

“PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES  
POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO  
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS”.

O presente invento se refere aos processos de síntese de uma  
5 nova classe de materiais, e dos materiais propriamente ditos, que consistem  
em poliésteres polinitrosados, formados a partir da reação de poliesterificação  
de um glicol com um ácido dicarboxílico que contenha em sua estrutura grupos  
tióis (-SH), obtendo-se um poliéster polisulfidrilado, seguida da reação de S-  
nitrosação dos grupos tióis deste poliéster, que são então convertidos em  
10 grupos S-nitrosotióis (-SNO), doadores de NO. Estes materiais podem atuar  
como doadores de NO por via térmica ou fotoquímica e apresentam grande  
potencial de uso em aplicações biomédicas.

A molécula de óxido nítrico (NO) produzida endogenamente pela  
enzima óxido nítrico sintetase (NOS) em mamíferos, desempenha funções  
15 importantes em uma variedade de processos fisiológicos e patofisiológicos.  
Entre essas funções, destacam-se o controle da pressão arterial através da  
relaxação da musculatura lisa, a citotoxicidade mediada por macrófagos contra  
uma variedade de patologias, a modulação da neurotransmissão, a adesão de  
plaquetas e a agregação de neutrófilos. O NO está envolvido também em uma  
20 série de condições patológicas como o câncer, a diabetes, a aterosclerose e as  
doenças neurodegenerativas.

As ações do NO no sistema imunológico incluem também a  
defesa contra agentes patogênicos intracelulares, entre eles *Trypanosoma*,  
*Shistosoma* e *Plasmodium*. Sabe-se também que o NO possui um papel  
25 mediador essencial na eliminação intracelular da *Leishmania* pelos

macrófagos. Alguns trabalhos recentes descrevem resultados muito promissores no tratamento de Leishmaniose cutânea por géis doadores de NO. Como se sabe, a Leishmaniose é classificada pela Organização Mundial da Saúde, como uma das Doenças Negligenciadas da atualidade com áreas endêmicas em países tropicais. Portanto, o desenvolvimento de materiais poliméricos atóxicos doadores de NO, que possibilitem a aplicação sobre a pele, é de grande interesse da indústria farmacêutica em geral.

Dentro dessa perspectiva, um dos interesses de aplicação mais recentes, é a preparação de materiais poliméricos que contenham doadores de NO incorporados, ou ligados quimicamente à estrutura do polímero. Materiais deste tipo, podem ser utilizados em aplicações médicas e farmacêuticas, que incluem o recobrimento de dispositivos usados em procedimentos de angioplastia e a liberação localizada de NO para o tratamento de lesões cutâneas, em especial as resultantes de infeções por *Leishmania donovani* (leishmaniose cutânea). A obtenção de formulações termicamente estáveis e capazes de liberar o NO apenas fotoquimicamente, apresenta um interesse adicional e bastante recente nos tratamentos denominados de fotoquimioterapia, ou terapia fotodinâmica. Nestes tratamentos, o NO pode ser liberado em tecidos específicos pela irradiação com luz visível, exercendo nos mesmos, uma ação citotóxica ou tumoricida.

Considera-se que nos mamíferos, o NO seja transportado por aminoácidos que contem o grupo sulfidril (-SH). Este grupo funcional, denominado tiól, pode ser nitrosado produzindo o grupo S-nitrosotiól (-SNO), que por sua vez pode liberar o NO livre através da quebra homolítica da ligação S-NO. Vários nitrosotióis orgânicos do tipo RSNO, onde R representa a

molécula onde o grupo SNO está ligado, já foram encontrados endogenamente em humanos, como a S-nitrosocisteína, a S-nitrosoglutationa e a S-nitrosoalbumina, indicando que outros RSNOs sintéticos têm grandes chances atuarem como fontes exógenas de NO com baixa toxicidade. Como os nitrosotióis possuem praticamente todas as funções bioquímicas do NO livre, há atualmente um grande interesse de pesquisa no desenvolvimento de dispositivos que utilizem estas substâncias para a liberação controlada e localizada de NO em aplicações biomédicas. Desta forma, a preparação de formulações contendo nitrosotióis é de grande interesse farmacológico, uma vez que as mesmas podem ser utilizadas para se obter os efeitos bioquímicos ou farmacológicos do NO. Além disso, a irradiação de compostos que contenham o grupo S-NO acelera a liberação de NO através da quebra homolítica da ligação S-N.

