



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1107304-7 A2

(22) Data do Depósito: 02/12/2011

(43) Data da Publicação: 03/01/2017



(54) Título: PROCESSO DE PRODUÇÃO DE POLÍMEROS EM FIBRAS

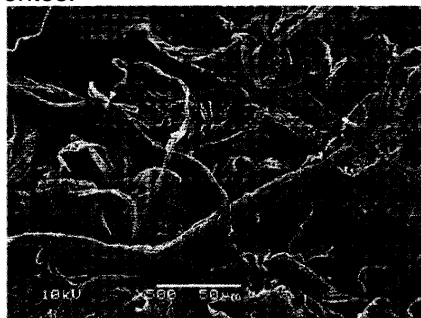
(51) Int. Cl.: C08G 63/08; A61K 9/00; C12P 7/56

(52) CPC: C08G 63/08,A61K 9/00,C12P 7/56

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

(72) Inventor(es): LUÍS ALBERTO DOS SANTOS; CARLOS PEREZ BERGMANN; VÂNIA CALDAS DE SOUSA; LETÍCIA ARAÚJO VASCONCELLOS

(57) Resumo: PROCESSO DE PRODUÇÃO DE POLÍMEROS EM FIBRAS A presente invenção descreve um processo de produção de polímeros 5 em fibras, compreendendo as etapas de (a) dissolver um polímero em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a uma concentração na faixa de 1 e 5%; (b) adicionar a solução de a) em solvente(s) adequados para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados. Adicionalmente, a presente invenção compreende as etapas de coletar as fibras, submetê-las ao congelamento e 10 liofilização para secagem e retirada final de solventes.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

PROCESSO DE PRODUÇÃO DE POLÍMEROS EM FIBRAS

Campo da Invenção

5 A presente invenção descreve um novo processo de produção de polímeros em fibras, especialmente refere-se a um processo de produção de fibras de polímeros de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA) ou seus assemelhados. A presente invenção situa-se no campo da química, engenharia química e de materiais.

Antecedentes da Invenção

15 A tecnologia atual para produção de polímeros em fibras e/ou nanofibras de PLGA, para uso na confecção de suportes para crescimento tecidual (scaffolds), utiliza solventes como tetrahydrofurano (THF) e dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO).

20 O método para obtenção de fibras e/ou nanofibras poliméricas geralmente utiliza um processo conhecido como TIPS (separação de fases induzida termicamente) utilizando-se tipicamente o congelamento das soluções contendo polímero e solvente, que faz com que o polímero se separe do solvente durante o congelamento, concentrando-o. Submetendo à liofilização, o solvente é retirado, restando o polímero em fibras/nanofibras.

25 Também é utilizado o método de obtenção de fibras/nanofibras por *electrospinning*, onde é utilizada uma fonte de alta tensão que estira as fibras pela diferença de potencial entre a solução de polímero e um substrato metálico. A alta tensão faz surgirem cargas na solução de polímero, que é estirada em direção ao alvo. Esse processo é sabidamente lento.

Outros métodos tradicionais de obtenção de fibras de polímeros são a fusão, a fiação seca e a fiação úmida.

30 Na fiação por fusão, que é um processo contínuo, um polímero termoplástico é passado através de uma placa contendo orifícios (fieira, "spinneret"), formando filamentos viscosos que são continuamente enrolados

em carretéis ou bobinas. O tracionamento dos filamentos viscosos produzido pela velocidade do cilindro que faz a estiragem do fio é que determina a sua espessura, sendo esse processo realizado em temperaturas acima da temperatura de transição vítrea do polímero. Por exemplo, no poli(etileno tereftalato), o estiramento é feito acima de 70° C, que é sua temperatura de transição vítrea. Exemplos de fios e fibras obtidas por este método são a poliamida e poli(etileno tereftalato).

Na fiação seca utilizam-se soluções de polímeros em solvente não-aquosos, utilizado para polímeros que não podem ser submetidos ao calor. A solução viscosa de polímeros é passada pelos orifícios da fieira, sendo os filamentos formados pela evaporação do solvente. Os filamentos são então enrolados e estirados da mesma forma que a fiação por fusão. Exemplos de fios e fibras obtidas por este método são a poli(acrilonitrila) e poli(acetato de celulose).

