); Agentes anti-infecciosos (por exemplo, azóis, e tratamentos para vaginose bacteriana ou Cândida); e agentes oftálmicos (por exemplo, latanoprost).

Uma lista detalhada de agente ativo inclui antagonista do receptor de H_2 , antimuscarínicos, análogo de prostaglandina, inibidor da bomba de próton, aminossalicilato, corticosteróide, agente de quelação, glicosídeo cardíaco, inibidor da fosfodiesterase, tiazido, diurético, inibidor da anidrase carbônica, anti-hipertensivo, anti-câncer, anti-depressivo, bloqueador do canal de cálcio, analgésico, antagonista de opióide, antiplaqueta, anticoagulante, fibrinolítico, estatina, agonista do adrenoceptor, beta bloqueador, anti-histamina, estimulante respiratório, micolítico, expectorante, benzodiazepina, barbiturato, ansiolítico, antipsicótico, anti-depressivo tricíclico, antagonista de $5HT_1$, opiato, agonista de $5HT_1$, antiemético, antiepilético, dopaminérgico, antibiótico, anti-fúngico, antelmíntico, antiviral, antiprotozoário, antidiabético, insulina, tirotoxina, hormônio sexual feminino, hormônio sexual masculino, antiestrogênio, hipotalâmico, hormônio da pituitária, antagonista do hormônio da pituitária posterior, antagonista do hormônio antidiurético, bisfosfonato, estimulante do receptor de dopamina, androgênio, anti-inflamatório não esteróide, anestésico local imunossupressor, sedativo, antipsicótico, sal de prata, antibacteriano tópico, vacina.

Os polímeros da presente invenção se degradam em água, soluções tamponantes aquosas, soros fisiológicos, solo, composto, água do mar e água doce, e outros mais durante períodos de tempo prolongados. A

composição do polímero e a temperatura podem causar taxas de degradação diferentes, que podem ser facilmente determinadas pela pessoa versada.

5 Geralmente, em uso, o polímero pode ser submetido a uma temperatura de cerca de 10 °C a cerca de 95 °C, preferivelmente de cerca de 25 °C a 45 °C, tipicamente de cerca de 30 °C a 38 °C, por exemplo, 37 °C.

10 O tempo levado para o polímero completamente se degradar, isto é, perder toda a sua massa, pode variar amplamente, por exemplo, tipicamente da ordem de cerca de uma semana a 140 semanas (isto é, cerca de 3 anos), preferivelmente de cerca de 2 semanas a cerca de 100 semanas, por exemplo, de cerca de 2 semanas a cerca de 60 semanas, tais como 4 semanas ou 52 semanas.

O tempo de degradação pode se adaptado para o pedido final destinado.

15 Foi demonstrado que os objetivos aqui descritos são cumpridos pelos polímeros objetos, em particular os copolímeros de poliuretano de caprolactona-PEG.

Descrição Detalhada da Invenção

20 As formas de realização da presente invenção são descritas com maiores detalhes nos seguintes exemplos não limitativos, com referência aos desenhos, em que,

a Figura 1 mostra a biodegradação do Polímero 11, Polímero 9, Polímero 15, Polímero 10, Polímero 8, Polímero 21 e Polímero 26 em tampão de fosfato a 37 °C; e

25 a Figura 3 mostra a biodegradação de Polímero 11 e Polímero 15 em água desmineralizada a 55 °C.

Exemplo 1: Fabricação de pré-polímeros biorreabsorvíveis lineares com estrutura diferente e comprimentos de bloco para a síntese de poliuretano subsequente.

