



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 1105296-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 1105296-1

**(22) Data do Depósito:** 22/12/2011

**(43) Data da Publicação Nacional:** 19/11/2013

**(51) Classificação Internacional:** A61L 27/18; A61L 27/56; A61F 2/28; A61K 31/74; C08G 18/10.

**(52) Classificação CPC:** A61L 27/18; A61L 27/56; A61L 2430/02; A61L 2300/604; A61F 2/2846; A61K 31/74; C08G 18/10.

**(54) Título:** POLIURETANO A BASE DE AÇAÍ E USO PARA BIOFABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

**(73) Titular:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. CGC/CPF: 46068425000133. Endereço: CIDADE UNIVERSITÁRIA "ZEFERINO VAZ", DISTRITO DE BARÃO GERALDO, CAMPINAS, SP, BRASIL(BR), 13083-970; UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ. CGC/CPF: 34621748000123. Endereço: Av. Augusto Corrêa, 1 Cidade Universitária Prof. São José da Silveira Netto, Guamá, Belém, PA, BRASIL(BR), 66075110

**(72) Inventor:** RUBENS MACIEL FILHO; LAÍS PELLIZZER GABRIEL; CARMEN GILDA BARROSO TAVARES DIAS; DAGOBERTO JOSÉ DOS SANTOS; ANDRE LUIZ JARDINI MUNHOZ; CECILIA AMÉLIA DE CARVALHO ZAVAGLIA.

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 22/12/2011, observadas as condições legais

**Expedida em:** 24/11/2020

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

## **POLIURETANO A BASE DE AÇAÍ E USO PARA BIOFABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS**

### **Campo da invenção**

5 O presente pedido de patente de invenção refere-se a espumas rígidas de poliuretano poroso e uso da mesma como biomaterial de suporte para crescimento celular (scaffold). A invenção também refere-se ao processo de produção das espumas rígidas de poliuretano citadas.

10 Mais especificamente, a espuma rígida de poliuretano poroso é produzida pela reação entre um poli-isocianato alifático e um poliol de base natural e renovável, o açaí, resultando em um produto apropriado para biomateriais. Uma das grandes vantagens da invenção é que o poliol do açaí possui numerosos tipos de fitoquímicos como antocianinas e flavonóides, atualmente considerados como "alimentos funcionais" com potencial para  
15 atividades anti-inflamatórias, anti-oxidantes e anti-trombogênicas. Como o poliol é de base natural e renovável o poliuretano proposto possui grande aplicabilidade em biofabricação.

### **Fundamentos da invenção**

20 Poliuretanos empregados como biomateriais estão sendo aplicados na engenharia tecidual como implantes de próteses, implantes mamários, reparador de perdas ósseas e cartilagem, bem como em outras áreas tais como aplicações ortodônticas e cardiovasculares, na forma de cateteres, recobrimentos de marcapassos e stents. Geralmente os poliuretanos são produzidos a partir de mamona, politetrametileno glicol (PTMG), polietileno  
25 glicol (PEG) e policaprolactona diol (PCL). Para que o poliuretano seja apropriado para uso biomédico ele deve conter poros, semelhantes ao do osso humano.

A patente US2010/0197878 propõe um poliuretano a base de óleos naturais. Ela apresenta como desvantagem a etapa de esterificação para  
30 a extração dos óleos, o que não é necessário na presente invenção, já que o poliol é obtido da semente do açaí sem a etapa de esterificação.

A Patente PI9910968-9 descreve a síntese de um poliuretano a partir de L-Lactídeo e e-Caprolactona, sendo necessário realizar uma etapa para retirar o excesso de butanodiol da reação. Nesta invenção, não ocorre excesso de reagentes no polímero final.

5 A Patente PI0704077-6 descreve espumas rígidas de célula fechada, produzidas pela presença de catalisador e agentes do sopro, na presente invenção são necessárias células abertas para serem utilizadas como biomaterial e a semente do açaí é um catalisador natural.