Na fiação úmida utiliza-se para polímeros infusíveis, porém solúveis de alguma forma. Ocorre uma modificação química do polímero, passando a ser solúvel em água, formando soluções viscosas que formam filamentos pela imersão em banhos de composição química adequada, que permitem a reconstituição do polímero original. Os filamentos são então enrolados e estirados da mesma forma que a fiação por fusão. Exemplos de fios e fibras obtidas por este método é a viscose ou rayon (fibras de celulose).

A busca na literatura científica e de patentes apontou alguns documentos relevantes para a presente invenção, os quais serão descritos a seguir.

A publicação dos autores Motta, A.C.; Duek, E.A.R., *Síntese, caracterização e degradação "in vitro" do poli (L-ácido láctico-co ácido glicólico) PLGA* descreve copolímeros de PLGA que foram sintetizados, via polimerização em massa, através da adição, em uma ampola de vidro, do diéster cíclico do L-ácido láctico, e do diéster cíclico do ácido glicólico, na relação 80/20, respectivamente, juntamente com o catalisador Sn(Oct)₂. A mistura foi congelada em N₂ líquido, fazendo-se a seguir vácuo na ampola, a

qual foi selada e imersa em um banho de óleo a 110 °C por 1 semana. Após esse período, o copolímero foi dissolvido em clorofórmio, precipitado em metanol e seco numa estufa a vácuo a 60 °C por 8 h. A presente invenção se difere do processo apresentado nessa publicação por compreender etapas
5 mais simples e com material de baixo custo que possibilitam a utilização do presente processo em escala industrial. Adicionalmente, enquanto a publicação apresenta a um processo de produção de PLGA a presente invenção refere-se a produção de polímeros em fibras incluindo também o PLGA.

A publicação de Sung J. K., et al. (2010) intitulada "*Fabrication and
10 characterization of 3-dimensional PLGA nanofiber/microfiber composite scaffolds*", descreve estruturas feitas a partir de dois tipos de solução de PLGA resultando em microfibras e nanofibras de PLGA aleatoriamente orientadas, através do método de *electrospinning*. A presente invenção se difere do documento citado por utilizar um processo novo que não se confunde com o
15 método de *electrospinning*.

A publicação "Fabrication and characterization of permeable degradable poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) hollow fiber phase inversion membranes for use as nerve tract guidance channels" de Xuejun Wen, et. al. (2006) relata a utilização de PLGA como fibra de membranas de (HFMs), uma técnica de
20 inversão de fase molhada. A presente invenção se difere do documento citado por utilizar um processo novo que não se confunde com o método de inversão de fase molhada.

A presente invenção vem resolver o problema da produção de suportes de crescimento tecidual com grande dimensão na altura, problema
25 principalmente para fibras obtidas por *electrospinning* que produz uma membrana de fibras e o TIPS que produz estruturas porosas com estrutura de fibras e não apenas fibras individuais, sendo adequadas aos mais diversos usos. Principalmente, tais fibras proporcionam a obtenção de estruturas tridimensionais que permitem o cultivo celular em larga escala sem limitar o
30 crescimento celular em altura, a produção de biomateriais em geral (implantes

ortopédicos e odontológicos), a produção medicamentos, sistemas de liberação controlada de drogas e também de curativos e suturas.

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
5 frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

A presente invenção apresenta uma forma simples e rápida para a
10 produção em larga escala de fibras poliméricas de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA) ou seus assemelhados. Que pode ser potencialmente utilizada para outros polímeros bioabsorvíveis ou não e seus assemelhados, além de outros polímeros solúveis em solventes polares ou apolares.

15 É um objeto da presente invenção um processo de produção de polímeros em fibras, compreendendo as etapas de:

- (a) dissolver um polímero em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a uma concentração na faixa de 1 a 5%;
- (b) adicionar a solução de a) solvente(s) adequado(s) para dissolução
20 do grupo dos hidrocarbonetos halogenados.

Em uma realização preferencial, as fibras são adicionalmente coletadas, congeladas e secas, sendo que a secagem pode ser por liofilização ou por aquecimento.