O comprimento do bloco de PEG (400, 600, 2000, 4000 e

8000 g/mol) e do bloco de caprolactona (500 a 3500 g/mol) foi alterado. O peso molecular de pré-polímero alvo foi selecionado para ser entre 1000 a 11000 g/mol. Os volumes da batelada de pré-polímero eram de cerca de 500 a 600 g. Os pré-polímeros foram preparados mediante a variação de suas composições como se segue (ver a Tabela 1): Batelada A) Pré-polímero A preparado de 273,00 g de PEG400 (15,7 % molar), 418,17 g de caprolactona (84,3 % molar) e 0,528 g de octoato de estanho(II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 1013 g/mol, Batelada B) Pré-polímero B preparado de 90,05 g de PEG400 (5,0 % molar), 488,10 g de caprolactona (94,97 % molar) e 0,547 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 2568 g/mol, Batelada C) Pré-polímero C preparado de 29,95 g de PEG400 (1,6 % molar), 525, 48 g de caprolactona (98,37 % molar) e 0,569 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 7418 g/mol, Batelada D) Pré-polímero D preparado de 122,25 g de PEG600 (5,0 % molar), 441,76 g de caprolactona (94,97 % molar) e 0,495 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 2768 g/mol, Batelada E) Pré-polímero E preparado de 46,80 g de PEG600, 547,41 g de caprolactona e 0,592 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 7618 g/mol, Batelada F) Pré-polímero F preparado de 330,31 g de PEG2000 (5,0 % molar), 358,09 g de caprolactona (94,97 % molar) e 0,401 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 4168 g/mol, Batelada G) Pré-polímero G preparado de 152,76 g de PEG2000 (1,6 % molar), 536,06 g de caprolactona (98,37 % molar) e 0,580 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 9018 g/mol, Batelada H) Pré-polímero H preparado de 549,63 g de PEG4000 (10,0 % molar), 139,38 g de caprolactona (89,97 % molar) e 0,165 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 5077 g/mol, Batelada I) Pré-polímero I preparado

de 447,28 g de PEG4000 (5,0 % molar), 239,45 g de caprolactona (94,97 % molar) e 0,268 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 6218 g/mol, Batelada J) Pré-polímero J preparado de 257,29 g de PEG4000 (1,6 % molar), 451,42 g de caprolactona (98,37 % molar) e 0,489 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 11018 g/mol, Batelada K) Pré-polímero K preparado de 584,57 g de PEG8000 (10,0 % molar), 75,04 g de caprolactona (89,97 % molar) e 0,089 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 9027 g/mol, e Batelada L) Pré-polímero L preparado de 170,77 g de PEG8000 (5,0 % molar), 46,28 g de caprolactona (94,97 % molar) e 0,052 g de octoato de estanho (II) (0,03 % molar), direcionando um peso molecular teórico de 10168 g/mol.

Tabela 1. Pré-polímeros sintetizados para a presente invenção.

Nome do pré-polímero	PEG	MW teórico do pré-polímero	MW teórico do bloco de PCAP	Número de unidades de CL no bloco de PCAP	Temperatura de reação (°C), tempo
pré-polímero A	400	1013	600	5	160, 5h
pré-polímero B	400	2568	1084	9,5	160, 6h
pré-polímero C	400	7418	3509	31	160, 5h
pré-polímero D	600	2768	1084	9,5	160, 6h
pré-polímero E	600	7618	3524	31	160, 5h
pré-polímero F	2000	4168	1100	9,5	160, 5h
pré-polímero G	2000	9018	3500	31	160, 5h
pré-polímero H	4000	5077	538	5	160, 4h
pré-polímero I	4000	6218	1109	9,5	160, 6h
Pré-polímero J	4000	11018	3500	31	160, 5h
Pré-polímero K	8000	9027	515	5	160, 5h
Pré-polímero L	8000	10168	1084	9,5	160, 5h

Os pesos moleculares (M_n e M_w) e as distribuições do peso molecular foram medidos para vários pré-polímeros por uma dispersão luminosa de ângulo triplo combinada com o sistema de cromatografia de exclusão por tamanho (SEC). A calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi usada para medir a temperatura de transição vítrea, ponto de fusão e cristalinidade dos pré-polímeros, ver a Tabela 2.

Tabela 2. Os pré-polímeros foram caracterizados usando SEC acoplada com dispersão luminosa e experiências de DSC.