Nesse contexto, verificou-se que é possível a preparação de poliésteres que contenham moléculas de NO ligadas covalentemente à cadeia polimérica, através de duas etapas de reação que envolvem a síntese de um poliéster polisulfidrilado a partir da poliesterificação do etilenoglicol ou de poli(etileno glicóis) (PEGs) ou poli(óxidos de etileno) (PEOs) com ácidos dicarboxílicos e a sua subsequente S-nitrosação gerando poliésteres polinitrosados.

Os PEGs e PEOs são polímeros sintéticos constituídos por unidades de óxido de etileno com grupos hidroxilas nas extremidades. Esses polímeros vão desde líquidos viscosos até sólidos à temperatura ambiente, dependendo da massa molar. Os PEGs e PEOs são solúveis em água, atóxicos, não voláteis e disponíveis comercialmente em uma ampla faixa de

massas molares. Os PEGs já são usados em alimentos, pomadas, cremes cosméticos e loções. Soluções de PEGs estão sendo usadas como carregadoras de drogas e princípios ativos em injeções intramusculares e como veículos de drogas em supositórios.

5 Os poliésteres deste invento se mostraram capazes de liberar NO térmica ou fotoquimicamente, apresentando, dessa forma, um grande potencial em aplicações farmacológicas, pois possibilitam a liberação de NO a partir desses polímero. em tecidos específicos, como a pele, onde ele pode exercer uma ação terapêutica.

10 Alguns dos S-nitrosotióis são comercializados em sua forma sólida, como por exemplo, a S-nitrosoglutationa (GSNO) e a S-nitroso acetilpenicilamina (SNAP), porém neste caso não foi encontrado nenhum polímero doador de NO oferecido como produto comercial.

Os métodos de síntese de S-nitrosotióis em meio aquoso existentes até o momento são vários, a seguir descritos:

O primeiro é a reação do tiól com nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio ácido (HCl) em banho de gelo. O S-nitrosotiól formado é precipitado através da adição de um solvente com polaridade mais baixa que a da água, como por exemplo, a acetona ou éter. Para evitar a adição de um outro solvente visando a precipitação do S-nitrosotiól, pode-se ajustar o pH da solução a 7,4 através da adição de base (NaOH) e solução tampão salina.

Os outros estão descritos nas patentes nº US 5,93,876, US 6,471,347 e US 6,124,255 que descrevem os seguintes métodos de S-nitrosação de tióis: (a) A S-nitrosação através da exposição de um polipeptídeo sulfidrilado a um doador de NO, sobre condições onde seja permitida a

liberação ou transferência do NO do doador para o polipeptídeo; (b) O Borbulhamento de uma fonte gasosa de NO através de uma solução do polipeptídeo, durante o tempo necessário para a formação do S-nitrosotíol; (c) A Exposição de tíóis a células endoteliais aórticas bovinas, estimuladas a secretar EDRF por exposição a forças de cisalhamento; (d) A Exposição dos tíóis à óxido nítrico sintetase, juntamente com um substrato e um cofator; e (e) A Acidificação de soluções alcalinas de tíóis e espécies contendo nitrito pela adição de ácido.

Também existem dezenas de patentes norte-americanas sobre doadores de NO, muitas das quais utilizam polímeros como matriz de suporte para os doadores. Entre estas matrizes há patentes que incluem poliésteres como um dos componentes, como por exemplo, as patentes norte-americanas US 6,379,691, US 6,270,779, US 6,110,453, US 5,910,316, US 5,718,892, e US 5,650,447. Porém, não foi encontrada nenhuma patente na qual o poliéster usado seja um poliéster polisulfidrilado ou polinitrosado com grupos SH ou grupos S-NO ligados covalentemente à cadeia dos polímeros como é o caso dos objetos da presente patente.

Poliésteres sintetizados a partir da reação de poliesterificação de um glicol com um ácido dicarboxílico já foram, também, descritos na literatura. Entretanto, esses poliésteres sintetizados não possuem grupos funcionais R-SH que podem ser S-nitrosados, nem grupos R-SNO, e portanto não atuam como doadores de NO.

A seguir faz-se referências às Figuras que acompanham este relatório descritivo, para melhor ilustração e entendimento do mesmo:

A Figura 1 mostra a unidade de repetição do PEG ou do PEO.

A Figura 2 mostra a primeira etapa da síntese dos materiais em questão, mostrando a reação de síntese do poliéster polisulfidrilado.

A Figura 3 mostra a equação química que representa a reação de S-nitrosação de cada uma das sulfidrilas presentes no poliéster polisulfidrilado.

5 A Figura 4 mostra a segunda etapa da síntese do material em questão, mostrando a reação de S-nitrosação do poliéster polisulfidrilado.

