



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 936**

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03705491 .3**

86 Fecha de presentación : **05.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1472301**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Copolímeros de DL-lactida-ε-caprolactona.**

30 Prioridad: **06.02.2002 EP 02075481**
02.12.2002 US 308214

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Polyganics B.V.**
L.J. Zielstraweg 1
9713 GX Groningen, NL

72 Inventor/es: **Hissink, Catharina, Everdina;**
Flipsen, Theodorus, Adrianus, Cornelius;
Kuijper, Hans, Wicher y
Steendam, Rob

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 292 936 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Copolímeros de DL-lactida- ϵ -caprolactona.

5 La presente invención se refiere a copolímeros de DL-lactida- ϵ -caprolactona específicos y a la aplicación de es-tos polímeros en la fabricación de aplicaciones médicas biodegradables, tales como las guías de nervios artificiales.

10 El copolímero de poli(L-lactida- ϵ -caprolactona) y su uso como material para aplicaciones médicas se ha estudiado ampliamente en el pasado. Griijpma y colaboradores describieron el uso de un copolímero semi-cristalino de L-lactida y ϵ -caprolactona (50/50) para la conexión de defectos nerviosos periféricos (Polymer Bulletin 25 (1991) 327). Den Dunnen y colaboradores (J. Mat. Sci.: Mat. in Med. 4 (1993) 521-525), Aldini y colaboradores (Biomaterials 17 (1996) 959-962) y Rodríguez y colaboradores (Biomaterials 20 (19-99) 1489-1500) informaron que el copolímero de poli(L-lactida- ϵ -caprolactona) era altamente biocompatible y que el uso de guías de nervios de copolímero de poli (L-lactida- ϵ -caprolactona) daba lugar a una buena recuperación nerviosa funcional. Sin embargo, se concluía que la
15 baja velocidad de degradación del polímero (después de dos años estaba todavía presente una cantidad significativa de fragmentos de material biológico) hacía que este material no fuera adecuado para su aplicación en guías de nervios biodegradables para fines clínicos (Den Dunnen y colaboradores (Microsurgery, 14 (1993) 508-515)). La presencia durante períodos de tiempo prolongados de fragmentos de material biológico de lenta degradación podría afectar negativamente a la función nerviosa.

20 Con el fin de incrementar la velocidad de degradación y disminuir el riesgo de la formación de fragmentos de material biológico de larga duración, Den Dunnen y colaboradores decidieron usar poli(DL-lactida- ϵ -caprolactona) como el material de elección (J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757-766 y Microsurgery 17 (1997) 348-357). En estas publicaciones, se describen guías de nervios, que están basadas en un copolímero que tiene una relación de DL-lactida- ϵ -caprolactona del 50:50. Aunque se obtuvo una mejora significativa en lo que se refiere a la velocidad de degradación (Den Dunnen y colaboradores informaron que el material era reabsorbido completamente después de 12 meses (J. Biomed. Mater. Sci. 36 (1997) 337-346)), se informaba que el material adolecía de algunos inconvenientes, tales como su hinchamiento durante la degradación, lo que podía perturbar la regeneración nerviosa, en combinación con una disminución relativamente rápida de su resistencia mecánica (J. Biomed. Mater. Res. 51 (2000) 575-585).

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar un material de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) que muestre un comportamiento mejorado para su uso con fines médicos biodegradables para lo cual son requisitos previos tanto su flexibilidad como su resistencia mecánica. Se encontró que este objetivo se puede conseguir mediante proporcionar un copolímero de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) que tenga un contenido específico de lactida. Por lo tanto, en un primer
35 aspecto, la presente invención se refiere a un material polimérico que comprende poli(DL-lactida- ϵ -caprolactona) obtenido mediante la copolimerización de DL-lactida y ϵ -caprolactona, que tiene un contenido en lactida de 51-75% en moles, preferiblemente del 55-70% en moles, y lo más preferiblemente de 62-69% en moles, y en el que la fracción del enantiómero D ó del enantiómero L de la lactida es desde 65-95% en moles.

40 Los materiales de la invención muestran excelentes propiedades mecánicas que incluyen el comportamiento del esfuerzo-deformación, el módulo y la resistencia a la tracción, y un excelente comportamiento en lo que se refiere al hinchamiento, cuando se compara con los copolímeros de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) de la técnica anterior. Además, los materiales de la invención son completamente amorfos. Estas propiedades hacen que los materiales de la invención sean muy adecuados para su uso como dispositivos degradables para fines médicos en los que tanto la
45 flexibilidad como la resistencia mecánica son características importantes, tales como las guías de nervios, entramados porosos, implantes, piel artificial, vasos sanguíneos artificiales, películas y láminas para prevenir la adhesión (a los tejido) durante y después de las operaciones quirúrgicas, pero también para su aplicación en sistemas de suministro de fármacos de larga duración implantables o inyectables.

50 La lactida (éster cíclico de dos moléculas de ácido láctico) está presente en el copolímero como dos unidades de ácido láctico.

55 Los materiales de la presente invención combinan su flexibilidad con su resistencia mecánica hasta varias semanas o meses después de su implantación. La flexibilidad por ejemplo, es un requisito previo importante para su manejo y conformación, mientras que la resistencia mecánica es importante desde un punto de vista de la protección. Las estructuras, por ejemplo, deben proporcionar suficiente so-porte mecánico para permitir la regeneración del tejido y su maduración.

60 De acuerdo con la presente invención el contenido en lactida en el copolímero es de al menos un 51% en moles. Aunque los copolímeros con contenidos en lactida por debajo del 51% son altamente flexibles, estos materiales tienen un módulo y una temperatura de transición vítrea (Tg) que es demasiado baja para proporcionar al dispositivo compuesto de los mismos suficiente resistencia mecánica. Además, el grado de hinchamiento de estos materiales es demasiado elevado para la mayor parte de las aplicaciones biomédicas, excepto posiblemente para las láminas o los vendajes de heridas. Para los implantes tubulares o los entramados porosos por ejemplo, un bajo módulo y un hinchamiento amplio daría lugar a una compresión más fácil y no deseada, a su deformación o colapso total y puede dar
65 lugar consecuentemente a una protección insuficiente del tejido formado recientemente dentro del tubo.

ES 2 292 936 T3

Los copolímeros con un contenido en lactida superior al 75% exhiben generalmente una flexibilidad insuficiente para su utilización en las aplicaciones médicas previstas. En particular, las guías de nervios compuestas de polímeros con contenidos en lactida superiores al 75% no se pueden suturar fácilmente a los muñones de los nervios usando una sutura 8-0, 9-0 ó 10-0, debido a su rigidez demasiado elevada.

5 Por lo tanto, los copolímeros de la presente invención tienen un contenido en lactida de 51 a 75% en moles, preferiblemente del 55-70% en moles, y lo más preferiblemente del 62-69% en moles. Por ejemplo, las guías de nervios de 65:35 (85/15 L/D) lactida- ϵ -caprolactona) que se usan en la reconstrucción nerviosa periférica tienen mejores propiedades mecánicas (módulo y resistencia a la tracción) que las guías de nervios producidas usando los
10 mismos monómeros, pero en una relación de monómero del 50/50 (por ejemplo una resistencia a la tracción inicial de 40-50 MPa frente a 2,5 MPa).