Nome do pré-polímero	Mn (g/mol) SEC	MWD SEC	Tg ₁ (°C)	Tg ₂ (°C)	Tg ₃ (°C)	Tm ₁ (°C)	Tm ₂ (°C)	Tm ₃ (°C)
Pré-polímero A			-69,2	-43,2		-17,0	12,4	27,2
Pré-polímero B	2249	1,37	-69,3	-21,6	11,0	41,6	48,3	
Pré-polímero C	7810	1,20	-67,1	-19,5		42,9	50,9	55,0
Pré-polímero D	2583	1,29	-67,0	-10,1		39,8	46,7	53,1
Pré-polímero E	8623	1,35	-66,9	-10,4		46,9	53,0	
Pré-polímero F	4525	1,27				26,8		
Pré-polímero G	8327	1,07	-65,3	-3,7		-47,1	50,9	
Pré-polímero H	5584	1,02	-67,1	-1,2		50,5		
Pré-polímero J			-66,3			34,7	54,6	
Pré-polímero K						54,7		
Pré-polímero L						52,3		

Exemplo 2: Fabricação de um pré-polímero e polímero de hidrogel biorreabsorvível linear (Pré-polímero M e Polímero 1)

5 Em um reator de tanque agitado de 700 ml, 319,00 g (10 % molar) de PEG4000 seco (MW 4050 g/mol), 80,90 g (89,97 % molar) de ϵ -caprolactona e 0,096 g (0,03 % molar) de octoato de estanho II foram abastecidos. Nitrogênio seco foi continuamente expurgado no reator. O reator foi pré-aquecido para 160 °C usando um banho de óleo e uma velocidade de
10 mistura de 100 rpm. PEG4000 foi secado e liquefeito em um rota-evaporador antes de ser adicionado no reator. Depois, ϵ -caprolactona foi adicionada e finalmente o catalisador octoato de estanho (II). O tempo de pré-polimerização para o pré-polímero de PEG-PCL foi de 4 horas. O peso molecular teórico do pré-polímero foi 5077 g/mol.

15 Para a preparação de polímero 400,08 g de diol de poli(ϵ -caprolactona) de peso molecular baixo (MW 530 g/mol) (PCLDI) foram abastecidos no reator e misturados com o pré-polímero acima mencionado. A relação molar usada para o pré-polímero de PEG-PCL e diol de policaprolactona foi de 0,7:1. A mistura foi feita sob nitrogênio durante 30
20 min usando uma velocidade de mistura de 100 rpm e uma temperatura de mistura de 160 °C. O pré-polímero e a mistura de PCLDI foram armazenados em um refrigerador até que requeridos.

5

10

15

20

estrutura diferente

25

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram $-51,8$ e $44,2$ °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3354 cm^{-1}) e éster (C=O, 1728 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

5 Exemplo 5: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero J na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2. O tempo de reação foi de 20 minutos. (Polímero 5).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e os pontos de fusão (T_m) foram $-51,8$, $17,1$ e $44,7$ °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3384 cm^{-1}) e éster (C=O, 1721 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

15 Exemplo 6: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero J na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2,5. O tempo de reação foi de 120 minutos. (Polímero 6).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e os pontos de fusão (T_m) foram $-58,7$, $16,3$ e $43,6$ °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3381 cm^{-1}) e éster (C=O, 1739 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 7: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero B na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2,1. O tempo de reação foi de 2 minutos. (Polímero 7).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -54,8 e 36,1 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3379 cm^{-1}) e éster (C=O, 1721 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 8: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero C na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2,1. O tempo de reação foi de 60 minutos. (Polímero 8).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -61,4, e 49,5 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3387 cm^{-1}) e éster (C=O, 1728 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 9: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero D na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2. O tempo de reação foi de 60 minutos.

(Polímero 9).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -55,7 e 31,7 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3378 cm^{-1}) e éster (C=O, 1728 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 10: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero D na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2,2. O tempo de reação foi de 90 minutos. (Polímero 10).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -56,1 e 32,7 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3338 cm^{-1}) e éster (C=O, 1721 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 11: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero E na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2. O tempo de reação foi de 60 minutos. (Polímero 11).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -61,1 e 49,1 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3386 cm^{-1}) e éster (C=O, 1728 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 12: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero F na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2,2. O tempo de reação foi de 120 minutos. (Polímero 12).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -55,4 e 22,2 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3381 cm⁻¹) e éster (C=O, 1732 cm⁻¹) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 13: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero G na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2. O tempo de reação foi de 120 minutos. (Polímero 13).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -63,4 e 44,1 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3384 cm⁻¹) e éster (C=O, 1721 cm⁻¹) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

Exemplo 14: Fabricação de um polímero biorreabsorvível linear com uma estrutura diferente

A polimerização de extensão da cadeia foi executada como no Exemplo 3, exceto que o pré-polímero foi o Pré-polímero K na Tabela 1 do Exemplo 1 e a relação molar entre o pré-polímero, diol de poli(ϵ -caprolactona) e BDI foi 1:1:2. O tempo de reação foi de 120 minutos. (Polímero 14).