A Figura 5 mostra uma ilustração de um exemplo de montagem do sistema de síntese do poliéster polisulfidrilado em escala de laboratório onde: (A) representa o balão de fundo redondo que é o frasco de reação; (B) é  
10 uma chapa de aquecimento elétrico com agitador magnético; (C) é um banho de glicerina; (D) é um condensador de refluxo; (E) é um cilindro de nitrogênio gasoso; (F) são as válvulas reguladoras de pressão do cilindro.

A Figura 6 mostra um exemplo de espectros de infravermelho da mistura de PEG-300 com ácido mercaptosuccínico, (A) antes de reagirem; (B)  
15 após refluxo de 22 horas a 120 °C em meio ácido.

A Figura 7 mostra um exemplo de espectros de absorção do poliéster polinitrosado mostrando as bandas de absorção características dos grupos S-NO nas regiões do: (A) UV, (B) visível.

A Figura 8 mostra o esquema da reação onde a ligação RS-NO  
20 sofre quebra homolítica termicamente e fotoquimicamente liberando o NO e formando o radical RS o qual dimeriza formando uma ponte de enxofre.

A Figura 9 mostra uma curva cinética de absorbância versus tempo, monitorada em 545 nm no escuro a 37 °C, correspondente à decomposição do poliéster polinitrosado com liberação de NO.

O processo de obtenção de poliésteres polinitrosados como doadores poliméricos de óxido nítrico para aplicações biomédicas, objeto da presente patente, se refere aos processos ou métodos de síntese de uma nova classe de materiais, e dos materiais propriamente ditos, que consistem em

5 poliésteres polinitrosados, formados a partir da reação de poliesterificação de um glicol com um ácido dicarboxílico que contenha em sua estrutura grupos

tióis (-SH), obtendo-se um poliéster polisulfidrilado, seguida da reação de S-nitrosação dos grupos tióis deste poliéster, que são então convertidos em grupos S-nitrosotióis (-SNO), doadores de NO.

10 A reação de poliesterificação do poli(etileno glicol) (PEG), com o ácido mercaptosuccínico, em meio ácido, está representada como exemplo na Figura 2. Os poliésteres polisulfidrilados obtidos na primeira etapa da síntese possuem a unidade de repetição representada na Figura 2.

Na segunda etapa da síntese, o poliéster polisulfidrilado no

15 estado líquido é S-nitrosado, através do borbulhamento de uma mistura nitrosante de NO e O<sub>2</sub>, originando grupos -SNO, doadores de NO. O borbulhamento da mistura gasosa nitrosante de NO e O<sub>2</sub> é realizado por processo já conhecido. A reação de S-nitrosação de cada uma das sulfidrilas presentes no poliéster polisulfidrilado pode ser representada conforme

20 mostrado na Figura 3, onde R representa a cadeia do poliéster polisulfidrilado.

A S-nitrosação das sulfidrilas presentes na cadeia do polímero pode ser representada de acordo como mostrado na Figura 3, onde a reação é feita em meio ácido, utilizando-se preferencialmente o ácido clorídrico (HCl), que tem a função de agir como catalisador da reação de poliesterificação.

A seguir descreve-se o processo para a síntese de poliésteres polisulfidrilados, contendo em sua estrutura grupos SH susceptíveis à S-nitrosação, que envolve as seguintes operações, o qual é basicamente constituído de sete etapas de (A) a (G), descritas abaixo:

- 5 A) Pesa-se a massa de etileno glicol (EG), poli(etileno glicol) (PEG) ou poli(óxido de etileno) (PEO), necessária para a preparação do poliéster.
- B) Pesa-se a massa de ácido dicarboxílico contendo grupos sulfidrila (-SH) (por exemplo, o ácido mercaptosuccínico) correspondente a uma razão molar ideal de um mol de EG, PEG ou PEO para um mol de ácido  
10 dicarboxílico, sendo que qualquer outra razão molar de EG, PEG ou PEO para ácido dicarboxílico pode ser usada.
- C) As massas pesadas de EG ou PEG ou PEO e de ácido dicarboxílico são colocadas em um balão de fundo redondo com pelo menos duas bocas, uma de entrada para nitrogênio gasoso e outra de saída para um  
15 condensador de refluxo. O balão contendo os reagentes deve possuir um sistema de agitação, que pode consistir em uma barra magnética de agitação movida por um agitador magnético externo, como está representado no exemplo da figura 5 ou um agitador mecânico com haste de agitação que entre no balão por uma terceira entrada.
- 20 D) Adiciona-se um ácido (que não é o ácido dicarboxílico) como por exemplo o ácido clorídrico, o acético, o ácido dicloroacético, ou o ácido tricloroacético no balão de fundo redondo, com a finalidade de catalisar a reação. A quantidade ou concentração deste ácido catalisador pode variar livremente, dependendo da velocidade com que se deseja que a reação

ocorra. Alternativamente, pode-se realizar a reação sem a adição deste ácido catalisador, sendo que neste caso a reação será mais lenta.