Preferencialmente os polímeros utilizados no presente processo são
25 polímeros de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA), seus assemelhados ou suas misturas e compósitos.

O solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados preferencial é o clorofórmio.

Os solventes adequados para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados preferenciais são os alcoóis e suas combinações, preferivelmente o álcool etílico, álcool isopropílico e metanol, prioritariamente o álcool etílico e metanol.

5 Preferencialmente, o processo em tela é para a produção de polímeros absorvíveis em fibras descontínuas, ou seja, para a produção de polímeros absorvíveis na forma de fibras descontínuas.

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.

10

Breve Descrição da Figura

A figura 1A mostra a microscopia eletrônica de varredura (MEV) de fibras de PLGA produzidas por meio do processo da presente invenção.

15 A figura 2 mostra a microscopia eletrônica de varredura (MEV) das fibras de PLGA gotejadas até cinco vezes em álcool isopropílico.

A figura 3 mostra a microscopia eletrônica de varredura de fibras produzidas pelo processo da presente invenção.

A figura 4 mostra a microscopia eletrônica de varredura de fibras de PLGA gotejadas até cinco vezes em metanol.

20 A figura 5 apresenta a análise de infravermelho realizada nas fibras que foram dissolvidas em clorofórmio e gotejadas em até cinco vezes no solvente metanol.

Descrição Detalhada da Invenção

25 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.

Em suma, no presente processo é feita a dissolução de um polímero de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), 30 poli D-láctico (PLDA) ou seus assemelhados em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados. Em seguida essa solução é adicionada ou

injetada em solvente adequado para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados e que não dissolve o polímero. As fibras poliméricas são coletadas e submetidas ao congelamento. Adicionalmente, uma etapa adicional de secagem pode ser executada, por liofilização para obtenção de fibras
5 separadas, soltas, sem que ocorram adesões e formação de filme ou secagem utilizando aquecimento também pode ser utilizada, podendo ocorrer a ligação entre fibras, por adesão entre as mesmas.

Para fins da presente invenção, o termo "fibra" é um termo geral que designa um corpo com pequena seção transversal e com elevada razão entre o
10 comprimento e o diâmetro (razão de aspecto superior a 100).

É um objeto da presente invenção um processo de produção de polímeros em fibras, compreendendo as etapas de:

- (a) dissolver um polímero em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a um concentração na faixa de 1 a 5%;
- 15 (b) adicionar a solução de a) em solvente(s) adequado(s) para dissolução do grupo dos hidrocarbonetos halogenados.

Em uma realização preferencial, as fibras são adicionalmente coletadas, congeladas e secas, sendo que a secagem pode ser por liofilização ou por aquecimento.

20 Preferencialmente, o polímero é dissolvido em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a um concentração na faixa de 1 e 5%.

Exemplo 1 – Realização preferencial

O processo consiste na preparação de solução contendo o polímero de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido lático) (PLA), poli-L-lático (PLLA),
25 poli D-lático (PLDA), seus assemelhados ou suas misturas com concentrações de 1 a 5%, de preferência de 1 a 2% dissolvido em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados, opcionalmente com auxílio de dispositivo agitador sob rotação de 200 a 1000 RPM, de preferência de 350 a 700 RPM, preferencialmente, ~600 RPM, durante período adequado à total
30 dissolução do polímero no solvente, preferencialmente na faixa de 0 a 5 horas, prioritariamente por 2 horas.

O solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados preferencial é o clorofórmio.

Tal solução é adicionada, preferencialmente de maneira lenta, preferivelmente por gotejamento, em solvente(s) para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados, ou seja, a solução é adicionada em solvente ou
5 mistura de solventes que não são solventes para o polímero. Os solventes para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados preferenciais são os alcoóis e suas combinações, preferivelmente o álcool etílico, álcool isopropílico ou metanol, prioritariamente o álcool etílico ou metanol. A dita solução é adicionada em
10 solvente(s) para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados, preferencialmente, na faixa de 10 a 60 minutos, preferencialmente de 20 a 50 minutos, preferivelmente por 30 minutos. Tal solução é adicionada, por exemplo, gotejadas no(s) solvente(s) para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados (álcool etílico, álcool isopropílico e metanol) até cinco vezes com objetivo de
15 obter uma quantidade e homogeneidade, nas fibras de PLGA. O objetivo do gotejamento de até cinco vezes são por que as fibras ficam mais soltas, com diâmetros menores e mantêm suas propriedades químicas mesmo depois de serem várias vezes dissolvidas e gotejadas, novamente.

