

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) PI 1104144-7 A2



(22) Data de Depósito: 22/07/2011

(43) Data da Publicação: 11/08/2015
(RPI 2327)

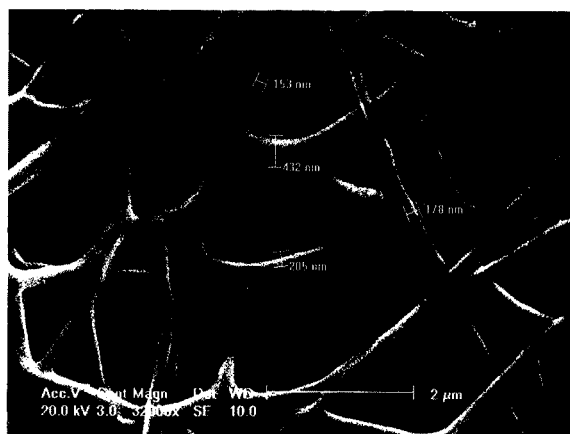
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CURATIVO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, CURATIVO COMPREENDENDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, E, MÉTODO DE RECOBRIMENTO CUTÂNEO UTILIZANDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS

(51) Int.Cl.: C08G18/00; C08L75/04; A61L15/20

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) Inventor(es): Annelise Kopp Alves, Carlos Pérez Bergmann, Christian Viezzer, Felipe Amorim Berutti

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CURATIVO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, CURATIVO COMPREENDENDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, E, MÉTODO DE RECOBRIMENTO CUTÂNEO UTILIZANDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS. A presente invenção descreve processo de obtenção de curativo de poliuretano, curativo obtido, e, método de recobrimento cutâneo. Em especial, a presente invenção proporciona uma membrana de fibras de poliuretano através da técnica de electrospinning, a qual é biocompatível e biorreabsorvível, e seu uso como curativos



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CURATIVO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS
BIORREABSORVÍVEIS, CURATIVO COMPREENDENDO MEMBRANAS
POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, E, MÉTODO DE RECOBRIMENTO
5 CUTÂNEO UTILIZANDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS

Campo da Invenção

A presente invenção descreve processo de obtenção de curativo de membranas poliméricas biorreabsorvíveis, curativo de membranas poliméricas
10 biorreabsorvíveis, e, método de recobrimento cutâneo. Em especial, a presente invenção proporciona uma membrana de fibras de poliuretano através da técnica de *electrospinning*, a qual é biocompatível e biorreabsorvível, e seu uso como curativos. A presente invenção se situa no campo da Engenharia de Materiais.

15

Antecedentes da Invenção

O processo de *electrospinning*, adaptado para esta aplicação, é uma técnica conhecida. Esta técnica se baseia na obtenção de não-tecidos através do estiramento de uma gota de solução polimérica dentro de um campo elétrico
20 de alta tensão, em torno de 5 a 30 kV, e a coleta das partículas e/ou fibras micro e nanométricas que formam um não-tecido em um coletor rotativo aterrado eletricamente.

A presente invenção diz respeito a um produto composto por uma membrana de poliuretano, obtida pelo processo conhecido por *electrospinning*,
25 para aplicação como curativo reabsorvível pelo corpo humano e também como suporte para crescimento de células de pele, células epidérmicas, para posterior aplicação como pele artificial.

Já existem membranas de poliuretano no mercado obtidas por *electrospinning*. A principal vantagem da presente invenção é que proporciona
30 uma otimização de métodos e materiais utilizados visando o baixo custo.

Em geral os polímeros utilizados nos produtos existentes no mercado, apesar de biocompatíveis, não são bioreabsorvíveis e necessitam duas ou mais aplicações os quais podem implicar na remoção do tecido regenerado no leito da ferida. Quando se utilizam curativos compostos de colágeno, suíno ou bovino, apesar de serem compatíveis podem levar a uma reação adversa ao paciente que receberá o curativo. Esse efeito não ocorre quando se utiliza o poliuretano, que é completamente biocompatível.

