

(11) *Número de Publicação:* PT 866816 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
C08G018/10 A C08G018/32 B  
A61L027/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.11.25	(73) <i>Titular(es):</i> ARTIMPLANT DEVELOPMENT ARTDEV AB SJOPORTEN 4 417 64 GOTEBOG	SE
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.12.15 SE 9504495		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.09.30	(72) <i>Inventor(es):</i> PER FLODIN	SE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.05.30	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* POLÍMEROS LINEARES EM BLOCOS QUE COMPREENDEM GRUPOS UREIA E URETANO, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE POLÍMEROS LINEARES EM BLOCOS E UTILIZAÇÃO DOS POLÍMEROS EM BLOCOS COMO IMPLANTES

(57) *Resumo:*

POLÍMEROS LINEARES EM BLOCOS QUE COMPREENDEM GRUPOS UREIA E URETANO, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE PLÍMEROS LINEARES EM BLOCOS E UTILIZAÇÃO DOS POLÍMEROS EM BLOCOS COMO IMPLANTES



## DESCRIÇÃO

### **“Polímeros lineares em blocos que compreendem grupos ureia e uretano, processo para a produção de polímeros lineares em blocos e utilização dos polímeros em blocos como implantes”**

O presente invento refere-se a um polímero linear em blocos que compreende grupos ureia e uretano, que possui um elevado peso molecular e que é adequado como implante em seres vivos tais como pessoas e animais. O invento também compreende a sua utilização como um implante, por exemplo um implante na forma de ligamentos.

Quando surgem lesões no corpo de um ser humano ou animal, ou como resultado de alguma doença, frequentemente um órgão danificado tem de ser substituído temporária ou permanentemente por algum tipo de implante. Uma condição para que um tal implante possa ser utilizado é, em primeiro lugar, que possa repor as funções do órgão danificado e, em segundo lugar, que seja biocompatível, *i.e.* que o corpo não seja envenenado ou de algum outro modo danificado pelo implante. Diversos materiais, tais como titânio puro e alguns tipos de materiais plásticos, mostraram possuir estas propriedades e já são utilizados em grande extensão. A este respeito são também conhecidos outros materiais.

Os implantes metálicos, tais como de titânio e de alguns tipos de aço, são caracterizados pela sua grande resistência e são portanto utilizados, por exemplo, como implantes dentários ou para reparar fracturas ósseas, etc. São preferivelmente feitos em titânio recipientes e reservatórios inseridos cirurgicamente para medicamentos que devem ser doseados em pequenas quantidades durante um período de tempo prolongado. São utilizadas diferentes formas de tubagens que podem substituir veias ou drenar algum líquido para fora do corpo, e estas são normalmente feitas em materiais termoplásticos. Estes podem ser utilizados tanto temporária como permanentemente. Exemplos são revelados nos pedidos de patente internacional WO 92/00338 e WO 92/04390.

Alguns implantes, tais como implantes para substituir ou suportar um ligamento, têm de apresentar uma certa resistência à tracção e possuem uma elasticidade adaptada. Além disso, é necessário que um tal implante seja biocompatível e é também desejável que o implante possa promover o crescimento do ligamento natural danificado ao mesmo tempo que o implante, em muitos casos, deveria ser biologicamente degradável, de modo a desaparecer lentamente e o ligamento reconstituído poder reatar a sua função de novo.



De acordo com o presente invento, os problemas anteriores foram resolvidos e foi desenvolvido um implante utilizando um novo polímero linear em blocos, que possui um peso molecular de pelo menos  $10^4$  Dalton, compreendendo grupos ureia e uretano e grupos éster e incluindo adicionalmente grupos terminais  $-NH_2$  primária e/ou  $-OH$ , os quais podem ser substituídos por, por exemplo, monoaminas tais como butilamina ou etanolamina, sendo o polímero obtenível fazendo reagir:

a) um pré-polímero de poliuretano possuindo dois grupos terminais  $-NCO$  derivados de uma composição de um diisocianato e um diol, incluindo pelo menos um diol de poliéster, com

b) uma diamina primária alifática ou aromática, opcionalmente com adição de diisocianato adicional ou de um pré-polímero de ureia terminado em isocianato,

com a condição da razão molar  $NH_2/NCO$  estar na gama de 0,95 a 1,05.