A única propriedade modificada detectada é na sua forma física, já que o
20 PLGA é formado por macromoléculas formadas a partir de unidades menores (os monômeros) que são o número de unidades estruturais repetidas, que para o PLGA é $C_2H_4O_3$. Estes monômeros são estirados e/ou abertos formando uma nova forma mais linear e retilínea se desfazendo o seu aspecto original na forma de cadeias aglomeradas. Na figura 5 é apresentada a análise de
25 infravermelho realizada nas fibras que foram dissolvidas em clorofórmio e gotejadas em até cinco vezes no solvente metanol.

~~De preferência, a solução é adicionada, por exemplo, por gotejamento,~~
de 3 a 5 vezes, ou seja de 3 a 5 períodos de tempo dentro da faixa citada. De modo também preferencial, a solução é adicionada sob agitação,
30 opcionalmente com auxílio de dispositivo agitador sob rotação de 200 a 1000 RPM, de preferência de 350 a 700 RPM, preferencialmente ~600 RPM.

Após a adição lenta da solução do polímero de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA), seus assemelhados ou suas misturas dissolvido em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados, o polímero agora está sob a forma de fibras, sendo assim facilmente coletado. Uma vez coletadas o excesso de solvente é 5 opcionalmente removido, por exemplo, com auxílio de peneira. Em seguida, as fibras são submetidas ao congelamento, que faz com que o polímero se separe do solvente durante o congelamento. Essa etapa de congelamento dura preferencialmente de 12 a 48 horas, preferivelmente 24 horas. A etapa de 10 congelamento é conduzida em temperatura na faixa de -50 a -10 °C, preferencialmente -50 °C.

Adicionalmente, o presente processo compreende uma etapa adicional de liofilização para secagem e retirada final de solventes, assim são produzidas 15 fibras (Fig. 1) separadas, soltas, sem que ocorram adesões e formação de filme, o que poderia ocorrer se utilizasse altas temperaturas para secagem.

Com esta secagem das fibras do polímero de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA), seus assemelhados ou suas misturas, obtêm-se um material estável, sem 20 resíduo de solvente(s).

Uma das vantagens que o processo proporciona é a produção de fibras 25 soltas ou aglomeradas, o que permite a produção de material tridimensional com resistência mecânica, o que só pode ser obtido por fibras obtidas em processo convencional de fiação após uma etapa de tecelagem. O material obtido é um não tecido, passível de ser obtido em diversas formas, como 30 membranas, blocos, discos, etc., de utilização imediata para crescimento de células ou tecidos, como barreiras implantáveis, curativos ou como material para liberação controlada de drogas ou ainda qualquer uso a que tais fibras forem necessárias.

De modo não limitante, a utilização das fibras produzidas é para 35 construção de *scaffolds*, estruturas tridimensionais para crescimento celular e de tecidos. Modificações superficiais, que permitam mudanças na característica

hidrofóbica do polímero deverão auxiliar numa melhor adequação do polímero ao crescimento de células e tecidos. Além disso, o material produzido tem potencial para utilização em liberação controlada de fármacos (adição de fármacos ao polímero antes da formação de fibras), barreiras teciduais absorvíveis, curativos absorvíveis e material de reforço absorvível em implantes compósitos absorvíveis.

Para obtenção das fibras foi preparado uma solução contendo PLGA com concentrações de 1 a 5%, dissolvido em clorofórmio em agitador magnético por 2 horas (600 RPM).