No âmbito patentário, foram localizados alguns documentos relevantes que serão descritos a seguir.

Os documentos CN 201085737, JP 2008149103, CN 2714025, CN 2495288 e JP 2000095875 revelam membranas compreendendo poliuretano para uso médico. A presente invenção difere deste documento por possuir estrutura fibrosa, não compreender materiais além do poliuretano, além de ser obtida por um processo de electrospinning otimizado para o baixo custo.

Os documentos PI0704126-8 e CN201333129 revelam um curativos de de poliuretano semelhantes aos encontrados comercialmente, com estrutura esponjosa. A presente invenção difere deste documento por possuir uma estrutura fibrosa e não esponjosa, além de compreender vantagens técnicas em seu processo de obtenção.

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 possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

A presente invenção descreve processo de obtenção de curativo de poliuretano, curativo obtido, e, método de recobrimento cutâneo. Em especial, a presente invenção proporciona uma membrana de fibras de poliuretano através da técnica de *electrospinning*, a qual é biocompatível e biorreabsorvível, e seu uso como curativos. A vantagem da presente invenção está no fato de que apresenta uma membrana de obtenção e estrutura de

baixo custo, com camada única, não só biocompatível como também completamente biorreabsorvível.

É um objeto da presente invenção o processo de obtenção de curativo de poliuretano compreendendo as etapas de:

- 5 a) obter poliuretano a partir da reação, sem extensor de cadeia de uma mistura de reagentes;
- b) solubilizar em cerca de 5 % a cerca de 25 % p/v o referido poliuretano em solvente;
- c) realizar a operação de *electrospinning* na solução de b).

10 Em uma realização preferencial, a mistura de reagentes compreende pelo menos um dos seguintes reagentes: HDI (hexametileno diisocianato); PCL (ϵ -policaprolactona diol); DBTDL (dibutildilaurato de estanho).

Em uma realização preferencial, a solução será inserida em uma seringa.

15 Em uma realização preferencial, o eletrospinning ocorrerá a cerca de 15kV e vazão cerca de 1ml/h.

Em uma realização preferencial é realizada a secagem até a remoção do solvente.

20 Em uma realização preferencial, o solvente compreende clorofórmio:isopropanol com uma razão de cerca de 2:1;

Em uma realização preferencial, o processo compreende a etapa adicional de esterilização após a membrana ser obtida.

25 Em uma realização preferencial, a reação de obtenção de poliuretano ocorre em reator de vidro com agitação mecânica acoplado a um condensador e um termopar para o controle da temperatura reacional.

Em uma realização preferencial, a temperatura da etapa a) é mantida a cerca de 60°C.

Em uma realização preferencial, o PCL compreende massa molar de cerca de 2 g/mol.

30 Em uma realização preferencial, a solução obtida em b) é mantida sob agitação durante cerca de 30 a cerca de 40 minutos.

Em uma realização preferencial, o procedimento de *electrospinning* ocorre com distância entre agulha e coletor podendo variar de cerca de 8 cm até cerca de 15 cm.

Em uma realização preferencial, a duração do procedimento de *electrospinning* é cerca de 60 minutos.

É um objeto adicional da presente invenção a membrana de poliuretano obtida pelo processo acima descrito, compreendendo diâmetro médio de cerca de 242 mm.

Em uma realização preferencial, a referida membrana é biorreabsorvível.

Em uma realização preferencial, a referida membrana compreende fibras de poliuretano alinhadas aleatoriamente.

É um objeto adicional da presente invenção o método de recobrimento cutâneo caracterizado por compreender a etapa de contactar uma superfície cutânea com um curativo de poliuretano obtido conforme acima descrito.

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 contempla uma imagem de microscopia eletrônica de varredura de uma membrana obtida conforme a presente invenção, mostrando microestrutura composta por fibras de poliuretano.

A Figura 2 revela uma imagem de microscopia eletrônica de varredura de uma outra membrana obtida conforme a presente invenção, mostrando microestrutura composta por partículas de poliuretano.

