



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 709**

51 Int. Cl.:
A61L 24/04 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700801 .6**
96 Fecha de presentación : **08.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581268**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Espumas biomédicas.**

30 Prioridad: **09.01.2003 EP 03075065**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.10.2011

73 Titular/es: **POLYGANICS B.V.**
Rozenburglaan 15A
9727 DL Groningen, NL

72 Inventor/es: **Hissink, Catharina, Everdina;**
Flipsen, Theodorus, Adrianus, Cornelius;
Zuidema, Johan y
Gibcus, Linda, Joan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Espumas biomédicas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere, generalmente, a materiales absorbentes biodegradables que son adecuados para rellenar antros o cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal. Más particularmente, se refiere a espumas absorbentes biodegradables, que pueden usarse, p. ej., en la forma de un taco, tampón o lámina, pongamos por caso para controlar la hemorragia (una esponja hemostática), el cierre de heridas y/o la regeneración de tejidos de soporte.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 El relleno nasal es la aplicación de rellenos a las cavidades nasales. El propósito más común del relleno nasal es controlar la hemorragia después de la cirugía del tabique o la reconstrucción nasal, para prevenir la sinequia (adhesión) o reestenosis y para tratar la epistaxis (hemorragia de la nariz). El relleno también se usa para proporcionar soporte al tabique después de la cirugía.

- 15 En casos de cirugía de septoplastia y rinoplastia, los rellenos no biodegradables convencionales frecuentemente se retiran dentro de las 24-48 horas después de la cirugía. En el caso de la epistaxis, el relleno se deja durante períodos de tiempo prolongados para promover la curación y para evitar que el paciente se toque e interfiera accidentalmente con la recuperación de la herida. El relleno puede dejarse en la nariz durante tanto como 7-10 días. Si la herida está alta en la cavidad nasal, a veces se usan rellenos tratados con vaselina y/o antibióticos. En la técnica, se usan vendajes para heridas biodurables para el relleno nasal. Estos rellenos biodurables tienen que retirarse después de varios días según se describió anteriormente. Retirar el relleno cuando la herida aún está fresca puede dañar de nuevo la cavidad nasal y está asociado con incomodidad del paciente. En algunos casos, está asociado incluso con una reacción vasovagal seguida por debilitamiento del paciente.

- 25 Se han propuesto en la técnica anterior numerosos materiales para el uso como espumas dentales y biomédicas para absorber o retirar fluidos corporales. Los rellenos convencionales que consisten en gasa o algodón tienen varias desventajas: la capacidad de absorción de fluidos del material es relativamente baja, la estructura es relativamente frágil y los hilos o fibras individuales pueden romperse, la ruptura errónea para retirar el material del cuerpo después de la cirugía interna puede conducir a graves complicaciones y el material es relativamente costoso.

- 30 Ciertos materiales sintéticos hidrófilos destinados a aplicaciones biomédicas tienen propiedades mejoradas cuando se comparan con materiales convencionales en cuanto a las capacidades de absorción y las propiedades fisicomecánicas. Ejemplos de tal material son los hidrogeles basados en poliuretano reticulados que se divulgan, p. ej., en los documentos US 3.903.232, US 3.961.629, US 4.550.126 y EP-A-O 335 669. Sin embargo, estos materiales son biodurables y no biodegradables.

- 35 Esta falta de biodegradabilidad hace a tales materiales menos adecuados para el uso en cavidades corporales durante la cirugía, ya que siempre existe una posibilidad de que la espuma se quede accidentalmente en el cuerpo. Por otra parte, retirar las espumas no biodegradables después de la aplicación en un orificio corporal natural puede ser muy incómodo para un paciente y puede abrir la herida y/o conducir a una cicatrización adicional del tejido.

- 40 A fin de prevenir estos efectos no deseados, se han sugerido esponjas o espumas absorbentes biodegradables que comprenden materiales de una fuente natural tal como gelatina, proteínas (colágeno), quitina, celulosa o polisacáridos. Sin embargo, todos estos materiales carecen de la resistencia mecánica requerida. Por ejemplo, la esponja hemostática de gelatina desnaturalizada del documento WO 90/13320 no tiene suficiente resistencia mecánica para detener una hemorragia nasal intensiva, debido a que la resistencia a la compresión del material en estado húmedo es demasiado baja y la esponja se licúa demasiado rápidamente después de aplicarse en la cavidad nasal. Por otra parte, las propiedades de los polímeros naturales son difíciles de controlar; pueden tener variaciones entre lotes y generalmente son más costosos que los materiales sintéticos. Además, un material biodegradable de fuentes naturales, especialmente de origen animal, no se prefiere, debido a los peligros biológicos asociados con su uso.