- 5 E) Submete-se o balão contendo os reagentes a um aquecimento com controle de temperatura, utilizando-se para isso um sistema de aquecimento elétrico ou um sistema com base em uma chama de queimadores a gás. O controle de temperatura pode ser feito com um termômetro, medindo-se a temperatura diretamente na mistura reagente, ou medindo-se a temperatura de um banho usado para o aquecimento do frasco de reação, como está representado no exemplo da figura 5.
- 10 F) A mistura de EG, PEG ou POE e o ácido dicarboxílico em meio ácido, deve ser aquecida a cerca de 120 – 130 °C, sob refluxo e sob agitação, por um período de cerca de 5 hs, sendo que durante este período deve-se manter um fluxo constante de alimentação de nitrogênio gasoso (ou de qualquer outro gás inerte) borbulhado suavemente no interior da solução através de
- 15 uma haste de vidro ou de qualquer outro material inerte. O período de aquecimento sob refluxo pode ser variado dependendo dos glicóis e ácidos dicarboxílicos utilizados.
- G) Após o término da reação o poliéster sintetizado pode ser submetido a processos de purificação, se estes procedimentos se tornarem necessários
- 20 em função das aplicações em que se pretenda usar este produto.

Deve-se considerar os seguintes aspectos: Os glicóis que podem ser utilizados neste invento incluem todos os disponíveis comercialmente, em todas as faixas de massa molar existentes, ou seja, o etileno glicol (EG), os poli(etileno glicóis) (PEGs) e os poli(óxidos de etileno) (PEOs); e os ácidos

25 dicarboxílicos que podem ser utilizados neste invento incluem todos os

disponíveis comercialmente, desde que contenham pelo menos um grupo sulfidril (SH) por molécula. A extensão ou rendimento da reação de poliesterificação depende da quantidade de catalisador adicionado, do tempo de refluxo da mistura de EG, PEG ou PEO com o ácido dicarboxílico e da  
5 temperatura mantida durante a reação.

A massa molar do poliéster obtido depende do glicol usado, pois este pode variar desde uma molécula de baixa massa molar, como etileno glicol até polímeros de alta massa molar, como os PEOs.

No caso do uso de outras razões molares de EG, PEG ou PEO  
10 para ácido dicarboxílico que não a de 1:1, serão obtidos poliésteres na presença de excesso de um dos reagentes, sendo que pode ser necessário remover este excesso através de processos de purificação.

No lugar do balão de fundo redondo pode-se usar qualquer outro frasco de reação, com qualquer outra geometria, que seja conveniente a esta  
15 reação.

A formação do poliéster pode ser caracterizada através da formação de uma banda característica de poliésteres na região do infravermelho com máximo de absorbância em  $1732\text{ cm}^{-1}$ .

Após o termino da reação (e de uma eventual purificação), o  
20 poliéster sintetizado deve ser removido do frasco de reação e armazenado em um frasco com tampa hermética a temperaturas baixas (por exemplo, no interior de um refrigerador comum) e protegido da luz.

O processo utilizado de S-nitrosação das sulfidrilas presentes no poliéster para a obtenção do poliéster polinitrosado, é baseado no

borbulhamento de uma mistura gasosa de NO/O<sub>2</sub> diretamente no poliéster polisulfidrilado.

#### EXEMPLO 1:

Caracterização da reação de poliesterificação.

5 A Figura 6 mostra o espectro de infravermelho da mistura de PEG-300 com ácido mercaptosuccínico antes de reagirem e após a reação, ou seja, após refluxo de 22 horas a 120 °C em meio de HCl.

A figura 6 mostra também, em destaque, a posição da banda de estiramento do grupo funcional carbonila presente no ácido mercaptosuccínico. Percebe-se um deslocamento na posição desta banda, após a reação. Antes da  
10 reação, a banda de estiramento da carbonila apresenta um máximo em 1714 cm<sup>-1</sup>, o que está de acordo com a região de estiramento de grupos carbonilas de ácido dicarboxílicos. Após a reação do ácido mercaptosuccínico com PEG-300 em meio ácido, a banda de estiramento da carbonila é deslocada para 1735 cm<sup>-1</sup>,  
15 região característica de estiramento de carbonila de poliésteres. Esse resultado permite concluir que o ácido mercaptosuccínico reagiu com o PEG-300 formando um poliéster.