Los copolímeros conocidos (con un contenido bajo en lactida) se encontró que tenían una temperatura de transición vítrea relativamente baja (-12°C frente a 14°C de los polímeros de acuerdo con la presente invención). Esta baja
15 temperatura de transición vítrea afecta a las propiedades mecánicas (compresión más fácil) y a las propiedades de hinchamiento. Además, las condiciones de la polimerización afectan a las propiedades del polímero, como se mostrará más adelante.

Las guías de nervios con los contenidos en lactida preferidos indicados retendrán mejores propiedades mecánicas durante el crecimiento del nervio. El grado de hinchamiento de estas guías de nervios puede ser muy bajo, lo que previene el riesgo de compresión del tejido nervioso formado recientemente. Además, la flexibilidad de estos polímeros es favorable con respecto a su interacción con y la respuesta del tejido circundante.

Las propiedades mecánicas y el comportamiento frente a la degradación, en particular el hinchamiento, del copolímero de la presente invención se pueden ajustar adicionalmente mediante la elección de la relación del enantiómero L con respecto al enantiómero D de la lactida en el copolímero (relación L/D). Los copolímeros preferidos, que tienen excelentes propiedades mecánicas (particularmente su comportamiento con respecto al hinchamiento), son aquellos que tienen una relación L/D de la lactida (mol/mol) de 65/35 a 95/5, preferiblemente de 70/30, y lo más preferiblemente de aproximadamente 85/15. El comportamiento frente al hinchamiento de estos copolímeros preferidos les hace
30 particularmente adecuados para su uso como guías de nervios. Los copolímeros que tienen una relación L/D de más de 95/5 pueden dar lugar a un aumento de la formación de material cristalino.

Inversamente, un copolímero que tiene una relación del enantiómero D al enantiómero L de la lactida (relación D/L) en los intervalos preferidos mencionados anteriormente se pueden usar con una ventaja similar. Por razones prácticas, sin embargo, se prefiere preparar los polímeros que tienen las relaciones L/D indicadas más bien que las relaciones D/L, puesto que el enantiómero L es menos caro.

En particular las características esfuerzo/deformación se mejoran considerablemente en los intervalos preferidos mencionados anteriormente, como se ilustra en la Figura 1, que muestra, como un ejemplo, las propiedades mecánicas de las guías de nervios preparadas de acuerdo con la presente invención a temperaturas de síntesis de 110°C, 120°C y 130°C, respectivamente. Para su comparación, se muestra el comportamiento esfuerzo/deformación de una guía de nervios de un copolímero con una relación de monómero de 50/50 (curva G), que ilustra las propiedades mecánicas inferiores en comparación con aquellas con un contenido en lactida más elevado.

Además, la relación L/D tiene un pronunciado efecto sobre el comportamiento con respecto al hinchamiento, lo que se ilustra en la Figura 4. Esta gráfica muestra claramente que el hinchamiento se reduce en las guías de nervios de un copolímero con una relación L/D en el intervalo preferido, con respecto a aquellas de un copolímero con una relación L/D igual a la unidad, mientras que tienen la misma relación de lactida/caprolactona.

El material polimérico de acuerdo con la presente invención se puede producir mediante una reacción de polimerización convencional, como se ilustrará en la presente invención más adelante. Una de las condiciones de la síntesis es la temperatura de polimerización. Se encontró que los polímeros producidos a 110°C muestran unas propiedades mecánicas iniciales algo mejores que los copolímeros con una composición similar producidos a 120°C.

Una temperatura de polimerización por debajo de 110°C dará lugar a una conversión más baja y a un tiempo de polimerización considerablemente más prolongado para obtener conversiones elevadas. También, la mezcla homogénea de los monómeros es más difícil a temperaturas más bajas (la lactida funde a aproximadamente 125°C).

Aunque una conversión elevada proporcionará generalmente un copolímero de una pureza más elevada, la pureza requerida se puede obtener también fácilmente mediante extracción de los monómeros sin reaccionar usando disolventes orgánicos.

La composición del copolímero preparado se puede determinar mediante el uso de ^1H RMN a 300 MHz de disoluciones del copolímero en cloroformo que contiene deuterio. Es de advertir que las cantidades de partida relativas de los monómeros de lactida y de ϵ -caprolactona usadas para sintetizar los copolímeros pueden diferir significativamente de la cantidad que se incorpora realmente en el copolímero, como consecuencia de una conversión incompleta. La cantidad real de monómeros en los copolímeros de la presente invención (por ejemplo expresada como contenido

ES 2 292 936 T3

en lactida en el polímero, más bien que la cantidad relativa de los materiales de partida) se puede evaluar siempre mediante ^1H RMN a 300 MHz de disoluciones del copolímero en cloroformo que contiene deuterio.

5 La viscosidad intrínseca se puede usar como un parámetro que refleja el peso molecular, como se explicará con más detalle más adelante.

10 Los intervalos de temperatura preferidos para la reacción de copolimerización son desde 100°C-130°C, y más preferiblemente desde 110°C-120°C. Una temperatura de polimerización más elevada, da lugar generalmente a una conversión más elevada pero a un peso molecular más bajo y a secuencias más cortas de los monómeros en el polímero.

15 La distribución de los monómeros en el copolímero puede tener un gran efecto sobre sus propiedades. Puesto que la lactida y la ϵ -caprolactona tienen diferentes reactividades, el copolímero tendrá una estructura más o menos de bloques. La longitud de las unidades de copolímero que consisten en un tipo de monómero (longitud de secuencia media, L_{Lac} y L_{Cap}) se determina mediante las condiciones de polimerización y la composición del monómero: temperatura de polimerización más elevada, tiempo de polimerización más prolongado y concentración de catalizador más elevada dan lugar a longitudes de secuencia medias más pequeñas (tiene lugar más transesterificación). Un contenido más elevado de uno de ambos monómeros en el polímero dará lugar a una longitud de secuencia media de este monómero más elevada.

20 También la relación L/D de la lactida afecta a las longitudes de secuencia medias y por lo tanto a otras propiedades del polímero (véase los resultados que se presentan en la Tabla 2).

25 La longitud de secuencia media de la lactida es generalmente más elevada en los copolímeros con una relación L/D diferente de la unidad, tal como L/D = 85/15 (véase por ejemplo, los Ejemplos C y D más adelante) que en los copolímeros similares con una relación L/D igual o próxima a la unidad, tal como L/D = 50/50 (véase por ejemplo, Los Ejemplos E y F más adelante), cuando se preparan bajo las mismas condiciones de polimerización. Puesto que la reactividad de la L-lactida y la D-lactida es la misma, la longitud de secuencia media debe estar determinada por la velocidad de la transesterificación, la cual es más baja en los copolímeros con L/D = 85/15 que en los copolímeros con L/D = 50/50, bajo las mismas condiciones.