- 50 Vendajes quirúrgicos sintéticos que son absorbibles por el cuerpo se han divulgado en unas pocas solicitudes de patente. Los documentos US 3.902.497 y US 3.875.937 divulgan vendajes quirúrgicos de polímeros bioabsorbibles de poli(ácido glicólico) (PGA). Tales materiales, aunque son útiles en otras aplicaciones, no son útiles en aplicaciones en las que se requiere suficiente contrapresión de la espuma, tales como hemorragia nasal, debido a que el material es bastante duro y frágil y no es resiliente. Por lo tanto, las propiedades físicas de las espumas basadas en PGA no son adecuadas para la aplicación en muchas situaciones médicas. Es más, el material de PGA no es suficientemente hidrófilo para absorber la sangre durante una hemorragia intensiva. A fin de controlar la

hemorragia intensiva, las espumas exhiben preferiblemente altas capacidades de absorción debido a la naturaleza hidrófila del material. El documento WO-A-99/64491 describe poliuretanos biomédicos, que encuentran uso, p. ej., en la reconstrucción del menisco.

La necesidad de esponjas absorbibles o espumas absorbentes sintéticas que puedan dejarse en la herida está ahora muy reconocida. Los requisitos de tales espumas son a) una alta capacidad de absorción (de fluidos), particularmente para la sangre, b) rápida absorción de fluido, c) resistencia para ser manejadas fácilmente en procedimientos quirúrgicos, d) conformables de modo que se adapten a cualquier topografía o espacio, e) mantenimiento de las propiedades mecánicas, tales como resiliencia, durante un período de tiempo específico o después de la cirugía o después de la aplicación de la espuma y f) blandas de modo que eviten la lesión en tejidos sensibles. En algunos casos, la blandura de la espuma puede incrementarse mediante el humedecimiento de la espuma. Por lo tanto, la espuma absorbente también debe tener suficientes resistencia mecánica y elasticidad en una condición húmeda.

Existe una necesidad de espumas sintéticas biodegradables biocompatibles que puedan aplicarse como esponjas médicas o como vendajes para heridas con propiedades físicas y mecánicas mejoradas. Un objetivo particular de la presente invención es vencer las desventajas y los problemas asociados con las esponjas y las espumas absorbentes de la técnica anterior y proporcionar un material de espuma que sea biodegradable, que sea capaz de absorber líquidos o fluidos corporales y que tenga propiedades mecánicas mejoradas, tales como alta estabilidad, incluso cuando está húmedo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que una espuma absorbente biodegradable que comprende un polímero separado en fases que consiste en un segmento amorfo y un segmento cristalino y en el que al menos dicho segmento amorfo comprende un segmento hidrófilo proporciona propiedades físicas y mecánicas mejoradas para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal y no sufre las desventajas de las esponjas de la técnica anterior.

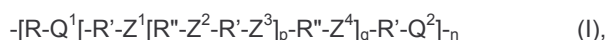
De acuerdo con la presente invención, el segmento amorfo debe comprender un segmento hidrófilo. Este segmento amorfo, también llamado en la técnica fase amorfa, es amorfo cuando se rellena en el antro u otra cavidad del cuerpo de un ser humano o un animal, entre otras cosas, cuando está húmedo, en estado húmedo, a pesar del hecho de que comprende un poliéter cristalino. Esto significa que, en estado seco, dicho poliéter cristalino puede dotar a la fase amorfa del polímero de propiedades parcialmente cristalinas. El comportamiento de la espuma en estado relleno determina las características de la espuma: en estado relleno, la espuma de la invención está comprendida por un segmento o fase blando hidrófilo amorfo y un segmento o fase duro cristalino.

El carácter separado en fases del polímero del que está comprendida la espuma de la invención dota al material de características muy adecuadas. La presencia de un segmento o grupo hidrófilo en la fase amorfa del polímero del que está comprendida la espuma de la invención dota además a dicha espuma de características requeridas tales como la capacidad para absorber líquidos y ser fácilmente biodegradable.