Após a síntese do poliéster, observou-se um grande aumento na viscosidade do líquido que é também uma evidência da polimerização.

20

#### EXEMPLO 2:

Caracterização da reação de S-nitrosação das sulfidrilas do poliéster polisulfidrilado.

A reação de S-nitrosação das sulfidrilas presentes no poliéster polisulfidrilado foi caracterizada espectroscopicamente através do  
25 aparecimento de bandas de absorção características do grupo S-NO na região

do UV/Vis. O grupo S-NO apresenta uma banda de absorção com máximo de intensidade em 336 nm e outra banda em 545 nm. A Figura 7 mostra o espectro de absorção do poliéster funcionalizado na região do UV/Vis, mostrando as bandas de absorção em 336 e 545 nm, indicando a formação de grupos S-NO ligados covalentemente à cadeia do poliéster.

### EXEMPLO 3:

Caracterização da estabilidade térmica do poliéster polinitrosado em relação à liberação de NO

A ligação RS-NO sofre quebra homolítica termicamente e fotoquimicamente liberando o NO e formando do radical RS<sup>•</sup> o qual dimeriza formando uma ponte de enxofre, de acordo com as equações mostradas na Figura 8, onde R representa a cadeia polimérica do poliéster.

Os grupos S-NO presentes no poliéster atuam como doadores térmicos e fotoquímicos de NO através da quebra homolítica da ligação S-NO, de acordo com as equações da figura 8. A figura 9 mostra a curva cinética da banda de absorção característica da ligação S-NO em 545 nm em função do tempo, para a decomposição do poliéster polinitrosado a 37 °C. Dessa forma, a redução do valor de absorbância em 545 nm com o tempo, corresponde à quebra da ligação S-NO e conseqüente liberação de NO. Este resultado mostra que o polímero é capaz de doar NO livre.

O processo de obtenção de poliésteres polinitrosados como doadores poliméricos de óxido nítrico para aplicações biomédicas, objeto da presente patente, possui inúmeras vantagens na sua utilização para obtenção dos novos materiais quanto na aplicação biomédica destes, das quais podemos citar as seguintes:

O poliéster polinitrosado obtido apresenta uma maior estabilidade em relação à quebra da ligação S-NO, em comparação com outros doadores de NO da classe dos S-nitrosotióis. Dessa forma, este polímero doador de NO permite ser estocado por períodos prolongados.

5                   Devido à consistência viscosa do poliéster polinitrosado o mesmo pode ser usado em aplicações tópicas sobre a pele na forma de um creme ou pomada, sem que haja escorrimento, proporcionando um maior tempo de contato do princípio ativo com a pele ou outros tecidos. Esta característica faz com que as formulações deste invento tenham um grande potencial de  
10 aplicação no tratamento de infecções ou outras lesões cutâneas como a leishmaniose cutânea.

Por ser transparente, o poliéster polinitrosado permite a irradiação com luz visível, o que pode levar a uma aceleração da liberação de NO a partir do polímero. Este efeito é de grande interesse nas aplicações onde se deseja  
15 que o NO tenha uma ação citotóxica localizada. Esta possibilidade é também de grande interesse nos tratamentos denominados de fototerapia ou terapia fotodinâmica.

Os poliésteres polinitrosados deste invento possuem uma grande concentração de grupamentos S-NO por molécula e portanto têm capacidade  
20 de liberação de grandes quantidades de NO por unidade de massa de material.

Assim, pela descrição acima podemos notar claramente que o  
“PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO  
DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES  
25 BIOMÉDICAS”, objeto da presente patente trata-se de um processo novo para

o Estado da Técnica, tanto na obtenção de novos materiais quanto na sua aplicação biomédica, de forma a reunir características essenciais para merecer o Privilégio de Patente de Invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1 - "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS", novo processo para a síntese de poliésteres polisulfidrilados, contendo em sua estrutura grupos SH susceptíveis à S-nitrosação, **caracterizado por** envolver as seguintes operações, sendo basicamente constituído de sete etapas de (A) a (G), a seguir:

A) Pesagem da massa de etileno glicol (EG), poli(etileno glicol) (PEG) ou poli(óxido de etileno) (PEO), necessária para a preparação do poliéster.

B) Pesagem da massa de ácido dicarboxílico contendo grupos sulfidrila (-SH) correspondente a uma razão molar ideal de um mol de EG, PEG ou PEO para um mol de ácido dicarboxílico, sendo que qualquer outra razão molar de EG, PEG ou PEO para ácido dicarboxílico pode ser usada.