10 A Patente PI0704126-8 sugere um curativo de espuma de poliuretano com taxa de umidificação melhorada, para uso externo. A presente invenção sugere um biomaterial para ser utilizado no interior do corpo humano, com o intuito de reparar um tecido humano.

15 Existem espumas de poliuretano com fibras de coco e sisal, por exemplo, porém a finalidade não é biomédica como no caso da presente invenção, e são aplicadas para reforço estrutural. O açaí contém nanofibras contendo celulose, que são ideais para biomateriais.

20 Diante do exposto, seria útil se o estado da técnica dispusesse de um produto de poliuretano de base natural e renovável, de forma a não conter diluentes, resultando em não toxicidade ao organismo humano, e sem a necessidade de adição de catalisadores no processo de fabricação.

25 A presente invenção resolve este problema, pois se trata da reação entre isocianato (di ou polifuncional) e o poliálcool poliéter com dois ou mais grupos reativos. Além disso, o polímero presente contém segmentos rígidos e flexíveis que se misturam devido a reação que ocorre entre o isocianato e o açaí, e apresentam, portanto um bloco rígido de ligações uretana e um bloco flexível de ligações éter. Esses blocos são imiscíveis, caracterizando assim uma morfologia no qual o material apresenta domínios separados de fase rígida e de fase flexível. A Figura 1 apresenta uma reação de formação de poliuretano.

30 **Breve descrição das figuras**

O invento passará a ser descrito a seguir com referência aos desenhos apensos, nos quais:

5 A Figura 1 apresenta um esquema da reação de formação do poliuretano (3), a partir das moléculas da molécula de biureto de hexametileno de diisocianato (1) e do polioliol do açaí (2).

A Figura 2 apresenta um esquema do Reator em batelada de síntese do poliuretano.

### **Breve descrição da invenção**

10 A presente invenção foi desenvolvida com o objetivo de se obter uma espuma rígida de poliuretano poroso para uso como biomaterial de suporte para crescimento celular. É possível com essa invenção obter o pré-polímero ou o polímero ainda moldável.

15 Conseqüentemente, a presente invenção se refere, em um primeiro aspecto, a uma espuma rígida a base de poliuretano compreendendo ao menos:

- a) Biureto de hexametileno de diisocianato (HDB); e
- b) um Polioliol de base natural e renovável.

20 Sendo assim, a invenção substitui o petróleo pelo polioliol de açaí que é de base natural e renovável, e que apresenta como vantagem a não necessidade de extração do óleo deste, pois a semente de açaí já é oleaginosa. O polioliol utilizado contém um catalisador natural e apresenta propriedades curativas, antioxidantes, e anti-trombogênicas favoráveis ao organismo humano. Além disso, apresenta a substituição de isocianatos tóxicos por isocianato alifático que não utiliza diluentes, sendo portanto, não  
25 tóxico ao ser humano.

### **Descrição detalhada da invenção**

30 Embora a presente invenção possa ser suscetível a diferentes modalidades, é mostrada nos desenhos e na seguinte discussão detalhada, uma modalidade preferida com o entendimento de que a presente modalidade deve ser considerada uma exemplificação dos princípios da invenção e não pretende limitar a presente invenção ao que foi ilustrado e descrito aqui.

A presente invenção se refere a uma espuma rígida de poliuretano poroso, seu processo de produção, bem como seu uso como biomaterial de suporte para crescimento celular. Especificamente, a espuma proposta na presente invenção compreende substâncias naturais, provenientes de fontes renováveis, a base de açai. As espumas propostas permitem tamanho de células de 0,400  $\mu\text{m}$  para a amostra retirada a 105 °C e de 0,250  $\mu\text{m}$  para a amostra retirada a 76 °C e porosidade de 55 % para a amostra retirada a 105 °C e de 66 % para a amostra retirada a 105 °C,

É um objeto da presente invenção proporcionar uma espuma rígida a base de poliuretano poroso compreendendo:

- a) Biureto de hexametileno de diisocianato (HDB); e
- b) um Polioliol de base natural e renovável, o açai.