De acordo com o invento, o polímero linear em blocos deveria possuir pelo menos tantos ou mais grupos ureia do que grupos uretano.

O polímero linear em blocos de acordo com o presente invento pode, na cadeia, conter também grupos derivados de dióis seleccionados a partir de poli(óxido de tetrametileno), poli(óxido de etileno), éter monoalílico de glicerina, éter monoalílico de trimetilolpropano, éter monoglicidílico de glicerina, éster metílico de ácido dimetilolpropiónico, éster bromobutílico de ácido dimetilolpropiónico, ésteres de éteres monocarboximetílicos de glicerina e de trimetilolpropano e outros grupos adicionais que modificam as propriedades do polímero em blocos.

De acordo com o invento, é adequado que o diol de poliéster seja um diol de adipato de polidietilenoglicol, um diol de caprolactona ou um diol de adipato de polietilenoglicol, e que o composto fornecedor de isocianato seja diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de toluileno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de tetrametileno, diisocianato de naftileno ou outros. O diol pode também consistir numa mistura de dióis.

De acordo com o invento, é adequado que as diaminas primárias sejam etilenodiamina ou 1,3-diaminopropano, ou diaminas hidrolisáveis, por exemplo, 1,3-propanodiol-bis-p-aminobenzoato ou etilenoglicol-bis-diaminoacetato.



O peso molecular e a sua distribuição podem, de acordo com o invento, ser controlados pela relação estequiométrica mas, primariamente, pela adição de pequenas quantidades de monoamina, por exemplo butilamina ou etanolamina.

O invento também inclui que grupos embutidos na cadeia sejam modificados por uma reacção com substâncias fisiologicamente activas. Os grupos que, de acordo com o invento, são modificados são adequadamente éter monoalílico de glicerina, éter monoalílico de trimetilolpropano, éter monoglicidílico de glicerina, éster metílico de ácido dimetilolpropiónico e éster bromobutílico de ácido dimetilolpropiónico.

O polímero linear em blocos de acordo com o invento é adequado como material em implantes em pessoas e animais.

Quando o polímero em blocos é utilizado como um implante, este é adequadamente um implante para ligamentos, tendões, pele ou cartilagem.

De acordo com o invento, é adequado que quando o polímero é utilizado como um implante, tenha a forma de fibras ou fios que foram tricotados ou tecidos.

De acordo com o invento, é adequado que o polímero em blocos, através dos seus grupos terminais  $\text{NH}_2$  ou  $\text{OH}$ , seja utilizado para ligação covalente e grupos promotores de crescimento. Os grupos  $\text{OH}$  podem ser obtidos, por exemplo, pela utilização de etanolamina como finalizador de cadeia.

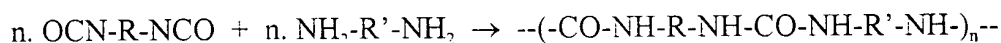
Os polímeros em blocos ou copolímeros em blocos são definidos como copolímeros nos quais os monómeros participantes estão presentes em sequências ou blocos de diferentes comprimentos, as quais estão linearmente unidas umas às outras, até moléculas possuindo um elevado peso molecular ( $>10^4$  Dalton). Isto é importante para as propriedades mecânicas e necessário para o fabrico de fibras e películas.

Uma vantagem dos polímeros em blocos é que as propriedades que são características para diversos homopolímeros podem ser incorporadas numa e mesma molécula. Deste modo, polímeros incompatíveis podem ser levados a cooperar num material e podem ser combinadas propriedades aparentemente não compatíveis. Assim, por exemplo, podem ser introduzidos blocos hidrolisáveis que, após hidrólise, dão fragmentos de polímeros que são suficientemente pequenos para serem segregados pelo corpo.

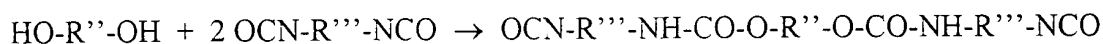
Uma maneira comum de descrever polímeros em bloco é como se segue. O monómero A forma o bloco A-A-A-A..., chamado poliA ou pA, e o monómero B forma o bloco B-B-B-B..., poliB ou pB. Estes são unidos durante o processo de produção em A-A-A-A-B-B-B-B- ou pA-pB. Os tipos típicos são polímeros em dibloco, tribloco e multibloco. No presente invento, o tipo multibloco é o mais utilizado. É designado por pA-pB-pA-pB-pA-pB...quando os tipos de bloco são alternados. Trocando parcialmente os tipos de bloco podem ser produzidas variantes que conferem propriedades adicionais ao polímero. O invento refere-se à produção de tais variantes, em que o terceiro componente (e possivelmente um quarto) substitui aleatoriamente um dos blocos, por exemplo pB.