30 Un tiempo de reacción adecuado se codetermina mediante las otras condiciones de la polimerización, en particular mediante la temperatura de polimerización y la cantidad de catalizador usada. Generalmente, el tiempo de polimerización está en el intervalo desde 3-40 días y preferiblemente entre 5-13 días. También, un tiempo de polimerización más prolongado da lugar a una conversión más elevada pero a un peso molecular más bajo y a secuencias de monómeros más pequeñas en el polímero. Con una concentración de catalizador de M/I = 9000-12000 el tiempo y la temperatura de polimerización preferidos varían desde un mínimo de 3 días a 130°C a un máximo de 40 días a 100°C. Con concentraciones de catalizador más bajas, el tiempo de polimerización debe ser más prolongado a la misma temperatura.

40 Como se mencionó anteriormente, como un ejemplo, las guías de nervios de 65:35 L/D (85/15 de L/D) lactida- ϵ -caprolactona que se usan para la reconstrucción nerviosa periférica tienen mejores propiedades mecánicas que las guías de nervios con una relación de monómero de 50:50. Tanto la composición del polímero como el método de preparación del copolímero determinan las propiedades mecánicas de las guías de nervios: un contenido en lactida bajo (50%) y un tiempo de polimerización muy prolongado de 22 días a 130°C dará lugar a una transesterificación completa de los monómeros, lo que proporciona longitudes de secuencia medias de los monómeros más pequeñas. En un copolímero 50:50 al azar ideal la longitud de secuencia media de lactida y de caprolactona, L_{Lac} y L_{Cap} , será de 4 y 2, respectivamente (H. R. Kricheldorf e I. Kreiser, J. Macromol. Sci. Chem., A24 (11), 1345, (1987)). La distribución del monómero en el copolímero de la técnica anterior es completamente al azar. Por lo tanto, la pequeña longitud de secuencia media de la lactida dará lugar a propiedades mecánicas más malas (por ejemplo el módulo, la resistencia a la tracción o la tenacidad) del copolímero 50:50 en comparación con las de los copolímeros con un contenido en lactida más elevado (y así con una longitud de secuencia media de la lactida más elevada). En última instancia, después de un tiempo de polimerización prolongado y/o de una temperatura de polimerización elevada, la distribución del monómero será completamente al azar en todos los casos (todas las relaciones L/D). Sin embargo, de dos copolímeros con una longitud de secuencia media de la lactida similar, el que tiene una relación L/D diferente de la unidad (por ejemplo 85/15) muestra mejores propiedades mecánicas que el que tiene una relación L/D igual a la unidad. Esto pone de manifiesto que no sólo el tamaño de las longitudes de secuencia media del monómero, sino también el contenido en L-lactida de la secuencia de lactida determina las propiedades mecánicas. Estos resultados se confirman mediante los datos que se muestran en la Tabla 2.

60 Otra importante propiedad de los copolímeros de la presente invención es el peso molecular y en particular la distribución del peso molecular. El peso (la distribución) molecular se puede determinar por ejemplo mediante el uso de la cromatografía de permeabilización a través de gel (GPC). Más convenientemente, sin embargo, el peso molecular se determina usando un ensayo normalizado de la viscosidad intrínseca (ISO 1268-1). El valor de la viscosidad intrínseca ($[\eta]$) así obtenido (expresado en dl/g) se puede convertir en el peso molecular medio ponderado (M_w) mediante el uso de la expresión bien conocida de Mark-Houwink $[\eta] = KM_w^a$, en la que K y a son parámetros específicos del polímero. Para los copolímeros de lactida- ϵ -caprolactona que tienen un contenido en lactida de 45-55% las constantes de Mark-Houwink se determinaron experimentalmente mediante el uso de la GPC: $K = 3,303 \times 10^{-3}$ y $a = 0,548$. De manera similar, el peso molecular medio numérico (M_n) se puede correlacionar con la viscosidad intrínseca: $[\eta] = 1,019$

ES 2 292 936 T3

$\times 10^{-3} \cdot M_n^{0,659}$, en la que los parámetros se determinaron también usando la GPC. Estos valores se pueden aplicar también a los copolímeros de la invención con un contenido en lactida más elevado.

5 Los materiales poliméricos preferidos de la presente invención son aquellos que tienen un peso molecular que corresponde a una viscosidad intrínseca, según se determina como se describió anteriormente, de más de 4 dl/g, preferiblemente de más de 5 dl/g, y más preferiblemente de más de 5,5 dl/g. La distribución del peso molecular o su polidispersidad (M_w/M_n), según se determina mediante el uso de GPC, es preferiblemente inferior a 1,8, y más preferiblemente inferior a 1,5.

10 Las propiedades del material polimérico, en particular el peso (la distribución) molecular se pueden controlar mediante la variación de la cantidad de catalizador usada en la reacción de polimerización. Particularmente se obtienen buenos resultados mediante el empleo del catalizador en una cantidad tal que la relación molar de los monómeros de lactida y de ϵ -caprolactona al catalizador (M/I) sea desde 1000-100000, y preferiblemente desde 9000-12000. Relaciones M/I más bajas (lo que se corresponde con una concentración elevada del catalizador) dan lugar generalmente a una
15 polimerización más rápida y a una conversión más elevada, lo que da lugar a un peso molecular más bajo y secuencias de los monómeros en el polímero más cortas. Las relaciones M/I más elevadas proporcionan generalmente un peso molecular más elevado y secuencias más largas de los monómeros en el polímero. Los catalizadores adecuados para este fin se conocen por las personas especializadas en la técnica. Son particularmente adecuados los catalizadores de Sn(oct)₂.

20 Por supuesto, puesto que los parámetros mencionados anteriormente (que incluyen el tiempo de polimerización, la temperatura de polimerización, la relación inicial de monómeros y la concentración del catalizador) están correlacionados, los valores óptimos de cada uno de estos parámetros diferirán según el caso. Estos valores óptimos se pueden determinar, sin embargo, fácilmente en la realización de la invención, y opcionalmente mediante la realización de
25 algunos experimentos de rutina.

Los copolímeros de la presente invención se pueden usar en una variedad de aplicaciones, y en particular para proporcionar los dispositivos degradables mencionados anteriormente para fines médicos, y en particular para proporcionar guías de nervios. Los polímeros de la presente invención se pueden transformar por ejemplo en películas,
30 láminas, tubos, barras, tapones, microesferas o mallas, bien sólidas o porosas. Los poros pueden variar desde pequeños y no interconectados a grandes e interconectados. Las películas (membranas) microporosas se pueden fabricar también de este material (por ejemplo con tamaños de poros tan pequeños como de 5 μ m).

Ejemplos de otros productos que se pueden fabricar a partir de los materiales de esta invención son, drenajes bio-
35 médicos; tubos biomédicos para fines de colocación de mallas intracoronarias; láminas biomédicas para su aplicación intracorpórea tal como una lámina antiadhesiva; láminas biomédicas para uso tópico tal como una cubierta temporal para el cuidado de las heridas o para prevenir la formación de escaras; espumas para el cuidado de las heridas; fundas protectoras para agujas y tubos que se introducen dentro del cuerpo; (micro)-esferas para el suministro de fármacos; (micro)-esferas, partículas y tapones para fines de embolización; (micro)-esferas para fines quirúrgicos cosméticos,
40 tales como el aumento dérmico, el tratamiento de las arrugas y de las deficiencias en el contorno de la piel; prótesis vasculares; entramados para la reestructuración de los tejidos, tales como piel artificial, o tapones de entramados para la reparación del menisco.