También pueden estar presentes grupos hidrófilos en el segmento duro del polímero, pero la presencia de grupos hidrófilos en el segmento duro no debe dar como resultado la desintegración inmediata de la espuma cuando se pone en contacto con fluidos. Esencialmente, el segmento o fase duro cristalino debe aportar rigidez a la espuma, mantener la espuma intacta y evitar el hinchamiento de la espuma cuando se pone en contacto con fluidos. Además, una espuma de la invención puede comprender más de un segmento o fase amorfo.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una espuma absorbente biodegradable, adecuada para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, que comprende un polímero separado en fases que consiste en un segmento amorfo y un segmento cristalino, y en el que dicho segmento amorfo comprende un segmento hidrófilo.

En una realización de dicho aspecto, se proporciona una espuma absorbente biodegradable, espuma que comprende un polímero de la fórmula:



en la que R se selecciona de uno o más poliésteres, polieterésteres, poliéteres, polianhídridos y/o policarbonatos alifáticos, y al menos un R comprende un segmento hidrófilo, R' y R'' son independientemente alquileo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con restos S, N, P u O protegidos y/o que comprenden S, N, P u O (p. ej. grupos éter, éster, carbonato y/o anhídrido) en la cadena de alquileo, Z¹-Z⁴ son independientemente amida, urea o uretano, Q¹ y Q² son independientemente urea, uretano, amida, carbonato, éster o anhídrido, n es un número entero de 5-500, p y q son independientemente 0 o 1, con tal de que cuando q sea 0, R

sea una mezcla de al menos un segmento de poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos segmento de poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo. Los restos que contienen O en la cadena de alquileo, si están presentes, son preferiblemente grupos hidrófilos, en particular grupos éter, ya que tales grupos hidrófilos pueden proporcionar un tiempo de degradación reducido al polímero, lo que puede ser deseable para el uso del polímero en implantes.

La forma más imple del polímero del que puede estar comprendida una espuma de la invención es de la fórmula: $-R-Q^1-R'-Q^2-$, es decir cuando $q=0$.

De acuerdo con la presente invención, el segmento amorfo está comprendido en la parte $-R-$ del polímero de acuerdo con la fórmula (I). En caso de que $q=1$, la parte $Q^1[-R'-Z^1-[R''-Z^2-R'-Z^3]_p-R''-Z^4]_q-R'-Q^2$ del polímero de acuerdo con la fórmula (I) representa el segmento cristalino. En este caso particular, los segmentos amorfo y cristalino son alternos, aportando así al segmento duro una longitud de bloques uniforme.

Según se describe anteriormente, R puede representar una mezcla de dos o más tipos diferentes de poliésteres, polieterésteres, poliéteres, polianhídridos y/o policarbonatos alifáticos, mezcla que comprende tipos tanto amorfos como cristalinos, de modo que ambos estén comprendidos en una espuma de la invención. En el caso de que se proporcione una mezcla de tipos amorfos y cristalinos en un polímero de acuerdo con la fórmula (I), al menos un segmento hidrófilo se proporciona en al menos un segmento R amorfo.

En un polímero de acuerdo con la fórmula (I), Q^1 y Q^2 pueden seleccionarse de grupos amida, urea, uretano, éster, carbonato o anhídrido, mientras que Z^1 a Z^4 deben elegirse de grupos amida, urea o uretano de modo que al menos 4 grupos formadores de enlaces de hidrógeno estén presentes en una línea en el segmento cristalino. El grupo R' en $-Z^2-R'-Z^3-$ puede ser diferente o similar a R' en $-Q^1-R'-Z^1-$ o $-Z^4-R'-Q^2-$.

Según se indica, R comprende un segmento hidrófilo y tal segmento hidrófilo puede ser muy adecuadamente un segmento de éter, tal como un segmento de poliéter derivable de compuestos de poliéter tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o polibutilenglicol. Además, un segmento hidrófilo comprendido en R puede derivarse de polipéptido, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona) o poli(metacrilato de hidroximetilo). Un segmento hidrófilo es preferiblemente un poliéter.