O invento utiliza a química do isocianato para sintetizar os polímeros em blocos, que serão do tipo de grupos poliuretano e ureia. Ambos formam ligações de hidrogénio entre as moléculas, o que proporciona as forças de coesão que são necessárias para manter as moléculas em conjunto num material. São obtidas forças intermoleculares especialmente fortes através dos grupos ureia, especialmente quando vários grupos têm a possibilidade de cooperar. Por esta razão, as forças de coesão aumentam em força quando aumenta a quantidade de blocos ureia.

Os blocos de poliureia serão de agora em diante denominados por pA e os outros por pB, pC, etc. São normalmente formados na extensão da cadeia quando os pré-polímeros terminados em grupos isocianato são ligados a diaminas de acordo com a fórmula:



em que OCN-R-NCO é um diisocianato de uretano formado de um diol e um diisocianato de acordo com a fórmula:



em que R são os blocos pB, pC, etc., tal como acima. A estequiometria é muito importante na reacção. Como tal, n tem de ter um valor tão grande que corresponda aos pesos moleculares de pelo menos  $10^4$ , preferivelmente  $10^5$  ou mais, se se desejam obter propriedades mecânicas satisfatórias. Para atingir valores tão elevados, são utilizadas razões molares de  $\text{-NH}_2/\text{-NCO} = 0,95$  a  $1,05$ . O excesso de  $\text{-NH}_2$  proporciona grupos terminais com carácter de amina primária, os quais podem ser utilizados para unir covalentemente grupos biologicamente activos às moléculas de polímero. Se é utilizada etanolamina como terminador de cadeia, são obtidos grupos OH terminais, os quais podem também ser



utilizados para ligar ao polímero agentes activos, por exemplo factores de crescimento. O excesso de grupos isocianato proporciona grupos terminais que podem reagir adicionalmente de acordo com as conhecidas reacções dos isocianatos.

Se se desejam melhores propriedades mecânicas através de mais e/ou maiores blocos de ureia, isso pode ser obtido, por exemplo, das duas maneiras seguintes:

1. Durante a reacção de extensão da cadeia são adicionados mais diisocianato e uma quantidade correspondente de diamina. Tem de ser ter cuidado ao aumentar o comprimento médio dos blocos de ureia, uma vez que pode ter lugar a formação de gel não fundível, mesmo com um incremento moderado do comprimento.
2. Um pré-polímero terminado com grupo isocianato contendo grupos ureia é adicionado durante a reacção de extensão da cadeia. O pré-polímero tem de estar dissolvido na mistura reaccional quando se inicia a reacção de extensão da cadeia.

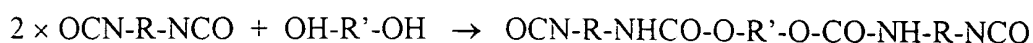
Como extensor de cadeia são utilizadas preferivelmente diaminas primárias, as quais podem ser alifáticas ou aromáticas. As diaminas primárias alifáticas proporcionam velocidades de reacção muito elevadas, o que pode causar reacções não homogéneas e, como tal, produtos não homogéneos. A velocidade da reacção pode ser modificada utilizando aminas aromáticas, cuja estrutura é muito significativa para a reactividade, ou pela adição de algum agente que coopere com os grupos amina e/ou isocianato, tais como acetona, oximas, ou semelhantes. Em consequência, estão presentes possibilidades consideráveis para controlar a actividade.

A extensão da cadeia pode também ocorrer em solventes que dissolvem os produtos de partida mas não o polímero. O produto precipita, por exemplo, como um pó e pode então ser obtido por meio de filtração.