A análise de DSC revelou que a temperatura de transição vítrea (T_g) e o ponto de fusão (T_m) foram -51,5 e 52,1 °C, respectivamente. Os picos característicos das ligações de uretano (N-H, 3357 cm^{-1}) e éster (C=O, 1732 cm^{-1}) foram identificados no polímero biorreabsorvível usando FTIR.

5 Tabela 3. Polímeros biorreabsorvíveis sintetizados para a presente invenção.

Nome do polímero	PEG	Nome do pré-polímero	MW teórico do pré-polímero	MW teórico do bloco de CAP	Pré-polímero		CAP-diól BDI	Temperatura de reação (°C). tempo
					Relação molar			
Polímero 8	400	Pré-Polímero C	7418	3509	1	1	2,1	120, 1h
Polímero 7	400	Pré-Polímero B	2568	1084	1	1	2,1	120, 2min
Polímero 11	600	Pré-Polímero E	7618	3524	1	1	2	120, 1h
Polímero 9	600	Pré-Polímero D	2768	1084	1	1	2	120, 1h
Polímero 15	600	Pré-Polímero D	2768	1084	1	1	2,1	120, 1h
Polímero 10	600	Pré-Polímero D	2768	1084	1	1	2,2	120, 1h 30min
Polímero 16	2000	Pré-Polímero F	4168	1100	1	1	2	110,2h
Polímero 17	2000	Pré-Polímero F	4168	1100	1	1	2,1	110,2h
Polímero 12	2000	Pré-Polímero F	4168	1100	1	1	2,2	110, 2h
Polímero 13	2000	Pré-Polímero G	9018	3500	1	1	2	110,2h
Polímero 18	2000	Pré-Polímero G	9018	3500	1	1	2,1	110, 2h
Polímero 19	2000	Pré-Polímero G	9018	3500	1	1	2,2	110,2h
Polímero 20	2000	Pré-Polímero G	9018	3500	1	1	2,2	140, 2h
Polímero 1	4000	Pré-Polímero M	5077	538	0,7	1	1,7	
Polímero 21	4000	Pré-Polímero M	5077	538	0,7	1	1,53	
Polímero 22	4000	Pré-Polímero M	5077	538	0,7	1	1,36	
Polímero 23	4000	Um pote	5077	538	0,7	1	1,53	160, 6min
Polímero 2	4000	Pré-Polímero H	5077	538	0,25	1	1,25	110, 2h 30min
Polímero 24	4000	Pré-Polímero H	5077	538	0,25	1	1,4	110, 2h
Polímero 3	4000	Pré-Polímero H	5077	538	0,25	1	1,25	110, 2h 25min
Polímero 4	4000	Pré-Polímero H	5077	538	1	1	2	110, 2h
Polímero 25	4000	Pré-Polímero I	6218	1109	0,25	1	1,25	110, 4h
Polímero 26	4000	Pré-Polímero I	6218	1109	0,25	1	1,25	110, 2h
Polímero 27	4000	Pré-Polímero I	6218	1109	0,25	1	1,25	110, 2h
Polímero 5	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2	110, 20min
Polímero 28	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,1	110, 30min
Polímero 30	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,2	110, 20min
Polímero 31	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,2	140, 1h
Polímero 32	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,3	110, 1h
Polímero 33	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,4	110, 2h
Polímero 6	4000	Pré-Polímero J	11018	3500	1	1	2,5	110, 2h
Polímero 14	8000	Pré-Polímero K	9027	515	1	1	2	110, 2h
Polímero 34	8000	Pré-Polímero K	9027	515	1	1	2,1	110, 2h
Polímero 35	8000	Pré-Polímero K	9027	515	1	1	2,2	110, 2h

Exemplo 15. A determinação do peso molecular foi realizada para um número selecionado de polímeros biorreabsorvíveis, que são mostrados na Tabela 4. O peso molecular do polímero determinará suas propriedades mecânicas e possuem um impacto em suas propriedades de degradação; portanto, a importância de terminar os valores de peso molecular é evidente.