C) Em seguida as massas pesadas de EG ou PEG ou PEO e de ácido dicarboxílico são colocadas em um balão de fundo redondo com pelo menos duas bocas, uma de entrada para nitrogênio gasoso e outra de saída para um condensador de refluxo, onde o balão contendo os reagentes deve possuir um sistema de agitação, que pode consistir em uma barra magnética de agitação movida por um agitador magnético externo, ou um agitador mecânico com haste de agitação que entre no balão por uma terceira entrada.

D) Em seguida adiciona-se um ácido (que não é o ácido dicarboxílico), podendo ser o ácido clorídrico, o acético, o ácido dicloroacético, ou o ácido tricloroacético, no balão de fundo redondo, com a finalidade de

catalisar a reação, onde a quantidade ou concentração deste ácido catalisador pode variar livremente, dependendo da velocidade com que se deseja que a reação ocorra, podendo ainda alternativamente, realizar a reação sem a adição do ácido catalisador.

- 5 E) Submete-se o balão contendo os reagentes a um aquecimento com controle de temperatura, com um sistema de aquecimento elétrico ou um sistema com base em uma chama de queimadores a gás, onde o controle de temperatura pode ser feito com um termômetro, medindo-se a temperatura diretamente na mistura reagente, ou medindo-se a
- 10 temperatura de um banho usado para o aquecimento do frasco de reação.
- F) Em seguida a mistura de EG, PEG ou POE e o ácido dicarboxílico em meio ácido, deve ser aquecida a cerca de 120 – 130 °C, sob refluxo e sob agitação, por um período de cerca de 5 hs, sendo que durante este
- 15 período deve-se manter um fluxo constante de alimentação de nitrogênio gasoso, ou de qualquer outro gás inerte, borbulhado suavemente no interior da solução através de uma haste de vidro ou de qualquer outro material inerte, onde o período de aquecimento sob refluxo pode ser variado dependendo dos glicóis e ácidos dicarboxílicos
- 20 utilizados.
- G) Após o término da reação o poliéster sintetizado pode ser submetido a processos de purificação, se estes procedimentos se tornarem necessários em função das aplicações em que se pretenda usar este produto.

2 - "POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS", nova classe de materiais, **caracterizados por** consistirem em poliésteres polinitrosados, formados a partir da reação de poliesterificação de um glicol com um ácido dicarboxílico que contenha em sua estrutura grupos tióis (-SH),  
5 obtendo-se um poliéster polisulfidrilado, seguida da reação de S-nitrosação dos grupos tióis deste poliéster, que são convertidos em grupos S-nitrosotióis (-SNO), doadores de NO.

3 - "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES  
10 POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS", de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado pelos** glicóis utilizados incluem todos os disponíveis comercialmente, em todas as faixas de massa molecular molar existentes, como o etileno glicol (EG), os poli(etileno glicóis) (PEGs) e os poli(óxidos de  
15 etileno) (PEOs);

4 - "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS", de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado pelos** ácidos dicarboxílicos incluem todos os disponíveis  
20 comercialmente, desde que contenham pelo menos um grupo grupo sulfidril (SH) por molécula.

5 - "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS", de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado pela** obtenção de poliésteres na presença de excesso de um  
25

dos reagentes, podendo ser necessário remover este excesso através de processos de purificação, quando forem utilizadas outras razões molares de EG, PEG ou PEO para ácido dicarboxílico diferentes de 1:1.