Os blocos de poliureia pA são frequentemente chamados blocos “duros”, uma vez que eles são responsáveis pela coesão dos materiais, o que é uma função do seu teor e comprimento. Correspondentemente, os pB são frequentemente chamados blocos “moles”, uma vez que proporcionam aos materiais flexibilidade e elasticidade. Em materiais conhecidos produzidos em grande escala, eles consistem em diol de poli(óxido de tetrametileno). Outros exemplos são diol de poli(óxido de etileno), diol de policaprolactona, diol de poli(adipato de etilenolico), etc. Todos eles possuem grupos hidroxilo terminais e são transformados em pré-polímeros pela reacção com diisocianatos de acordo com a



fórmula:



Na fórmula são referidas duas moles de diisocianato por mole de diol. Isto proporciona o pré-polímero mais curto possível. Se são pretendidos pré-polímeros maiores, utilizam-se menos de duas moles de diisocianato por mole de diol, de acordo com relações conhecidas da química dos polímeros. Na reacção formam-se grupos uretano. A reacção pode realizar-se a uma temperatura elevada (60-80°C) ou a temperaturas inferiores na presença de um catalisador. Temperaturas demasiado elevadas (>90°C) deverão ser evitadas para minimizar reacções laterais indesejáveis, por exemplo, a di- ou trimerização do isocianato.

Os isocianatos utilizados no invento têm de ser bifuncionais, de modo a que os polímeros formados sejam lineares e possam formar fibras e películas. Preferivelmente, o teor de moléculas bifuncionais deveria ser superior a 99%. Se as impurezas consistem em agentes que não tomam parte na reacção, então pode ser tolerado um teor em isocianato algo mais baixo. Se estão presentes monoisocianatos, eles irão provocar uma terminação nas moléculas. Se estão presentes isocianatos possuindo três ou mais grupos isocianato, formam-se moléculas ramificadas ou polímeros reticulados, os quais não podem ser fiados em fibras ou formar películas. Entre os isocianatos utilizáveis, podem ser mencionados diisocianato de toluileno (TDI), difenilmetano-4,4'-diisocianato (MDI), diisocianato de hexametileno (HDI), diisocianato de tetrametileno, diisocianato de naftileno e outros.

De um modo correspondente ao anteriormente descrito, podem ser produzidos pré-polímeros para outros blocos funcionais (pC, pD, etc.). Em princípio, pode ser utilizado todo o diol que não contém outros grupos que não grupos hidroxilo a reagir com isocianato. Exemplos são éter monoalílico de glicerina, éter monoalílico de trimetilolpropano, éter monoglicidílico de glicerina, éster metílico de ácido dimetilolpropiónico, éster bromobutílico de ácido dimetilolpropiónico, ésteres de éteres monocarboximetílicos de glicerina, trimetilolpropano e muitos outros. Estes ou possuem, ou podem ser convertidos por meio de processos conhecidos em grupos epoxi, os quais após a extensão da cadeia podem por sua vez reagir de um número de maneiras para facilitar a ligação a grupos biologicamente activos, tais como péptidos promotores de crescimento.

A reacção de extensão de cadeia é adequadamente realizada numa solução para diminuir a velocidade reaccional, a viscosidade e a tendência para a formação de gel. Podem



ser utilizados como solventes dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido ou outros solventes polares similares. A solução obtida pode ser utilizada como potenciadora da fiação de fibras directamente ou após modificação.

Em alternativa, tal como mencionado anteriormente, a extensão da cadeia pode ser realizada num agente que dissolve os produtos de partida mas no qual o polímero é insolúvel. Nesse caso, o produto é dissolvido num solvente antes da fiação, a qual é realizada do mesmo modo anteriormente indicado.

A fiação pode ser realizada como fiação a seco ou a húmido, de acordo com processos conhecidos. O último processo engloba que o potenciador seja inserido através da fiação para a água. Em relação com a coagulação, o feixe de fibra pode ser estirado até ao grau de estiramento desejado, após o que o fio é bobinado enquanto é torcido em simultâneo.

De um modo análogo, pode ser produzida uma película por moldagem em rolos, coagulação, estiramento e enrolamento. A película estirada pode ser depois cortada em tiras semelhantes a fibras.