Descrição Detalhada da Invenção

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.

Processo de Obtenção de Curativo de Poliuretano

O processo de obtenção de curativo de poliuretano da presente invenção compreende as etapas de:

a) obter poliuretano a partir da reação, sem extensor de cadeia,
5 entre:

i) HDI (hexametileno diisocianato);

ii) PCL (ϵ -policaprolactona diol);

iii) DBTDL (dibutildilaurato de estanho);

b) solubilizar em cerca de 5 % a cerca de 25 % p/v o referido
10 poliuretano em solvente de clorofórmio:isopropanol (cerca de 2:1);

c) inserir a solução em uma seringa;

d) realizar operação de *electrospinning* a cerca de 15kV e vazão
cerca de 1ml/h; e

e) realizar secagem até a remoção do solvente.

15 Em uma realização preferencial, o processo compreende a etapa adicional de esterilização após a membrana ser obtida.

Em uma realização preferencial, a reação de obtenção de poliuretano ocorre em reator de vidro com agitação mecânica acoplado a um condensador e um termopar para o controle da temperatura reacional.

20 Em uma realização preferencial, a temperatura da etapa a) é mantida a cerca de 60°C.

Em uma realização preferencial, o PCL compreende massa molar de cerca de 2 g/mol.

25 Em uma realização preferencial, a solução obtida em b) é mantida sob agitação durante cerca de 30 a cerca de 40 minutos.

Em uma realização preferencial, o procedimento de *electrospinning* ocorre com distância entre agulha e coletor podendo variar de cerca de 8 cm até cerca de 15 cm.

30 Em uma realização preferencial, a duração do procedimento de *electrospinning* é cerca de 60 minutos.

Poliuretano

De acordo com a presente invenção, entende-se por poliuretano (PU) um polímero que compreende uma cadeia de unidades orgânicas unida por ligações uretânicas.

Membrana de Poliuretano

5 É um objeto adicional da presente invenção a membrana de poliuretano obtida pelo processo acima descrito. Entende-se por membrana na presente invenção uma estrutura de espessura significativamente fina que separa dois meios.

Em uma realização preferencial, a referida membrana é biorreabsorvível.

10 Em uma realização preferencial, a referida membrana compreende fibras de poliuretano alinhadas aleatoriamente.

Método de Recobrimento Cutâneo

É um objeto adicional da presente invenção o método de recobrimento cutâneo caracterizado por compreender a etapa de contactar uma superfície cutânea com um curativo de poliuretano obtido conforme acima descrito.

Exemplo 1: Síntese de poliuretano

O poliuretano (PU) foi sintetizado utilizando os seguintes reagentes: HDI (hexametileno diisocianato); PCL (ϵ -policaprolactona diol, MM= 2.000 g/mol),
20 DBTDL (dibutildilaurato de estanho); acetona P.A..

Para se determinar o índice de acidez foi utilizado: acetona P.A. e solução KOH a 0,3359 M.

A reação da formação do poliuretano foi realizada em uma etapa sem a utilização de extensor de cadeia. Foi utilizado um reator de vidro com agitação
25 mecânica acoplado a um condensador e um termopar para o controle da temperatura reacional.

Pesou-se 99,46 g (0,0497 mol) de PCL (Mn 2.000 g/mol) que ficou em agitação dentro do reator a 60°C, com 100 mL de solvente acetona até completa solubilização. Após, adicionou-se 0,1157g (0,1832 mmol) de DBTDL
30 e 10,06 g (0,0598 mol) de HDI com a ajuda de um funil de adição. A razão de NCO/OH utilizada foi de 1,20. Toda a reação foi feita em atmosfera inerte de

N₂. A temperatura do sistema reacional foi mantida a 60°C e para controle de consumo do NCO, após 1 hora de reação foi realizado a titulometria com N-dibutilamina resultando em 0,19% NCO não reagido (residual NCO teórico = 0,78%).