Como se ilustrará en los ejemplos más adelante, los materiales de la presente invención tienen excelentes propie-
45 dades, que incluyen la resistencia mecánica (resistencia a la tracción, módulo, deformación a rotura, y resistencia a la sutura), propiedades térmicas (temperatura de transición vítrea, cristalización), e hinchamiento (absorción de agua, e incremento de volumen). Importante para su aplicación como una guía nerviosa es la retención de su resistencia mecánica y de su capacidad de compresión durante el tiempo hasta que el nuevo nervio haya madurado y la retención de sus dimensiones (algo de hinchamiento puede ser deseable para obtener un producto permeable, sin embargo, demasiado
50 hinchamiento da lugar a la obstrucción del lumen lo que afectará negativamente a la regeneración de la fibra nerviosa).

Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 muestra la relación esfuerzo-deformación de los copolímeros de DL-lactida y ϵ -caprolactona con diferente composición de monómero y preparados a diferentes temperaturas de polimerización (usando la notación [lactida/ ϵ -caprolactona]([L-lactida]/[D-lactida]) @ temperatura de polimerización/°C):

(C) 65/35(85/15 L/D) @ 110°C;

60 (D) 65/35(85/15 L/D) @ 120°C;

(E) 65/35(50/50 L/D) @ 110°C;

(F) 65/35(50/50 L/D) @ 120°C;

65 (B) 56/44(50/50 L/D) @ 130°C;

(G) 50/50(85/15 L/D) @ 130°C

ES 2 292 936 T3

La gráfica insertada muestra las curvas esfuerzo-deformación hasta 200% de deformación.

La Figura 2 muestra la resistencia a la tracción (esfuerzo a rotura) de muestras de ensayo de copolímero de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) como una función del tiempo (Δ (triángulos abiertos): F; \blacklozenge (diamantes cerrados): D; y \circ (círculos abiertos): C medidas *in vitro* usando los copolímeros de la composición indicada (notación como en la Figura 1), L = 30 mm, diámetro exterior = 2,2 mm, espesor de pared = 0,30 - 0,40 mm) y barras (\blacktriangle (triángulos cerrados): G, medidas *in vitro*, barras implantadas subcutáneamente de 3 x 3 x 15 mm).

La Figura 3 muestra el módulo elástico (E) de muestras de ensayo de copolímero de poli(DL-lactida- ϵ -caprolactona), según se calcula a partir de las curvas de esfuerzo-deformación a baja elongación, como una función del tiempo (para la leyenda de los símbolos véase la Figura 2).

La Figura 4 muestra el hinchamiento de los copolímeros de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) según se calcula a partir del incremento de volumen de las muestras de guías de nervios (para la leyenda de los símbolos véase la Figura 2).

Ejemplos

Se usa la siguiente notación para indicar la composición de los copolímeros y su método de preparación [relación molar lactida/ ϵ -caprolactona]([L-lactida]/[D-lactida]) [temperatura de polimerización/ $^{\circ}$ C]).

Métodos de análisis

Caracterización de los copolímeros

Se usaron los métodos de análisis siguientes en todos los ejemplos, a menos que se indique de otro modo.

La velocidad intrínseca se midió en cloroformo a 25 $^{\circ}$ C usando un viscosímetro Ubbelohde (de acuerdo con la norma ISO 1628-1).

El valor de la viscosidad intrínseca ($[\eta]$) así obtenido (expresado en dl/g) se convirtió en el peso molecular medio ponderado (M_w) mediante el uso de la expresión de Mark-Houwink $[\eta] = KM_w^a$, en la que K y a son parámetros específicos del polímero. Los valores de K y a que se calcularon para los copolímeros con 45-55% de lactida se han usado también para los copolímeros con contenidos en lactida más elevados. De una manera similar, se calcula el peso molecular medio numérico, M_n .

La conversión del monómero, la distribución del monómero (longitud de la secuencia media, L_{lac} y L_{Cap}) y la composición del copolímero se determinaron usando 1H RMN a 300 MHz en disoluciones de cloroformo que contiene deuterio.

Caracterización de las guías de nervios

Tanto las propiedades iniciales como las propiedades durante el estudio de degradación se midieron sobre tubos preparados de acuerdo con el método dado en el Ejemplo VII en la presente invención más adelante. Las muestras se secaron a peso constante bajo vacío a 40 $^{\circ}$ C antes de la medida, a menos que se establezca de otro modo.

Los estudios de degradación *in vitro* se efectuaron de acuerdo con las normas ISO/FDIS 15814.

Las viscosidades intrínsecas y la composición de copolímero de los tubos se determinaron por los métodos descritos anteriormente.

Las propiedades térmicas se determinaron usando un aparato Perkin-Elmer DSC-7, con muestras de 5-10 mg que se calentaron a una velocidad de 10 $^{\circ}$ C por minuto, se enfriaron a una velocidad de 40 $^{\circ}$ C por minuto y se calentaron de nuevo a una velocidad de 10 $^{\circ}$ C por minuto.

El comportamiento al esfuerzo deformación se determinó sobre un aparato de ensayo de la tracción Instron 4301. Los tubos se midieron a la temperatura ambiente a una velocidad del cabezal trasversal de 10 mm/minuto. La resistencia máxima a la tracción, el esfuerzo a deformación del 250%, el alargamiento a la rotura y el módulo inicial se determinaron a partir de estas medidas. Los tubos que se sometieron a la degradación se midieron "húmedos". El agua libre se separó mediante un secado cuidadoso con aire comprimido y mediante secado con un paño de tisú. Las dimensiones de la sección transversal de los tubos se midieron con un microscopio (Zeiss, tipo STEMI DV4) con una ampliación de 32.

El hinchamiento de las muestras se calculó a partir de los cambios dimensionales de los tubos, determinándose las dimensiones mediante el mismo método que se usó para los ensayos mecánicos.

La purificación y/o el secado de los monómeros y del material de vidrio se realizan de acuerdo con los métodos previamente publicados y es suficiente para obtener un polímero con las propiedades deseadas.

ES 2 292 936 T3

Ejemplo I

Copolímero A

5 Se introdujeron DL-lactida y L-lactida (relación 70/30) (Purac, Holanda) en un recipiente bajo atmósfera de nitrógeno y los monómeros se secaron bajo vacío a 45°C durante al menos 8 horas. La ϵ -caprolactona (Acros, Bélgica) se seca sobre CaH_2 y se destila bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. La lactida y la ϵ -caprolactona se añadieron bajo un flujo de nitrógeno en una ampolla de vidrio en una relación de monómero de 50:50. El catalizador se añadió en una cantidad de 1×10^{-4} moles de catalizador por mol de monómero ($M/I = 1 \times 10^{-4}$). La ampolla se enfrió en nitrógeno líquido y se selló bajo vacío (10^{-6} - 10^{-7} milibares). La ampolla se calentó a la temperatura ambiente y a continuación a 110°C. Los contenidos se agitaron hasta que la mezcla llegó a ser homogénea. La polimerización tuvo lugar a 110°C durante 14 días.