#### Exemplo 1

Foi seco em vácuo durante 16 horas diol de adipato de polidietilenoglicol com um peso molecular de 560. Num frasco de três tubuladuras com termómetro e agitador, foram fundidos 90,78 g de diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI) cristalino, após o que se adicionaram gota a gota 99,86 g de diol de adipato de polidietilenoglicol com um peso molecular de 560, com aquecimento. A temperatura reaccional foi mantida entre 80 e 90°C com arrefecimento. A reacção estava terminada após quatro horas. O teor em isocianato foi determinado por titulação e era de 1,22.

O pré-polímero obtido (22.81 g) foi dissolvido em dimetilformamida até uma concentração de 20%. Foi prolongada a cadeia utilizando um ligeiro excesso de etilenodiamina (1,05 g) a temperatura ambiente sob a agitação mais eficaz possível. A reacção estava terminada poucos minutos após se ter completado a adição.

Produziu-se uma película espalhando a solução numa placa de vidro e evaporando o solvente numa cabina exsiccadora. A película obtida era flexível e mecanicamente forte, mesmo numa atmosfera húmida.





A solução foi fiada a húmido por meio de extrusão através de uma fieira possuindo 50 orifícios cm um diâmetro de 80  $\mu$ m num banho de água. O feixe de fibras obtido (o fio) foi estirado 5 vezes num banho de água subsequente e enrolado numa bobina. Após enxaguamento em água durante dois dias e secagem, a resistência foi medida num aparelho medidor de tensão e era de 1,6 N e o alongamento à ruptura de 70%. Foram fiadas bandas a partir das fibras, e foram cirurgicamente inseridas em joelhos de coelho.

#### Exemplo 2

102,2 g de um diol de caprolactona com um peso molecular de 2.000 foram adicionados gota a gota a 17,19 g de diisocianato de hexametileno a uma temperatura de 80-90°C durante três horas. Foram dissolvidos 42,1 g do produto, que possuía um índice de isocianato de 0,78, em dimetilformamida até uma solução a 25%. A solução foi arrefecida a 0°C e reagiu sob agitação vigorosa com 0,96 g de etilenodiamina e 0,039 g de etanolamina. A reacção foi praticamente instantânea.

Após diluição com dimetilformamida até uma concentração de 15% e adição de 12 g de LiCl, obteve-se uma solução límpida que foi fiada em húmido em água, através de uma fieira possuindo 50 orifícios com um diâmetro de 80  $\mu$ m. estirou-se seis vezes e enrolou-se numa bobina. Após enxaguamento em água, o fio possuía uma resistência à ruptura de 1,18 N e um alongamento à ruptura de 80%.

#### Exemplo 3

Foram adicionados 118 g de policaprolactona seca, com um peso molecular de 530, gota a gota a 11,32 g de diisocianato de difenilmetano (MDI), enquanto a temperatura era mantida a 70-80°C, durante 2 horas. A partir do pré-polímero formado (índice de isocianato 1,98) foram dissolvidos 16,13 g em dimetilsulfóxido (DMSO) até uma solução a 15% e adicionaram-se a 20°C 0,95 g de etilenodiamina e 0,04 g de etanolamina dissolvida em DMSO. A solução, que rapidamente se tornou altamente viscosa, foi agitada durante uma hora, após o que foi fiada a húmido do mesmo modo do Exemplo 1. O fio obtido possuía uma resistência à ruptura de 1,1 N e um alongamento à ruptura de 22%. O fio possuía o índice Tex 7.

#### Exemplo 4

Foram adicionados 98,78 g de policaprolactona seca, com um peso molecular de



1.250, gota a gota, a 39,51 g de MDI, a uma temperatura mantida a 70-80°C, durante 3 horas. A partir do pré-polímero, que possuía um índice de isocianato de 1,2, foram dissolvidos 30,48 g em acetona e adicionaram-se 1,13 g de etilenodiamina sob agitação vigorosa a 20°C. Formou-se um produto branco pulverulento, o qual podia ser dissolvido em DMF + LiCl e fiado a húmido até um fio. A tensão à ruptura era de 2,18 N e o alongamento à ruptura de 175%.

#### Exemplo 5

Foi produzido um pré-polímero a partir de 47,58 g de poli(adipato de 1,4-butanodiol) com um peso molecular de 600 e 90,2 g de MDI por meio da adição do poliéster seco, gota a gota para o isocianato fundido durante 2 horas, a uma temperatura mantida a 70-80°C. O índice de isocianato para o pré-polímero terminado era de 1,61.