Estes tipos de polímeros são esperados de ter um peso molecular de 100.000 (M_n) no melhor dos casos. O valor mínimo com relação ao M_n para ter propriedades mecânicas razoáveis ou para considerar o composto um polímero é 30.000. Na presente invenção os valores de peso molecular para M_n excederam nossas expectativas e os valores de mais do que 100.000 foram obtidos na maioria dos casos.

Tabela 4. Análises de peso molecular para os polímeros biorreabsorvíveis selecionados.

Número do exemplo	Nome do polímero	PEG	Nome do pré-polímero	Mw (g/mol) SEC	Mn (g/mol) SEC	MWD SEC
	Polímero 16	2000	Pré-Polímero F	71.030	25.380	2,80
12	Polímero 12	2000	Pré-Polímero F	343.600	251.600	1,37
	Polímero 18	2000	Pré-Polímero G	238.300	141.900	1,68
	Polímero 19	2000	Pré-Polímero G	218.400	126.600	1,72
	Polímero 20	2000	Pré-Polímero G	209.700	129.000	1,62
4	Polímero 4	4000	Pré-Polímero H	206.700	131.700	1,57
5	Polímero 5	4000	Pré-Polímero J	145.100	84.750	1,71
	Polímero 28	4000	Pré-Polímero J	191.400	126.700	1,51
	Polímero 30	4000	Pré-Polímero J	163.300	102.400	1,59
	Polímero 31	4000	Pré-Polímero J	146.900	87.210	1,68
	Polímero 32	4000	Pré-Polímero J	185.500	111.100	1,67
	Polímero 33	4000	Pré-Polímero J	136.600	76.960	1,77
6	Polímero 6	4000	Pré-Polímero J	130.700	73.610	1,78

Exemplo 16. Purificação de polímeros biorreabsorvíveis mediante a precipitação de solvente

Os polímeros do Exemplo 2 e 3 foram purificados após a polimerização pela precipitação em um não solvente. Inicialmente os polímeros foram dissolvidos usando diclorometano (DCM), clorofórmio ou tetraidrofurano (THF) como solventes e éter dietílico com o solvente de precipitação. Os polímeros precipitados foram secados a vácuo e mantidos em um dessecante até que outro teste fosse requerido.

Exemplo 17. Processamento de polímeros termoplásticos mediante o uso de uma compressão quente e fundição de solvente – produção de película

Os polímeros biorreabsorvíveis do Exemplo 3 foram secados sob vácuo durante a noite antes de processá-los usando a compressão quente.

- 5 As temperaturas de placa superiores e inferiores foram fixadas em 130 °C. Duas lâminas de Teflon foram colocadas entre o molde e as placas quentes. O tempo de fusão foi de 2 min seguido por uma sustentação de 30 segundos sob pressão (~170 bar). Uma quantidade exata de polímero foi usada para encher o molde. Após esfriamento para a temperatura ambiente as amostras (30 mm
10 x 10 mm x 1 mm) foram mecanicamente perfuradas e mantidas no congelador para outra análise.

Películas fundidas por solvente: vários polímeros da Tabela 3 foram dissolvidos em DCM e despejados em painéis de alumínio seguido pela evaporação de solvente durante a noite no armário de fumigação.

- 15 Exemplo 18. Investigação da degradação em um mês a 37 °C em água.

De modo a comprovar a capacidade de biorreabsorção dos polímeros sintetizados, alguns polímeros foram selecionados para realizar estudos de biodegradação (Exemplos de 18 a 20).

- 20 As amostras poliméricas (tamanho 30 x 10 x 1) para estudos de degradação foram produzidas a partir dos polímeros biodegradáveis por películas de compressão quente e punção de espécimes partindo deles. Existiram 2 tipos diferentes de estudos de degradação: um a 37 °C em solução de salina tamponada de fosfato pH 7,4 (durante 6 a 16 meses) Exemplo 19 e um com o outro em água (durante 1 mês) Exemplo 18 e um estudo acelerado
25 a 55 °C em água desmineralizada (durante 3 meses) Exemplo 20. No início as amostras foram tiradas a cada semana e após um mês uma vez ao mês ou ainda menos freqüentemente. Os resultados de degradação a 37 °C em água e em tampão de fosfato podem ser vistos nas figuras 1 e 2, respectivamente. A degradação acelerada pode ser observada na figura 3.