15 La conversión del monómero era del 85%. El contenido en lactida en el polímero era del 67%. La viscosidad intrínseca era de 5,2 dl/g. El peso molecular, M_w , (medido mediante GPC) es de 700000. La polidispersidad, D, es de 1,47.

Ejemplo II

Copolímero B (ejemplo comparativo)

20 Se introdujo DL-lactida (Purac, Holanda) en un recipiente bajo atmósfera de nitrógeno y el monómero se secó bajo vacío a 45°C durante al menos 8 horas. La ϵ -caprolactona (Acros, Bélgica) se secó sobre CaH_2 y se destiló bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. La lactida y la ϵ -caprolactona se añadieron bajo un flujo de nitrógeno en una ampolla de vidrio en una relación de monómero de 50:50. El catalizador se añadió en una cantidad de $1,2 \times 10^{-4}$ moles de catalizador por mol de monómero. La ampolla se enfrió en nitrógeno líquido y se selló bajo vacío (10^{-6} - 10^{-7} milibares). La ampolla se calentó a la temperatura ambiente y a continuación a 130°C. Los contenidos se agitaron hasta que la mezcla llegó a ser homogénea. La polimerización tuvo lugar a 130°C durante 66 horas (3 días).

30 La conversión de monómero era del 88%. El contenido en lactida en el polímero era del 56%. La viscosidad intrínseca era de 4,2 dl/g. La precipitación del polímero en etanol (a partir de una disolución en cloroformo) produjo un polímero con una viscosidad intrínseca de 5,5 dl/g.

35 El peso molecular, M_w , (medido mediante GPC) es de 750000. La polidispersidad, D, era de 1,56.

Ejemplo III

Copolímero C

40 Se introdujeron DL-lactida y L-lactida (relación 70/30) (Purac, Holanda) en un recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno y se secaron bajo vacío a 45°C durante al menos 8 horas. La ϵ -caprolactona (Acros, Bélgica) se secó sobre CaH_2 y se destiló bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno.

45 Las ampollas de vidrio se recubrieron por dentro con una lámina de teflón (fluortec) y se secaron en una estufa durante una noche. Se añadió ϵ -caprolactona a la lactida en un recipiente en una relación de monómero de 62:38 mol/mol (lactida/ ϵ -caprolactona). El catalizador se añadió en una cantidad de 1×10^{-4} moles de catalizador por mol de monómero. Después de 20 minutos de homogeneización a 120°C la mezcla se vertió en las ampollas de vidrio bajo un flujo de nitrógeno, después de lo cual las ampollas se cerraron con una llave de paso. Las ampollas se colocaron a 110°C durante 312 horas (13 días). La viscosidad intrínseca era de 6,2 dl/g. La conversión de monómero era del 95%. El contenido en lactida del polímero (calculado mediante RMN) era del 65%.

Ejemplo IV

Copolímero D

55 Se siguió el método del Ejemplo III usando una temperatura de reacción de 120°C. La polimerización se realizó durante 168 horas (7 días). La conversión de monómero era del 95%. El contenido en lactida en el polímero era del 65%. La viscosidad intrínseca era de 5,5 dl/g.

Ejemplo V

Copolímero E (ejemplo comparativo)

65 Se siguió el método del Ejemplo III usando L/D lactida en una relación de 50/50. La temperatura de reacción era de 110°C. La polimerización se realizó durante 312 horas (13 días). La conversión de monómero era del 95%. El contenido en lactida en el polímero era del 65%. La viscosidad intrínseca era de 5,6 dl/g.

ES 2 292 936 T3

Ejemplo VI

Copolímero F (ejemplo comparativo)

5 Se siguió el método del Ejemplo III usando L/D lactida en una relación de 50/50. La temperatura de reacción era de 120°C: La polimerización se realizó durante 168 horas (7 días). La conversión de monómero era > 96%. El contenido en lactida en el polímero era del 64%. La viscosidad intrínseca era de 5 dl/g.

Los resultados de los copolímeros A-F se resumen en la Tabla 1.

10

Ejemplo VII

Preparación de las guías de nervios

15 Se prepararon guías de nervios a partir de los copolímeros A-F, preparadas según se describió anteriormente. A este fin, para cada copolímero, una disolución de polímero en cloroformo se revistió por inmersión sobre mandriles con diversos diámetros. Después de la inmersión, el mandril se colocó horizontalmente y el disolvente se permitió evaporar durante 5 minutos mientras que se tiene en rotación. Este procedimiento se repitió hasta que se obtuvo el espesor de pared deseado. El mandril con la capa de copolímero se colocó en primer lugar en etanol y después en agua destilada. Los tubos se separaron del mandril y se cortaron en las longitudes apropiadas. Ellos se colocaron en etanol, seguido de su secado bajo vacío a 40°C con el fin de separar los restos de monómero y de peso molecular bajo y los disolventes orgánicos. Las propiedades de las guías de nervios así obtenidas se resumen en la Tabla 2.

20

TABLA 1

Composición del copolímero y condiciones de la polimerización

25

Copolímero	Relación de lactida/ ϵ -caprolactona en el polímero	Relación de lactida L/D	Temperatura de polimerización	Tiempo de polimerización ^a	Método de purificación (tubos)
A	67/33	85/15	110°C	14 días/bajo vacío	Extracción con metanol
B	56/44	50/50	130°C	3 días/bajo vacío	Polímero precipitado
C	65/35	85/15	110°C	13 días	Extracción con etanol
D	65/35	85/15	120°C	7 días	Extracción con etanol
E	65/35	50/50	110°C	13 días	Extracción con etanol
F	64/36	50/50	120°C	7 días	Extracción con etanol
G ^{b)}	50/50	85/15	130°C	22 días	Precipitado

30

35

40

45

50

55

^a La polimerización se ha efectuado bajo vacío cuando se indica, las otras se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno.

60

b) G es un material de la técnica anterior. El método de preparación se publicó previamente por Den Dunnen y colaboradores en J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757-766.

65

^{c)} Ejemplos comparativos

ES 2 292 936 T3

Las propiedades térmicas y mecánicas y la distribución del monómero se determinaron usando las técnicas descritas anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

5

TABLA 2

Propiedades térmicas y mecánicas y distribución del monómero de las guías de nervios de copolímeros con diferente composición de monómero, preparadas bajo diversas condiciones

10

Código	Composición + T _{pol}	Esfuerzo a 250% [MPa]	Resistencia a la tracción [MPa]	E [MPa]	Deformación a rotura [%]	T _g [°C]	L _{Lac} ^b	L _{cap}
15 A	67/33(85/15 L/D) @ 110°C	3,0	40,0	4,5- 5,0	900	17,7	8,9	2,0
20 C	65/35(85/15 L/D) @ 110°C;	3,0	38,3	4,5	835	14,6	9,2	2,5
25 D	65/35(85/15 L/D) @ 120°C;	2,8	32,2	4,1	833	14,4	8,0	2,2
30 E*	65/35(50/50 L/D) @ 110°C	2,2	15,2	3,5	910	11,7	8,1	2,2
F*	65/35(50/50 L/D) @ 120°C;	1,9	17,2	2,5	1080	11,5	7,0	1,9
B*	56/44(50/50 L/D) @ 130°C;	1,8	4,1	2,4	925	3,8	5,5	2,2
G	50/50(85/15 L/D) @ 130°C;	1,3	2,5	1,5	900	-12,0	4,0	2,0

35

a) G es un material de la técnica anterior. Parte de las propiedades de (G) se publicaron previamente por Den Dunnen y colaboradores, J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757-766.