Foram tomados 29,78 g do pré-polímero e dissolvidos até uma solução a 30% em dimetilsulfóxido (DMSO). Adicionaram-se 7,72 g de 1,3-propanodiol-bis-p-aminobenzoato e a extensão da cadeia foi realizada a 100°C durante 22 horas sob agitação. Obteve-se uma solução límpida que podia ser fiada em fibras de acordo com o processo dado no Exemplo 1. O fio foi estirado 4 vezes. A tensão de ruptura era de 0,8 N e o alongamento à ruptura de 200%.

#### Exemplo 6

A partir de um pré-polímero de adipato de dietilenoglicol com um peso molecular de 375 e MDI, foram 17,02 g misturados com 6,12 g de um segundo pré-polímero, feito a partir de 3-aliloxi-1,2-propanodiol e MDI (razão molar 1-2), por dissolução em DMSO. O índice de isocianato foi medido em 2,52 M-mol/g. A extensão da cadeia foi realizada a temperatura ambiente com 2,17 g de 1,2-diaminopropano, contendo 0,07 g de etanolamina dissolvida numa mistura de 3,5 g de acetona e 30 g de DMSO. Obteve-se uma solução altamente viscosa que teve de ser diluída com 15% de sólidos para tornar possível a fiação. A solução foi fiada a húmido através de uma fieira com 60 orifícios (diâmetro 80 mm), directamente para a água a uma temperatura de 80°C. O fio foi estirado 6 vezes em água a 80°C. O fio obtido possuía um título de 3 Tex e uma tensão de ruptura específica de 0,17 N/Tex.

#### Exemplo 7

A partir do pré-polímero do Exemplo 3, desidrataram-se 22 g em vácuo a 100°C.



Fundiram-se 6,5 g de 1,3-propanodiol-bis-p-aminobenzoato numa câmara de aquecimento a 140°C e misturaram-se com o pré-polímero quente. A mistura foi vertida numa forma cilíndrica que foi mantida numa câmara de aquecimento a 100°C durante 18 horas. O corpo cilíndrico formado era amarelo e possuía uma dureza de 72 na escala Shore D.

#### Exemplo 8

Foi produzido um pré-polímero a partir de policaprolactona possuindo um peso molecular de 530 e diisocianato de díciclo-hexilmetano (H12 MDI) numa razão molar de 1-2. A partir deste pré-polímero, foram dissolvidos 27 g em 122.4 g de DMF e adicionaram-se 1,9 g de 1,3-diaminopropano dissolvidos em 41 g de DMF a temperatura ambiente. Após a reacção estar terminada, a solução foi fiada a húmido tal como no Exemplo 1 e estirada 5 vezes. A tensão de ruptura específica era de 0,20 N/Tex.

#### Exemplo 9

O polímero no Exemplo 6 foi reagido com um excesso (comparado com as duplas ligações alílicas no polímero) de mercaptoetanol, com azo-bis-isobutironitrilo como catalisador. Assim se formou um aducto, com grupos hidroxilo salientes a partir da cadeia de polímero. Após precipitação em água e lavagem com água e DMSO, o polímero foi dissolvido no DMSO e feito reagir com o péptido glicil-histidil-lisina (GHK) sob influência de díciclo-hexilcarbodiimida. Após a reacção estar completa, foi moldada uma película, que foi lavada com água destilada, contactada com uma solução de sulfato de cobre (II) em água e lavada em água destilada, até os iões de cobre já não se mostrarem na água. O crescimento de tecido de condrocitos numa película produzida deste modo mostrou uma taxa de crescimento aumentada comparada com uma película não-tratada de controlo.

Os polímeros de acordo com o invento podem ser fragmentados num ambiente biológico e podem ser ligados a grupos promotores de crescimento. São formadores de fibra e película e possuem propriedades mecânicas suficientes para a produção de bandas fiadas ou torcidas, úteis como próteses de ligamentos.

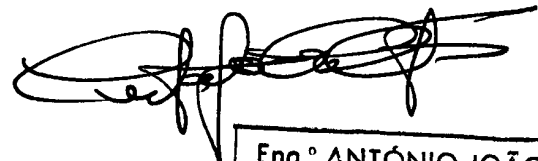
Como anteriormente referido, os polímeros de acordo com o invento podem ser utilizados como implantes temporários. Estes estão ligados de um modo cirúrgico adequado à parte danificada do corpo, por exemplo o ligamento, após o que a parte danificada do corpo pode crescer e sarar com a protecção e assistência do implante. Após a cura ser completa, o implante pode ser removido ou pode ser fragmentado durante a cura e ser excretado a partir

do corpo.