O que torna a espuma a base de poliuretano poroso da presente invenção obtida - a partir dos compostos acima - específica para utilização como biomaterial são os componentes utilizados, especialmente o polioliol com suas propriedades e suas respectivas concentrações. Por exemplo, optou-se por utilizar o biureto de hexametileno de diisocianato (HDB), um poliisocianato alifático, com 100% de sólidos, 9.000 mPa.s de viscosidade, 22% de NCO e monômero livre abaixo dos 0,3%. O HDB com suas pontes de hidrogênio é mais polar que os outros isocianatos derivados de HDI o que permite uma boa compatibilidade com várias resinas e uma boa adesão a vários substratos.

O polioliol do açai utilizado apresentou-se como um sólido granular de 200 mesh. Dentre os componentes químicos que podem estar presentes no polioliol estão: antocianinas, como cianidina-3-glicosídeo, cianidina-3-rutinosídeo e derivados de cianidina e peonidina, proantocianidinas, compostos polifenólicos como os flavonóides homoorientina, orientina, isovitexina e taxifolina desoxi-hexose, catequinas, açúcares redutores, taninos catequínicos, esteróides e triterpenóides, estigmasterol, sitosterol,  $\beta$ -sacharostenona, campesterol, estigmastenona e estigmastano-3,6-diona, ácidos graxos e derivados como ácido dodecanóico (ácido láurico), ácido tetradecanóico (ácido mirístico), ácido pentadecanóico, ácido hexadecanóico (ácido palmítico), ácido

octadecanóico (ácido esteárico), ácido decanóico (ácido cáprico), o aldeído n-nonanal e o n-hexadecanoato de metila.

Para obtenção de sistemas uretânicos foram utilizados polióis do caroço do açaí com catalisador natural extraído do próprio caroço. A uretanização ocorreu em uma unidade experimental de polimerização em 5 batelada constituída por um reator de polimerização (autoclave), um sistema de suprimento de nitrogênio (cilindros), um sistema de vácuo (bomba de vácuo) e um sistema de suprimento de água para refrigeração, conforme a Figura 2.

Na unidade de polimerização estão disponíveis, um reator de 10 polimerização com conjunto motor/redutor com variador de freqüência no motor de tal forma a permitir controlar a rotação do sistema de agitação, sistema de aquecimento controlado com manta termo-elétrica, sistema de condensação de vapores de purga do reator, válvula de segurança de pressão alta (PSV), bomba de vácuo, sistema de suprimento de nitrogênio (N<sub>2</sub>), válvula de controle 15 de pressão de N<sub>2</sub> e sistema de suprimento de água para refrigeração do sistema de selagem do eixo do reator e condensador.

#### Verificações iniciais da unidade de polimerização

- a) A válvula de segurança de pressão alta (PSV) foi retirada do posto, limpa, calibrada, checado a vedação e reinstalada no posto de operação;
- 20 b) O reator foi aberto e realizado limpeza no costado e sistema de agitação. O reator e sistema de agitação foram secados após limpeza;
- c) A junta de vedação do tampo do reator foi substituída;
- d) Foram verificadas se as linhas de alívio de pressão do reator estavam desobstruídas;
- 25 e) O sistema de refrigeração do selo do eixo do sistema de agitação foi testado ainda com o reator aberto, pois se ocorresse a entrada de água no reator com o lote em andamento, perderíamos o lote e haveria um incremento de pressão no reator devido a reação da água com o isocianato levando a liberação de CO<sub>2</sub>;
- 30 f) A válvula de esgotamento do reator foi desmontada, limpa e o sistema de vedação ajustado. A junta de vedação entre a válvula e a flange de

fundo do reator foi substituída para garantir a vedação do sistema e a válvula recolocada no posto;

g) O reator foi fechado;

#### Testes de vedação e inertização do sistema

5 a) Verificada a disponibilidade de  $N_2$  no cilindro previamente instalado próximo a unidade de polimerização;

b) No cilindro de  $N_2$  foi instalado uma válvula redutora e controladora de pressão;

c) A válvula de entrada de  $N_2$  no reator foi fechada;