A solução foi gotejada até cinco vezes em reagentes diferentes álcool etílico e metanol sob agitação (~600 RPM), por 30 minutos. Depois de retiradas as fibras utilizando uma pinça e/ou uma peneira para escorrer o solvente, elas foram colocadas em frascos de vidro e no congelador durante 24 horas. Posteriormente efetuada a liofilização. Os resultados são mostrados na figura 2 (A) para o álcool etílico e 2 figura (B) para o metanol.

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

Reivindicações**PROCESSO DE PRODUÇÃO DE POLÍMEROS EM FIBRAS**

1. Processo de produção de polímeros em fibras, **caracterizado por**
5 compreender as etapas de:
 - (a) dissolver um polímero em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a um concentração na faixa de 1 a 5%;
 - (b) adicionar a solução de a) em solvente(s) adequado(s) para dissolução do grupo dos hidrocarbonetos halogenados.
- 10 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** adicionalmente compreender as etapas de coleta e/ou congelamento das fibras.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** ainda compreender a etapa de secagem das fibras.
- 15 4. Processo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pela** etapa de secagem das fibras ser por liofilização ou por aquecimento.
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelos** polímeros serem polímeros de poli (ácido co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA), poli-L-láctico (PLLA), poli D-láctico (PLDA), seus assemelhados ou
20 suas misturas.
6. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados ser o clorofórmio.
7. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo(s)** solvente(s) para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados serem alcoóis
25 e/ou suas combinações.
8. Processo de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo(s)** alcoóis serem o álcool etílico, álcool isopropílico ou metanol.
9. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** dissolução da fibra na etapa (a) ser a uma concentração na faixa de 1 e 2%.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** solução de (a) ser adicionada lentamente em solvente(s) para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados.
- 5 11. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 10, **caracterizado pela** etapa de adição durar de 10 a 60 minutos.
12. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 10, **caracterizado pela** etapa de adição ser repetida até 5 vezes.
13. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelas** etapas (a) e (b) serem ambas ou independentemente conduzidas sob agitação.
- 10 14. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 10, **caracterizado pela** etapa de adição ser sob agitação na faixa de 200 a 1000 RPM.
- 15 15. Processo de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pela** etapa de congelamento durar de 12 a 48 horas.
16. Processo de acordo com a reivindicação 2 ou 15, **caracterizado pela** etapa de congelamento ser conduzida em temperatura na faixa de -50°C a -10°C .
17. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** produzir polímeros absorvíveis em fibras descontínuas.