5 Ao fim da reação foi feito uma análise por infravermelho do PU sintetizado para verificar a redução da banda característica de NCO do diisocianato ($\approx 2.270 \text{ cm}^{-1}$). Após a síntese este foi colocado em formas e mantido em vácuo para seu posterior uso.

10 **Exemplo 2: Síntese de fibras de poliuretano por *electrospinning***

Foi solubilizado 20% p/v de poliuretano em uma mistura de solventes composta por: 20% p/p de dimetilformamida e 80% p/p da mistura clorofórmio:isopropanol (2:1). Esta mistura foi mantida por agitação por 30 minutos. Após completa dissolução do poliuretano nesta mistura de solventes,
15 a solução homogênea e transparente foi colocada em uma seringa de 5 ml e levada ao equipamento de *electrospinning*.

Condições de operação do equipamento de *electrospinning* utilizadas:

- Tamanho da agulha: (0,80mm x 30mm) 21G
- Tensão: 15kV
- 20 - Vazão: 1 ml/h
- Distância até o coletor: 15 cm
- tempo coleta 1h.

Após 60 minutos é possível obter uma membrana de aproximadamente 10 x 10 cm, de massa aproximada 300mg. A microestrutura do material assim
25 obtido é composta por fibras alinhadas aleatoriamente, como mostra a Figura 1 em anexo.

Após a obtenção das membranas é possível fazer uma secagem a vácuo por 72 horas para garantir a retirada do solvente. Pode-se proceder a esterilização com etanol 70% ou com óxido de etileno.

30

Exemplo 3: Síntese de micropartículas de poliuretano por *electrospinning*

Foi solubilizado 10% p/v de poliuretano em uma mistura de solventes composta por: clorofórmio:isopropanol (2:1). Esta mistura foi mantida por agitação por 40 minutos. Após completa dissolução do poliuretano nesta mistura de solventes, a solução homogênea e transparente foi colocada em
5 uma seringa de 5 mL e levada ao equipamento de *electrospinning*.

Condições de operação do equipamento de *electrospinning* utilizadas:

- Tamanho da agulha: (0,80mm x 30mm) 21G
- Tensão: 15kV
- Vazão: 1 ml/h
- 10 - Distância até o coletor: 8 cm
- tempo coleta 1h.

Após 60 minutos de coleta é possível obter no coletor uma membrana de aproximadamente 10 x 10 cm, de massa aproximada 300mg. A microestrutura do material assim obtido é composta por partículas esféricas de
15 aproximadamente 4 micrometros, como mostra a Figura 2 em anexo.

Após a obtenção das membranas é possível fazer uma secagem a vácuo por 72 horas para garantir a retirada do solvente. Pode-se proceder a esterilização com etanol 70% ou com óxido de etileno.

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

Reivindicações

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CURATIVO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS
BIORREABSORVÍVEIS, CURATIVO COMPREENDENDO MEMBRANAS
POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, E, MÉTODO DE RECOBRIMENTO
5 CUTÂNEO UTILIZANDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS

1. Processo de obtenção de curativo caracterizado por compreender as etapas de:

10 a) obter poliuretano a partir da reação, sem extensor de cadeia de uma mistura de reagentes;

b) solubilizar em cerca de 5 % a cerca de 25 % p/v o referido poliuretano em solvente;

c) realizar a operação de *electrospinning* na solução de b).

15 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela mistura de reagentes compreender pelo menos um dos seguintes reagentes: HDI (hexametileno diisocianato); PCL (ϵ -policaprolactona diol); DBTDL (dibutildilaurato de estanho).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela solução ser inserida em uma seringa.

20 4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo eletrospinning ocorrer a cerca de 15kV.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo eletrospinning ocorrer com vazão de cerca de 1ml/h.