40

b) L_{Lac}: Longitud de las unidades de copolímero que consisten en monómeros de lactida (longitud de secuencia media).

c) L_{cap}: Longitud de las unidades de copolímero que consisten en monómeros de caprolactona (longitud de secuencia media).

45

*) Ejemplos comparativos.

Resultados y discusión

50

La Figura 1 muestra el efecto de la composición de polímero sobre la relación de esfuerzo-deformación inicial de las guías de nervios de poli(DL-lactida-ε-caprolactona) con diferente composición de monómero (copolímeros C (65/35-85/15 @ 110°C), D (65/35-85/15 @ 120°C), E (65/35-50/50 @ 110°C), F (65/35-50/50 @ 120°C), B 56/44-50/50 @ 130°C), y G (50/50-85/15 @ 130°C). Se deduce claramente de los resultados de la Tabla 2 y de la Figura 1 que al disminuir el contenido en lactida, se reducen las propiedades mecánicas. Sin embargo, las propiedades iniciales de todos los tubos A-F les hacen adecuados para ser aplicados para guías de nervios u otros dispositivos médicos. Además, los copolímeros con una relación L/D de 85/15 tienen mejores propiedades mecánicas iniciales que sus análogos de relación 50/50, si se preparan bajo las mismas condiciones. Ellos tienen también valores más elevados de la T_g. Además, cuanto más baja sea la temperatura de polimerización, mejores son las propiedades mecánicas. La temperatura de polimerización tiene sólo un pequeño efecto sobre el valor de T_g.

60

La Figura 2 muestra el esfuerzo a rotura (resistencia a la tracción) de las guías de nervios de poli(DL-lactida-ε-caprolactona) con relación de copolímero de 65/35 como una función del tiempo de degradación (experimento *in vitro*, disolución tampón de fosfato de pH 7,5, 37°C, 2 cargas, N = 3 por carga). Además, se representan los resultados de los tubos de copolímero G (relación de monómero del 50/50) para su comparación.

65

La Figura 3 muestra el cambio en el módulo elástico de las guías de nervios descritas bajo la Figura 2 (C, D, F y G) a lo largo del tiempo bajo las mismas condiciones.

ES 2 292 936 T3

De estas figuras se deduce que los copolímeros de la invención muestran propiedades mecánicas mejoradas para su aplicación en dispositivos médicos tales como guías de nervios bio-reasorbibles artificiales, en comparación con el material de la técnica anterior.

5 La Figura 4 muestra el hinchamiento de las guías de nervios preparadas a partir de los copolímeros C, D, F y G a lo largo del tiempo bajo las mismas condiciones. Claramente se muestra que tanto el contenido en lactida como la relación L/D afectan grandemente al hinchamiento de las guías de nervios.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material polimérico que comprende un copolímero de poli (DL-lactida- ϵ -caprolactona) obtenido mediante la copolimerización de DL-lactida y ϵ -caprolactona, el cual copolímero tiene un contenido en lactida de 51-75% en moles, preferiblemente de 55-70% en moles, y en el que la fracción del enantiómero D o del enantiómero L de la lactida es desde 65-95% en moles.
- 10 2. Material polimérico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fracción del enantiómero D o del enantiómero L de la lactida es desde 70-90% en moles, y preferiblemente de aproximadamente 85% en moles.
3. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un copolímero de poli(DL-lactida- ϵ -caprolactona) obtenido mediante la copolimerización de DL-lactida y ϵ -caprolactona, el cual copolímero tiene un contenido en lactida de 50-70% en moles.
- 15 4. Material polimérico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fracción del enantiómero D o del enantiómero L de la lactida es desde 65-95% en moles, preferiblemente desde 70-90% en moles, y más preferiblemente de aproximadamente 85% en moles.
- 20 5. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una polidispersidad (M_w/M_n) de menos de 1,8, y preferiblemente de menos de 1,2.
6. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una viscosidad intrínseca de más de 4 dl/g, preferiblemente de más de 5 dl/g, y lo más preferiblemente de más de 5,5 dl/g.
- 25 7. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se obtiene mediante la realización de dicha polimerización a una temperatura de 100°C-130°C, y preferiblemente de 110-120°C.
8. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se obtiene mediante la realización de dicha polimerización durante un período de 3-40 días, en el que la temperatura se elige preferiblemente linealmente dependiendo del tiempo de polimerización desde el intervalo: 130°C (en 3 días) a 100°C (en 40 días).
- 30 9. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se obtiene mediante la realización de dicha polimerización usando un catalizador, preferiblemente un catalizador de Sn(oct)₂, en una cantidad tal que la relación molar de los monómeros de lactida y de ϵ -caprolactona a dicho catalizador (M/I) sea desde 1000-100000, y preferiblemente desde 9000-12000.
- 35 10. Material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el copolímero tiene un contenido en lactida de 62-69% en moles.
- 40 11. Artículo para aplicación médica, que comprende un material polimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 45 12. Guía nerviosa de acuerdo con la reivindicación 10.