Sem desejar ser limitado pela teoria, acredita-se que o mecanismo de degradação da degradação/erosão volumosa de polímeros, que é típico para a maioria dos polímeros com base em poliéster, consiste de dois estágios principais. No primeiro estágio, o peso molecular do polímero começa a se degradar e a absorção de água ou % de intumescimento aumenta. Em um estágio final, quando o peso molecular do polímero diminui abaixo de 15000 g/mol, a perda de peso ou massa começa a ocorrer. Biomaterials, 1981, 2, 215-220. O limite para a perda de peso acontecer depende da natureza do polímero e sua solubilidade no meio circundante. Os blocos hidrófilos e hidrofóbicos podem alterar o mecanismo de degradação. Por exemplo, os polímeros extremamente hidrofóbicos com ligações hidroliticamente lábeis produzem polímeros de erosão superficial enquanto unidades estruturais hidrófilas nos poliésteres podem remover o efeito autocatalítico dos produtos de degradação acídica e produzem degradação volumosa “real” sem o efeito estrutural vazio.

Exemplo 19. Investigação da degradação em quinze meses a 37 °C em solução de salina tamponada.

Os diafragmas para o estudo de biodegradação foram preparados como no Exemplo 18. A degradação pode ser facilmente adaptada mediante a alteração do polímero. Os polímeros foram preparados para se adequar a degradação.

Exemplo 20. Investigação da degradação em seis meses a 55 °C em água desmineralizada.

Os diafragmas para o estudo de biodegradação foram preparados como no Exemplo 18. A temperatura mais elevada aumentou a taxa de degradação.

Na presente invenção tem, portanto, em pelo menos uma forma de realização, fornecido um polímero biorreabsorvível obténível de caprolactona e PEG, que difere dos polímeros anteriores na composição,

propriedades, método de fabricação, taxa de degradação e uso.

Na presente invenção observou-se que as propriedades dos polímeros biorreabsorvíveis anteriores eram dependentes de cada uma das propriedades de caprolactona ou PEG. Mediante o uso de diisocianato, que prolonga as cadeias poliméricas e um diol de caprolactona, os polímeros da presente invenção podem incorporar aspectos de todos os componentes. Surpreendentemente, observou-se que a combinação de três técnicas de polimerização fornece um controle maior sobre a estrutura polimérica, resultando em propriedades extremamente úteis.

As formas de realização específicas descritas acima não devem ser consideradas para limitar a invenção aqui descrita.

REIVINDICAÇÕES

1. Polímero, caracterizado pelo fato de ser obtenível mediante a reação entre si de:

(a) um pré-polímero compreendendo unidades copolimerizadas de uma caprolactona e componentes de poli(óxido de alquilenos);

(b) um diol de policaprolactona que compreende unidades copolimerizadas de uma caprolactona e um diol C₂-C₆ de poli(óxido de alquilenos), o diol C₂-C₆ de poli(óxido de alquilenos) tendo um peso molecular mais baixo que o poli(óxido de alquilenos) do pré-polímero (a); e

(c) um diisocianato,

em que a razão molar do componente (a) para o componente (b) para o componente (c) está na faixa de 0,15 a 1,5 para 1,0 para 1,0-2,75 e o polímero é um polímero linear.

2. Polímero de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o poli(óxido de alquilenos) do pré-polímero (a) é um poli(óxido de alquilenos C₂-C₃) ou mistura do mesmo.

3. Polímero de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o poli(óxido de alquilenos) é poli(etileno glicol).

4. Polímero de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o poli(etileno glicol) possui a estrutura HO(CH₂CH₂O)_nH em que n é um número inteiro de 1 a 800.

5. Polímero de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o poli(etileno glicol) possui um peso molecular médio de 300 g/mol a 10.000 g/mol.

6. Polímero de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o poli(etileno glicol) possui um peso molecular médio de 400 g/mol a 10.000 g/mol.

7. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

6, caracterizado pelo fato de que o pré-polímero (a) é um copolímero de bloco de estrutura $(CAP)_n$ -PEG $(CAP)_n$ onde CAP é caprolactona e PEG é polietileno glicol; e n em cada bloco de CAP é de 3 a 40.

5 8. Polímero de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que n é de 5 a 31.

9. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 8, caracterizado pelo fato de que a relação molar de caprolactona para PEG é de 2:1 até 124:1.

10 10. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o polímero é obtido pela reação do componente (a), (b) e (c) junto com um catalisador de polimerização, em que o catalisador de polimerização é octoato estanoso.

15 11. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o diol C₂-C₆ do componente (b) é um poli(óxido de etileno).

12. Polímero de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a relação de caprolactona para etileno glicol é 4 ou 2.

20 13. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o diisocianato (c) é diisocianato de 1,6-hexametileno ou diisocianato de L-lisina.

14. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o diisocianato (c) é diisocianato de 1,4-butano.

25 15. Dispositivo de liberação, caracterizado pelo fato de que compreende o polímero como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, carregado com um agente ativo.

16. Dispositivo de liberação de medicamento de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de ser carregado com um agente farmacologicamente ativo.

17. Dispositivo de liberação de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de liberação é selecionado do grupo consistindo de implantes carregados de medicamento, micropartículas, nanopartículas, micelas, emplastros, supositórios ou lentes de contato

18. Dispositivo de liberação de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de liberação é selecionado do grupo consistindo de micropartículas e nanopartículas.

19. Método para a preparação do polímero como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a reação entre si dos componentes (a), (b) e (c).