25 6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por realizar a secagem até a remoção do solvente.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo solvente compreender clorofórmio:isopropanol

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo solvente compreender clorofórmio:isopropanol com uma razão de cerca de 2:1.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a etapa adicional de esterilização após a membrana ser obtida.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela reação de obtenção de poliuretano ocorrer em reator de vidro com agitação mecânica acoplado a um condensador e um termopar para o controle da temperatura reacional.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela temperatura da etapa a) ser mantida a cerca de 60°C.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo PCL compreender massa molar de cerca de 2 g/mol.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela solução obtida em b) ser mantida sob agitação durante cerca de 30 a cerca de 40 minutos.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo procedimento de *electrospinning* ocorrer com distância entre agulha e coletor podendo variar de cerca de 8 cm até cerca de 15 cm.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela duração do procedimento de *electrospinning* ser de cerca de 60 minutos.

16. Membrana de poliuretano caracterizada por obtida pelo processo descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e por compreender diâmetro médio de cerca de 242 mm.

17. Membrana, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por ser biorreabsorvível.

18. Membrana, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pela referida membrana compreender fibras de poliuretano alinhadas aleatoriamente.

19. Método de recobrimento cutâneo caracterizado por compreender a etapa de contactar uma superfície cutânea com um curativo de poliuretano obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

Figuras

Figura 1

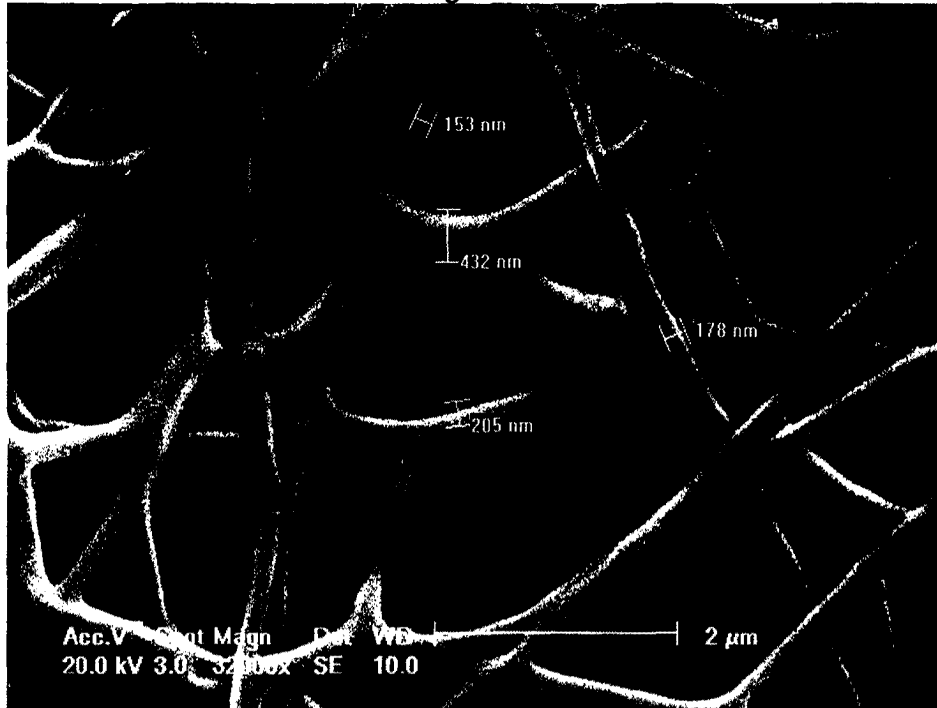


Figura 2



Resumo

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CURATIVO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS
BIORREABSORVÍVEIS, CURATIVO COMPREENDENDO MEMBRANAS
POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS, E, MÉTODO DE RECOBRIMENTO
5 CUTÂNEO UTILIZANDO MEMBRANAS POLIMÉRICAS BIORREABSORVÍVEIS

A presente invenção descreve processo de obtenção de curativo de poliuretano, curativo obtido, e, método de recobrimento cutâneo. Em especial,
10 a presente invenção proporciona uma membrana de fibras de poliuretano através da técnica de *electrospinning*, a qual é biocompatível e biorreabsorvível, e seu uso como curativos.