50

55

60

65

70

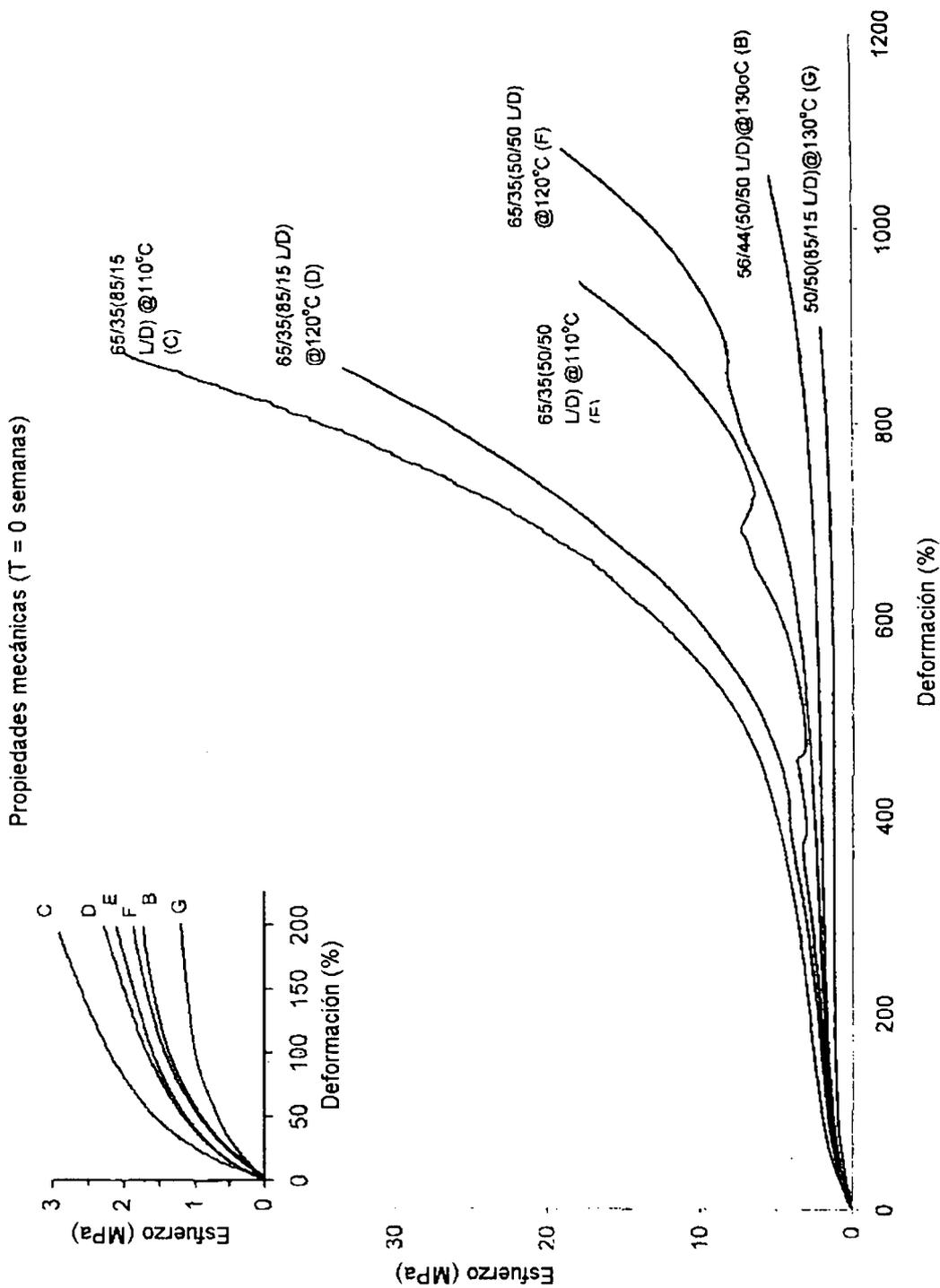


Fig. 1

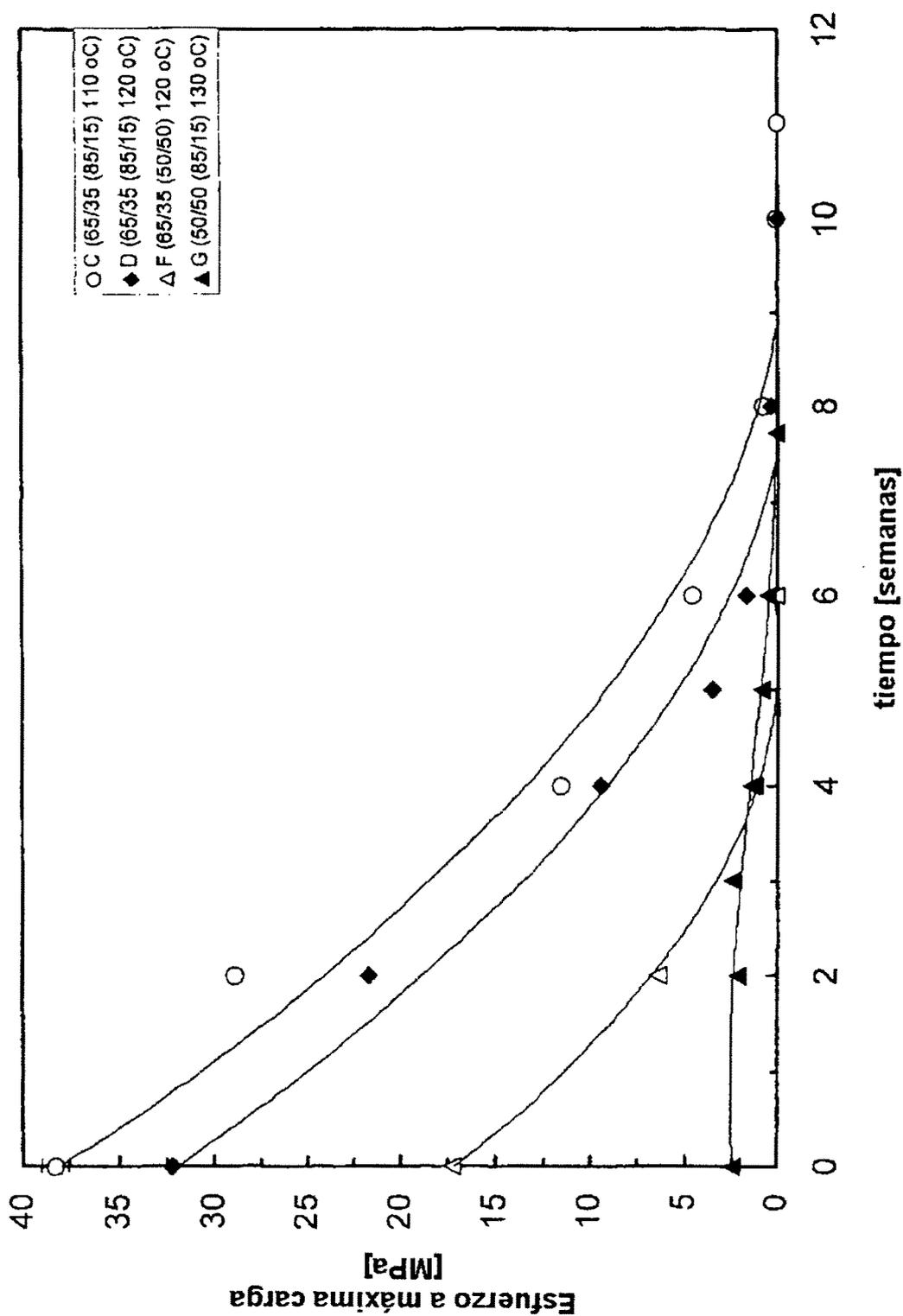