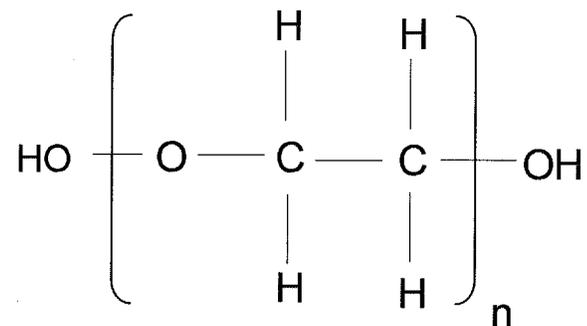


Figura 1

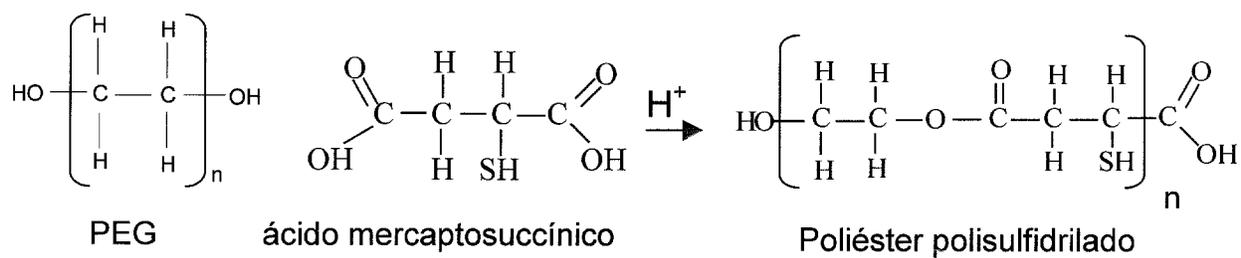


Figura 2

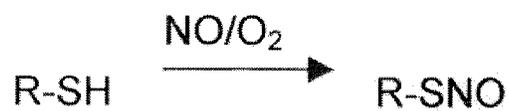


Figura 3

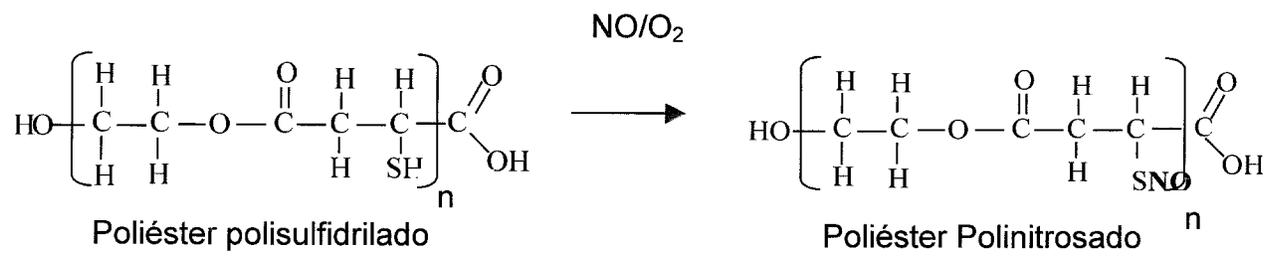


Figura 4

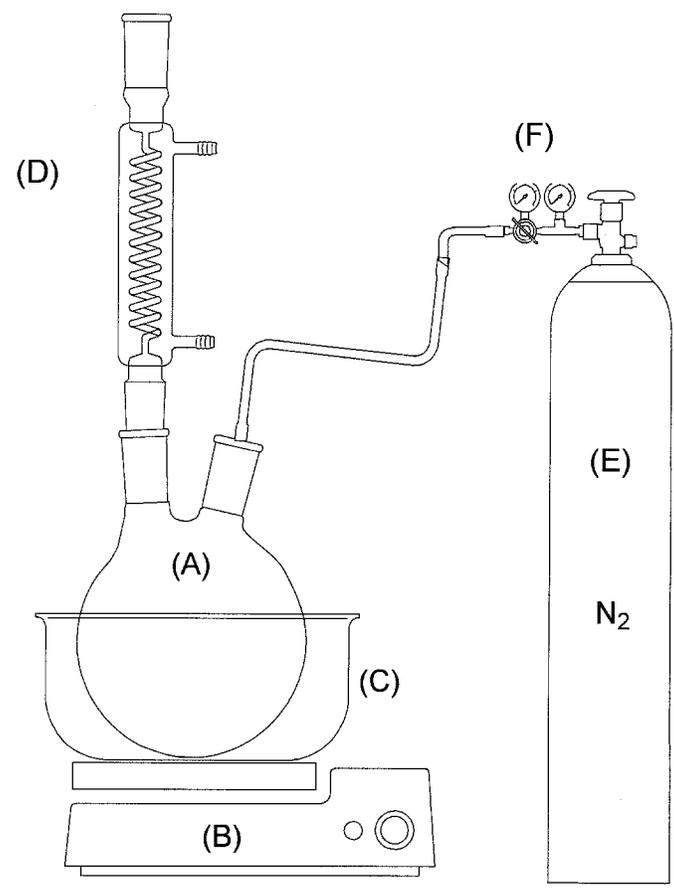
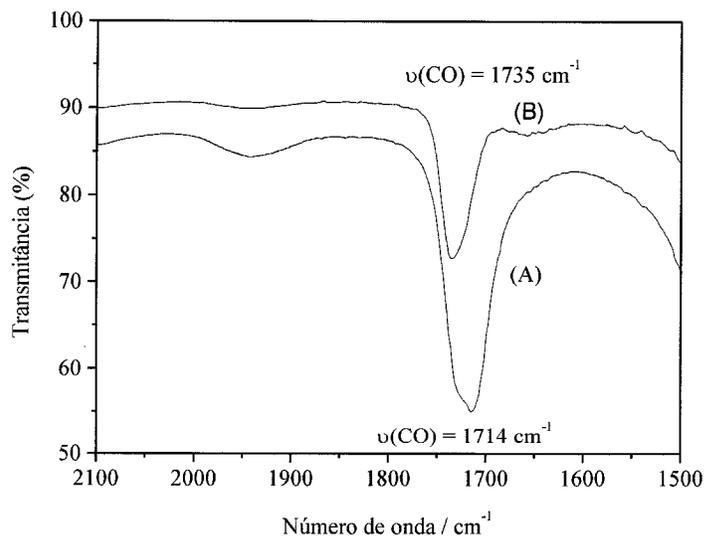
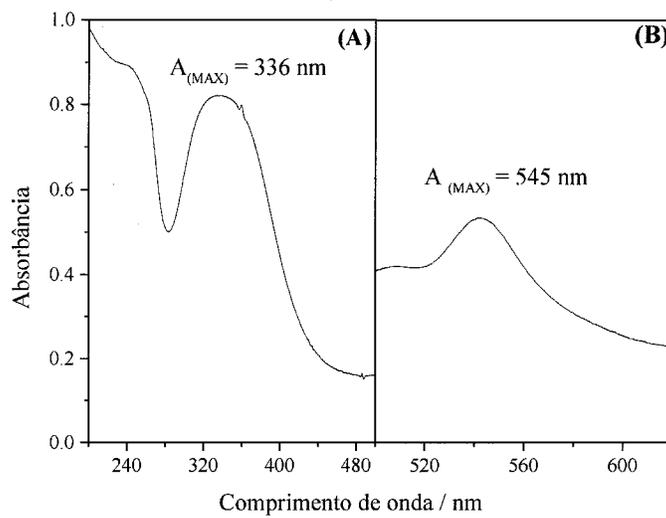