Figuras

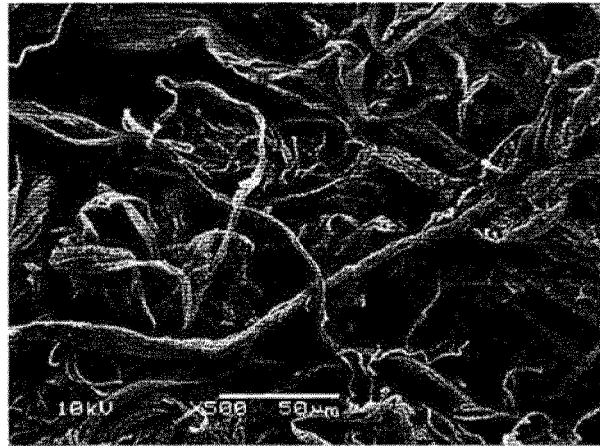


Figura 1

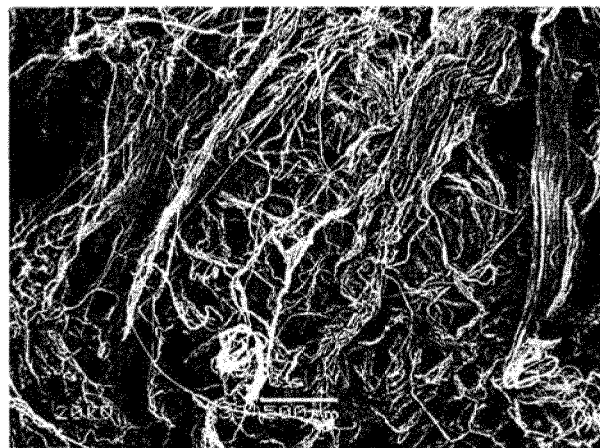


Figura 2

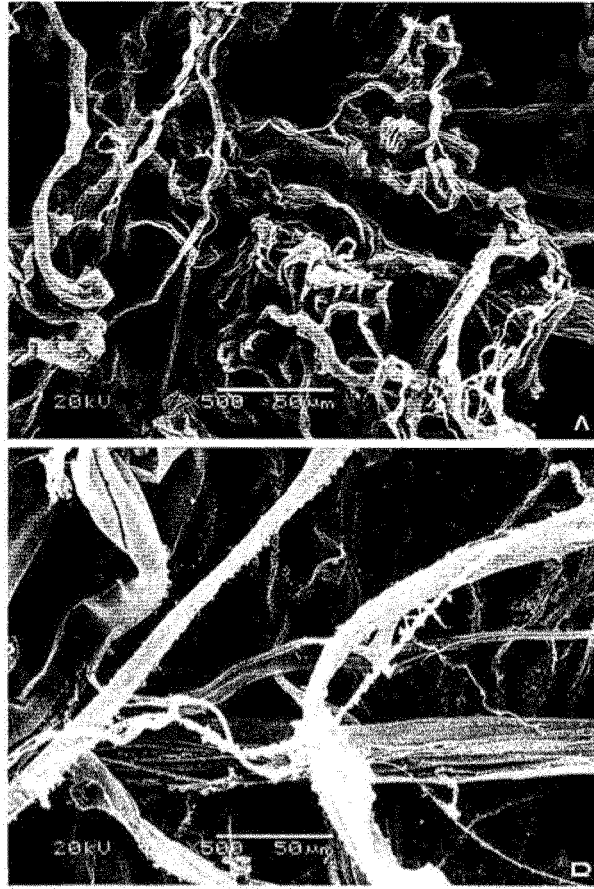


Figura 3



Figura 4

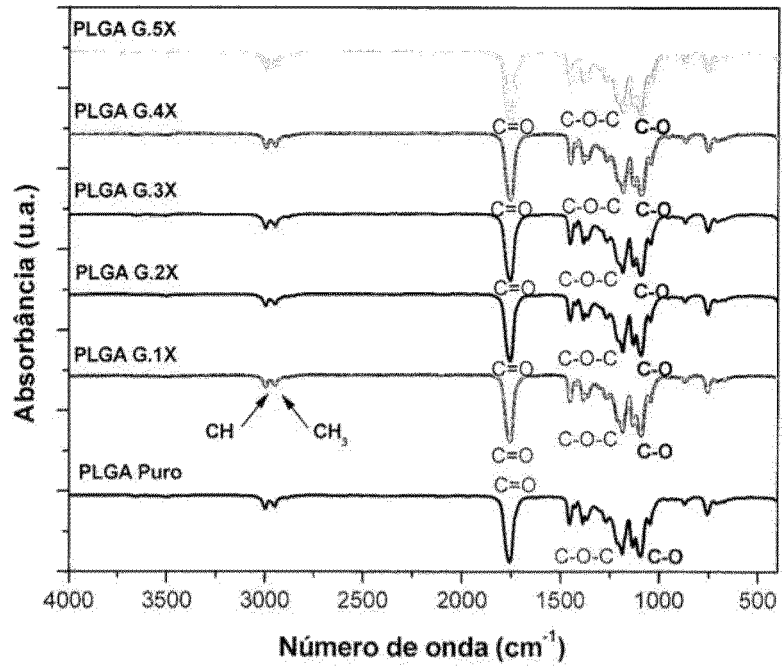


Figura 5

Resumo**PROCESSO DE PRODUÇÃO DE POLÍMEROS EM FIBRAS**

5 A presente invenção descreve um processo de produção de polímeros em fibras, compreendendo as etapas de (a) dissolver um polímero em solvente do grupo dos hidrocarbonetos halogenados a uma concentração na faixa de 1 e 5%; (b) adicionar a solução de a) em solvente(s) adequados para o grupo dos hidrocarbonetos halogenados. Adicionalmente, a presente invenção compreende as etapas de coletar as fibras, submetê-las ao congelamento e
10 liofilização para secagem e retirada final de solventes.