10 d) Um flexível foi utilizado para conectar a válvula redutora e controladora de pressão a válvula de entrada de  $N_2$  do reator;

e) A válvula do cilindro de  $N_2$  foi parcialmente aberta e a pressão do  $N_2$  disponível para a purga regulada em  $2 \text{ kgf/cm}^2$ ;

f) As válvulas de carregamento do reator foram fechadas;

15 g) As válvulas de purga de gases do reator foram abertas;

h) A válvula de entrada de  $N_2$  no reator foi parcialmente aberta de tal forma a permitir uma pequena purga de  $N_2$  em contínuo por aproximadamente 5 minutos;

20 i) As válvulas de purga de gases do reator foram fechadas e a pressão do reator elevada para  $2 \text{ kgf/cm}^2$ ;

j) Foram realizados testes de vedação das juntas, conexões e sistemas de selagem com auxílio de detergente diluído em água. Com o teste a presença de bolhas em juntas, conexões e sistemas de selagem indicariam vazamento de  $N_2$  que precisariam ser reparados antes da partida da unidade;

25 Após ter constatado que não havia vazamentos de  $N_2$  no sistema, a entrada de  $N_2$  no reator foi fechada e o reator despressurizado. O processo de pressurização do reator com  $2 \text{ kgf/cm}^2$  de  $N_2$  e sua despressurização em seguida, foi realizado por mais duas vezes garantindo a inertização do sistema.

30 A presente invenção estende-se à elaboração de espumas rígidas a base de poliuretano poroso e que são adequadas para serem utilizadas como biomateriais. Tal adequação requer que o material apresente as seguintes

características:

- Porosidade entre 54 a 97%;- temperatura de degradação acima de 100 °C, apropriada para esterilização do material; e
- Tamanho de celular compreendido entre 150  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ .

5 Processo de obtenção da espuma rígida a base de poliuretano

- a) Carregar o reator com o dobro de isocianato em relação ao polioli com o agitador parado, o reator limpo, seco, inertizado e despressurizado
- b) Abrir água de refrigeração para o sistema de selagem do eixo do reator e ligar o sistema de agitação. A velocidade de agitação foi regulada para 100 rpm;
- 10 c) Com o sistema de agitação ligado, carregar o polioli de açai e fechar o reator;
- d) Realizadas três purgas de 2kgf/cm<sup>2</sup> de nitrogênio no reator para sua inertização;
- 15 e) Elevar para 4 kgf/cm<sup>2</sup> a pressão do reator mantendo o reator inertizado,
- f) Aquecer o reator com o uso da manta termo elétrica instalada no costado do reator. A temperatura inicial estava em 26 °C e em 17 minutos atingiu 75°C;
- 20 g) Após 30 minutos do início do aquecimento e temperatura da massa em 75 °C, reduzir a pressão do reator para 2 kgf/cm<sup>2</sup> e retirar o pré-polímero pela válvula de fundo reator. O pré-polímero após resfriado com gelo, foi mantido em um congelador.
- h) Pressurizar o reator novamente a 4 kgf/cm<sup>2</sup> e retomar o
- 25 processo de aquecimento. A temperatura inicial estava em 76 °C e em 23 minutos atingiu 100°C;
- i) Após temperatura ter atingido os 105°C, reduzir a pressão do reator para 2 kgf/cm<sup>2</sup> e descarregá-lo pela válvula de fundo. Nesta etapa, pode ser obtido o pré-polímero ou o polímero. O pré-polímero é retirado pela
- 30 válvula de fundo do reator, resfriado com gelo, e mantido em um congelador. O

polímero já na forma de sólido, porém ainda moldável, é retirado já esterilizado do reator, e a etapa de resfriamento é, portanto, descartada.

### Caracterização

5 A caracterização estrutural do pré-polímero foi realizada por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Próton ( $^1\text{H}$  RMN) em Espectrômetro de RMN Bruker 250 MHz. As amostras foram dissolvidas em tetrahydrofurano (THF) deuterado e filtradas. Foram detectados grupos metil.