Figura 5

**Figura 6****Figura 7**

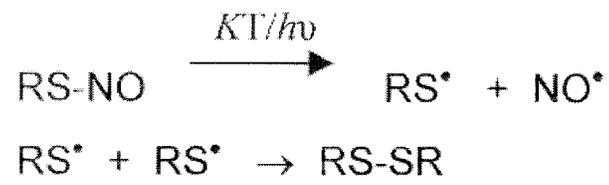


Figura 8

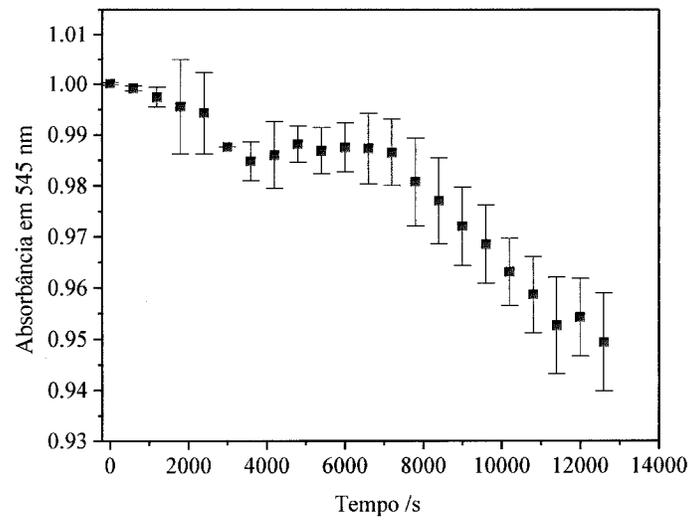


Figura 9

## RESUMO

“PROCESSO DE OBTENÇÃO DE POLIÉSTERES POLINITROSADOS COMO DOADORES POLIMÉRICOS DE ÓXIDO NÍTRICO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS”. Novo processo ou método de síntese de um novo material polimérico, com estrutura de um poliéster polinitrosado com grupos funcionais S-NO, a partir da reação de poliesterificação de glicóis com ácidos carboxílicos. O novo material é capaz de atuar como doador espontâneo de NO por via térmica ou fotoquímica. O presente invento se refere aos processos de síntese de uma nova classe de materiais, e dos materiais propriamente ditos, que consistem em poliésteres polinitrosados, formados a partir da reação de poliesterificação de um glicol com um ácido dicarboxílico que contenha em sua estrutura grupos tióis (-SH), obtendo-se um poliéster polisulfidrilado, seguida da reação de S-nitrosação dos grupos tióis deste poliéster, que são então convertidos em grupos S-nitrosotióis (-SNO), doadores de NO. Sendo estes materiais utilizados preferencialmente em aplicações biomédicas.