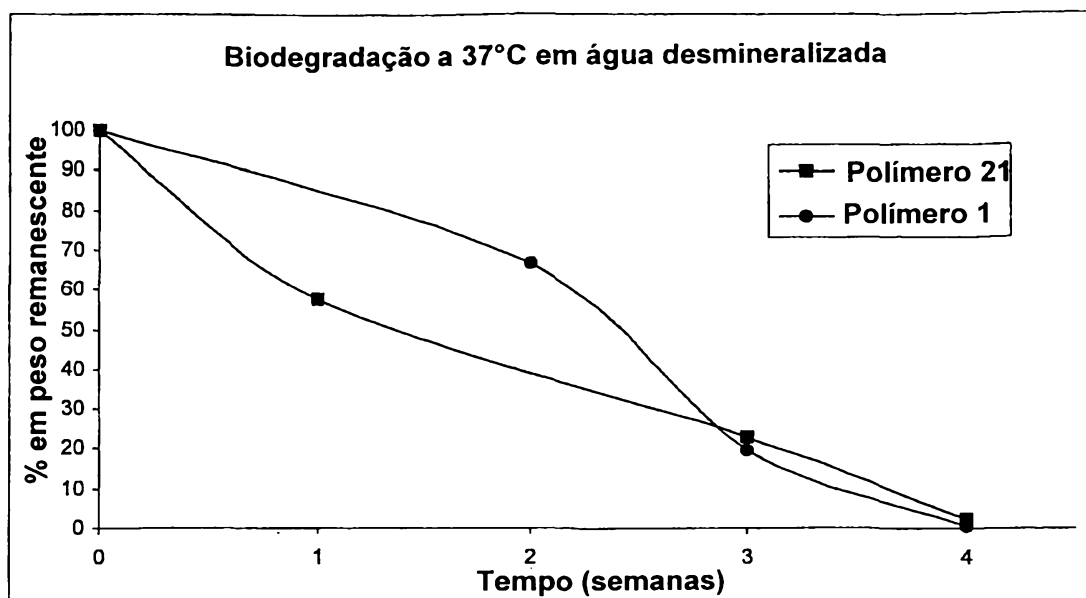


Figura 1

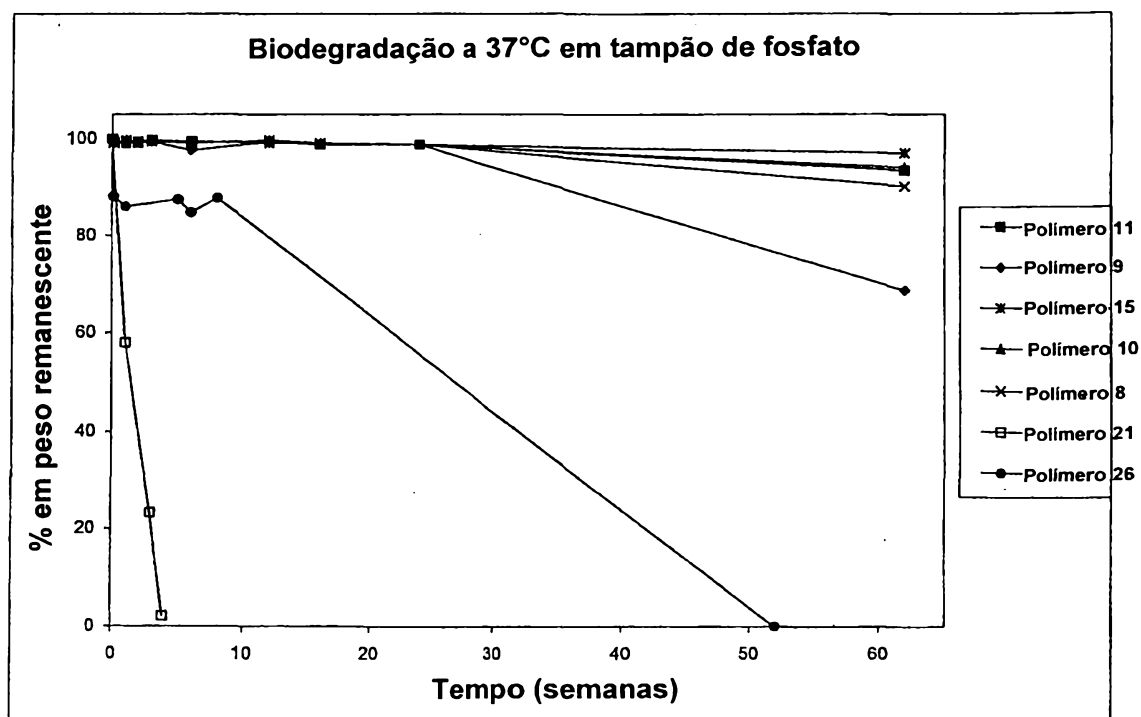


Figura 2

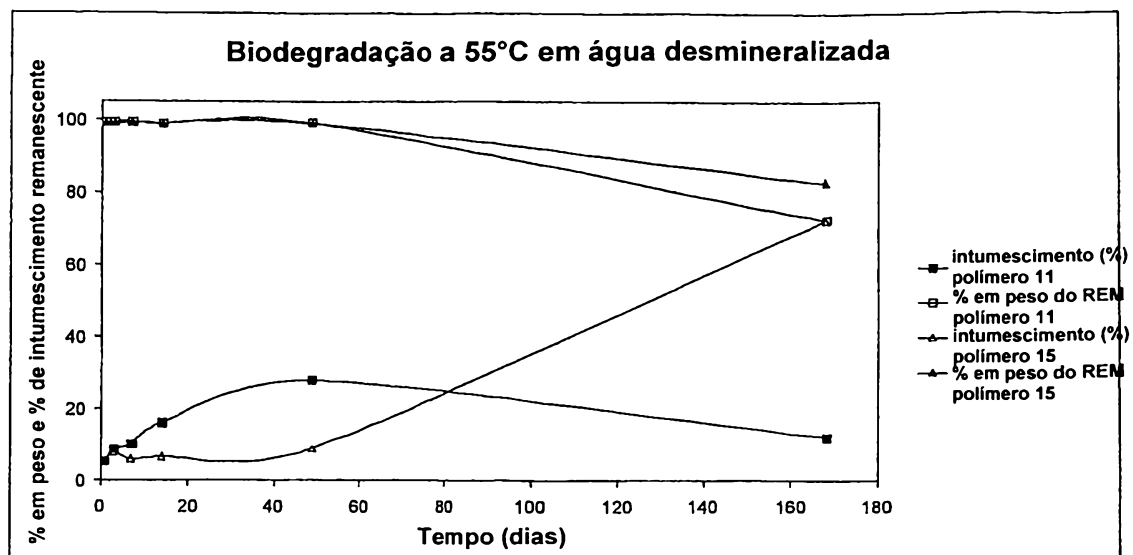


Figura 3