O invento não está limitado às concretizações anteriormente mencionadas e pode ser modificado de diferentes formas dentro do âmbito das reivindicações.

Lisboa, -3. AGO. 2001

Por ARTIMPLANT DEVELOPMENT ARTDEV AB  
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO  
DA CUNHA FERREIRA  
Ag. Of. Pr. Ind.  
Rua das Flores, 74-4.º  
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES



1. Polímero linear em bloco, que possui um peso molecular de pelo menos  $10^4$  Dalton, compreendendo grupos ureia e uretano e grupos éster e incluindo adicionalmente grupos terminais  $-NH_2$  primária e/ou  $-OH$ , os quais podem ser substituídos por, por exemplo, monoaminas tais como butilamina ou etanolamina, sendo o polímero obténível fazendo reagir:

a) um pré-polímero de poliuretano possuindo dois grupos terminais  $-NCO$  derivados de uma composição de um diisocianato e um diol, incluindo pelo menos um diol de poliéster, com

b) uma diamina primária alifática ou aromática, opcionalmente com adição de diisocianato adicional ou de um pré-polímero de ureia terminado em isocianato,

com a condição da razão molar  $NH_2/NCO$  estar na gama de 0,95 a 1,05.

2. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os grupos ureia serem iguais ou superiores em número aos grupos uretano.

3. Polímero linear em bloco de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a cadeia também conter grupos derivados de dióis seleccionados a partir de poli(óxido de tetrametileno), poli(óxido de etileno), éter monoalílico de glicerina, éter monoalílico de trimetilolpropano, éter monoglicídico de glicerina, éster metílico de ácido dimetilolpropiónico, éster bromobutílico de ácido dimetilolpropiónico, ésteres de éteres monocarboximéticos de glicerina e de trimetilolpropano e outros grupos adicionais que modificam as propriedades do polímero em blocos, e por o diisocianato ser seleccionado a partir de diisocianato de toluileno, difenilmetano, hexametileno, tetrametileno e naftileno.

4. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o diol de poliéster ser um diol de caprolactona, um diol de adipato de polidietilenoglicol ou um diol de adipato de polietilenoglicol.

5. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as diaminas primárias serem etilenodiamina ou diaminas hidrolisáveis, por exemplo DMAB ou etilenoglicol-bis-diaminoglicinéster.

6. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o peso molecular e a sua distribuição serem controlados pela estequiometria ou pela adição de pequenas quantidades de monoamina, por exemplo butilamina ou etanolamina.

7. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por grupos embutidos na cadeia serem modificados por reacção com substâncias fisiologicamente activas.

8. Polímero linear em bloco de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por os grupos consistirem em éter monoalílico de glicerina, éter monoalílico de trimetilolpropano, éter monoglicidílico de glicerina, éster metílico de ácido dimetilolpropiónico e éster bromobutílico de ácido dimetilolpropiónico.

9. Utilização do polímero linear em blocos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 como material em implantes em seres humanos e animais.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por o polímero em blocos ser parte ou o todo de um implante para ligamentos, tendões, pele ou cartilagem.

11. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 ou 10, caracterizada por o polímero em blocos estar presente na forma de fibras ou fios e ser tricotado ou tecido.

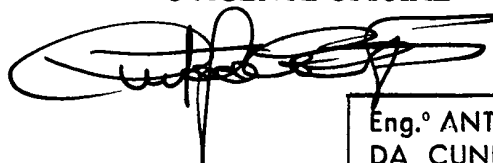
12. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9-11, caracterizada por os grupos terminais  $\text{NH}_2$  ou  $\text{OH}$  do polímero em blocos serem utilizados para ligação covalente de grupos promotores de crescimento.

Lisboa,

-3. AGO. 2001

Por ARTIMPLANT DEVELOPMENT ARTDEV AB

- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO  
DA CUNHA FERREIRA  
Ag. Of. Pr. Ind.  
Rua das Flores, 74-4.º  
1200-195 LISBOA