Fig. 2

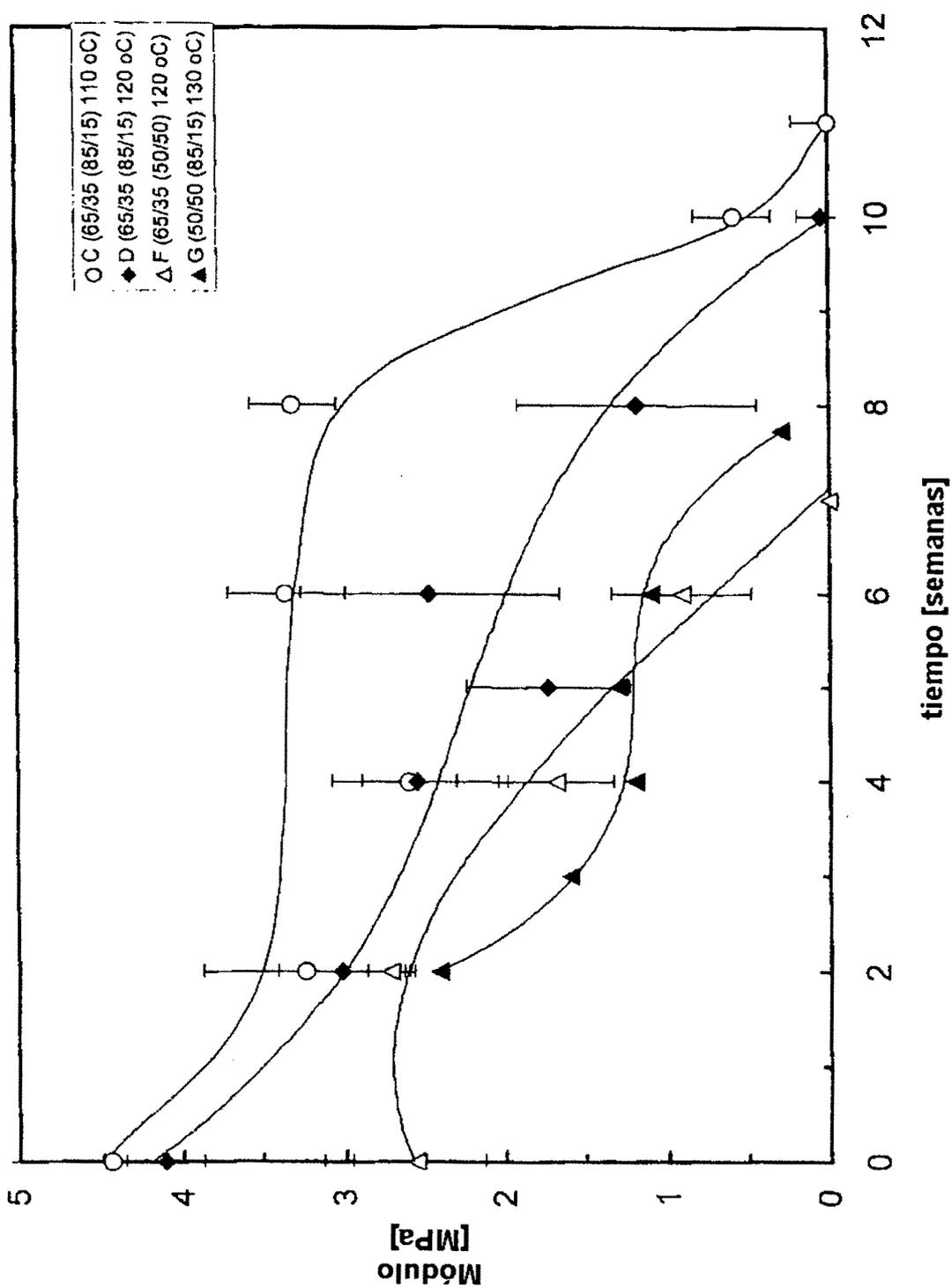


Fig. 3

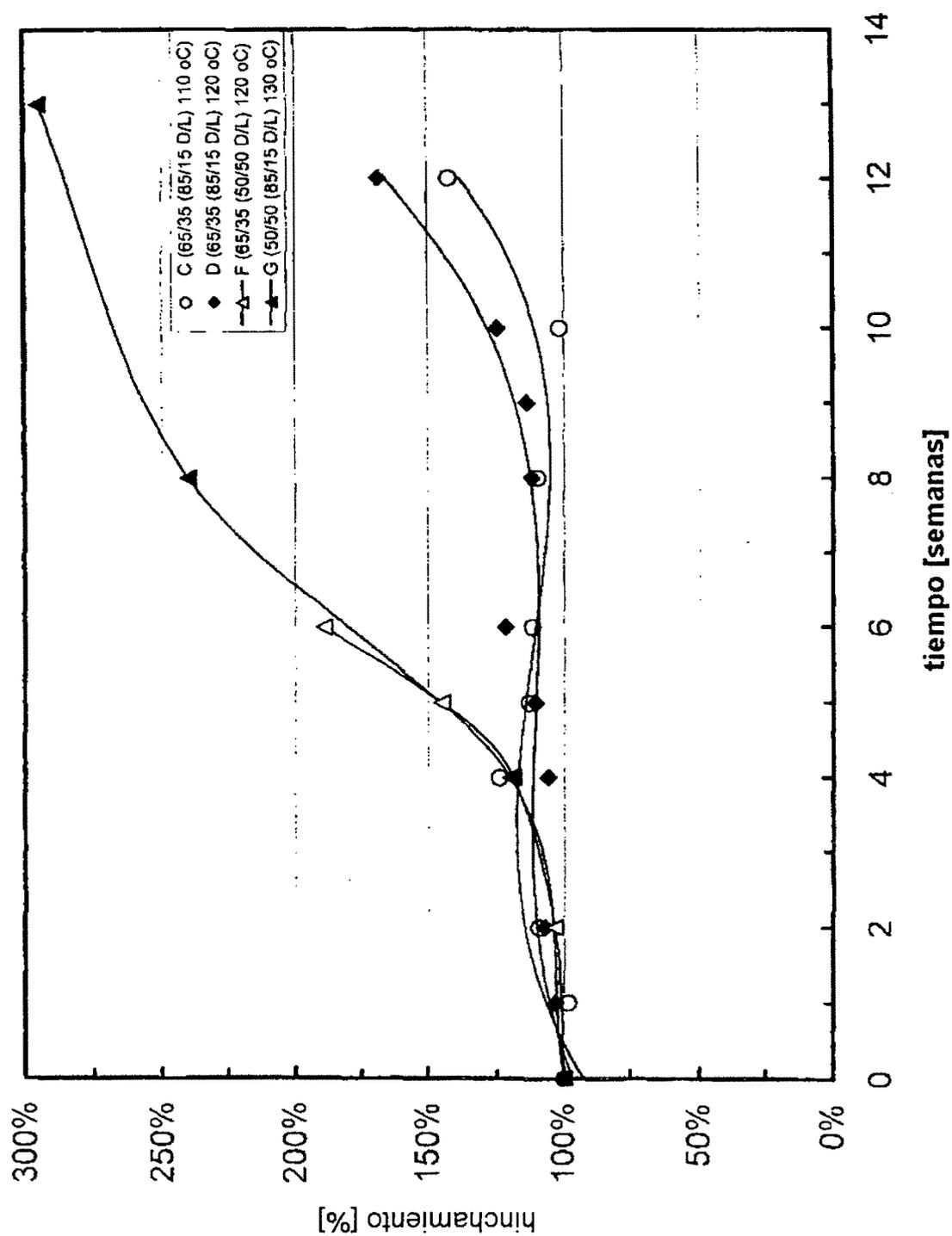


Fig. 4