10 As bandas químicas características do material foram avaliadas em um Espectrofotômetro Thermo Scientific Nicolet IR100, com o auxílio do uso de discos de KBr. O espectro foi resultado de 16 varreduras de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 1  $\text{cm}^{-1}$ . A principal diferença observada entre o pré-polímero e o polímero foi a banda característica do isocianato, presente no pré-polímero e ausente no polímero, confirmando que todo este foi consumido durante a reação.

15 A análise de avaliação das células do material foi feita em um Microtomógrafo de Raios-X modelo Skyscan 1074. Amostras de 1 x 1 x 0,5 cm foram preparadas e submetidas a 960 ms de exposição a 40 KV e 1000 mA, com passo angular de varredura de 0,9° e reconstrução de 360°. A principal diferença encontrada foi que o tamanho dos poros é função da temperatura e  
20 pressão de cura.

A avaliação da resistência a compressão foi realizada de acordo com a ABNT D695-10 em uma prensa universal de ensaios sob a velocidade de carregamento constante. O equipamento utilizado foi Tinius Olsen modelo H5K-S, com carga de 500 N. Esta análise demonstrou que o polímero está  
25 dentro da faixa de resistência a compressão atribuída a biomateriais.

A avaliação da estabilidade térmica do material foi feita em um equipamento Shimadzu TGA-50, a partir da temperatura ambiente até 600 °C, em atmosfera inerte de Nitrogênio, com fluxo de 50 mL/min e taxa de aquecimento de 10 °C/min. A principal característica observada foi que a  
30 degradação do material começa em 233 °C.

### **REIVINDICAÇÕES**

1. Espuma rígida a base de poliuretano poroso **caracterizado pelo** fato da composição polimérica compreender biureto de hexametileno de diisocianato (HDB), um poliisocianato alifático com cerca de 100% de sólidos; cerca de 5 9.000 mPa.s de viscosidade; cerca de 22% de NCO; e monômero livre abaixo dos 0,3%; e polióis do caroço do açaí como fonte de polioliol de base natural e renovável.
2. Espuma rígida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que apresenta porosidade compreendida numa faixa de 54 a 97%.
- 10 3. Espuma rígida, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** compreender porosidade de 66%.
4. Espuma rígida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que apresenta tamanho celular compreendido numa faixa de 150 µm a 400 µm.
5. Espuma rígida, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** 15 compreender tamanho celular de 0,250 µm.
6. Espuma rígida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** a referida espuma ser um biomaterial.
7. Uso da espuma rígida, conforme definido por qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de ser como um biomaterial 20 para suporte de crescimento celular.
8. Uso da espuma rígida, conforme definido qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** de o crescimento celular ser por scaffold.
9. Processo de obtenção da espuma rígida a base de poliuretano caracterizado por ser conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 25 e compreender as seguintes etapas:
- a) Carregar o dobro de isocianato em relação ao polioliol com o agitador parado, o reator limpo, seco, inertizado e despressurizado;
- b) Abrir água de refrigeração para o sistema de selagem do eixo do reator e ligar o sistema de agitação com ajuste da velocidade de agitação 100 rpm;
- 30 c) Carregar o polioliol de açaí e fechar o reator;
- d) Realizar três purgas com 2kf/cm<sup>2</sup> de nitrogênio no reator;

- e) Elevar para 4 kgf/cm<sup>2</sup> a pressão do reator mantendo o reator inertizado,
  - f) Aquecer o reator com o uso da manta termo elétrica instalada no costado do reator até 75°C;
  - g) Reduzir a pressão do reator para 2 kgf/cm<sup>2</sup> e retirar o pré-polímero pela
- 5 válvula de fundo reator.
- h) Pressurizar o reator novamente a 4 kgf/cm<sup>2</sup> e retomar o processo de aquecimento até 100°C;
  - i) Reduzir a pressão do reator para 2 kgf/cm<sup>2</sup> e descarregá-lo pela válvula de fundo.