En una realización alternativa, se proporciona mediante la presente invención una espuma absorbente biodegradable, espuma que comprende un polímero de la fórmula:



en la que R, Q^1 , Q^2 y n son como se describen anteriormente, Q^1 y Q^2 son independientemente urea, uretano, amida, carbonato, éster o anhídrido, preferiblemente urea, uretano o amida, R''' se elige de R, R' o R'' según se describen anteriormente, con tal de que cuando R''' sea R' o R'', R sea una mezcla de al menos un poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos un poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo. Cuando R''' es R, se proporciona en dicho polímero al menos un poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos un poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo. De nuevo, se proporciona a continuación un segmento hidrófilo en dicho segmento amorfo del polímero separado en fases y los segmentos amorfos y cristalinos son alternos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) según se define anteriormente.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, que comprende hacer reaccionar:

uno o más prepolímeros de la fórmula:



con uno o más diisocianatos de la fórmula:



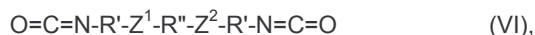
y opcionalmente uno o más extendedores de cadena de la fórmula:



en las que R, R' y R" son como se definen en la fórmula (I), y A, A', B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina. Preferiblemente, la reacción de extensión de cadena con (productos de reacción de) los compuestos anteriores (III), (IV) y (V) se realiza en un disolvente, más preferiblemente en 1,4-dioxano o trioxano, aún más preferiblemente 1,4-dioxano. En una realización aún más preferida, una reacción entre los compuestos (III) y (IV) se realiza en masa, después de lo cual se realiza una llamada reacción de extensión de cadena con el compuesto (V) en un disolvente.

En una alternativa de esta realización, una reacción entre los compuestos (IV) y (V) se realiza en masa, después de lo cual se realiza una llamada reacción de extensión de cadena con el compuesto (III) en un disolvente. Al elegir la secuencia de hacer reaccionar entre sí los compuestos de las fórmulas (III), (IV) y (V), es decir, en primer lugar (III) y (IV) y a continuación (V), o, alternativamente, en primer lugar (IV) y (V) y a continuación (III), la organización y las propiedades del polímero resultante pueden adaptarse y controlarse.

A fin de proporcionar polímeros separados en fases con propiedades aún mejores, la secuencia de hacer reaccionar entre sí los compuestos de las fórmulas (III), (IV) y (V) puede adaptarse adicionalmente, pongamos por caso, al hacer reaccionar en primer lugar los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) para formar un complejo intermedio. Dependiendo de las relaciones molares de los compuestos (IV) y (V) usadas (es decir, uno de los compuestos debe estar presente en exceso sobre el otro), bien se forma un diisocianato de acuerdo con la fórmula:



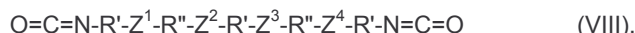
con R', R'', Z¹ y Z² como se definen anteriormente,

o bien un compuesto con grupos extremos de hidroxilo, carboxilo o amina, es decir un compuesto de la fórmula:



en la que R', R'', Z¹, Z², B y B' son como se definen anteriormente.

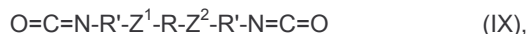
El compuesto (VI), es decir el complejo de diisocianato intermedio, puede usarse directamente en una reacción con el compuesto de la fórmula (III), mientras que el compuesto (VII), es decir el compuesto intermedio con grupos extremos de hidroxilo, carboxilo o amina, se hace reaccionar de nuevo con diisocianato de la fórmula (IV) en exceso para dar un diisocianato de la fórmula:



en la que R', R'' y Z¹-Z⁴ son como se definen anteriormente, compuesto (VIII) que se usa a continuación en una reacción con el compuesto (III) para dar un polímero de la invención.

El resultado de este último método es un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) en la que los elementos R' y R'' están comprendidos en la forma alterna de un segmento R'-R''-R'-R'', y en la que los elementos R' y R'' están conectados mediante diversos tipos de enlaces químicos Z.

Esta estructura polimérica también puede prepararse mediante un método alternativo en el que un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con compuesto de la fórmula (V) en exceso para dar un compuesto intermedio de la fórmula (VII) seguido por hacer reaccionar este compuesto intermedio con otro compuesto intermedio de la fórmula:



generado al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con un exceso del compuesto de la fórmula (IV). La reacción entre un compuesto de la fórmula (VII) y un compuesto de la fórmula (IX) dará como resultado la formación de un compuesto polimérico con una secuencia de segmento -R'-R-R''-R'-R''-.

Un polímero de fórmula (I) y con q=0 (o fórmula (II) con R'''=R') puede obtenerse mediante una reacción de extensión de cadena de al menos dos compuestos de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) con tal de que R sea una mezcla de al menos un segmento de poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos un segmento de poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo que contiene un grupo hidrófilo.

El polímero de la presente invención puede producirse en masa o, más preferiblemente, puede producirse en un disolvente. Un disolvente muy adecuado es 1,4-dioxano o trioxano. La ventaja de producir un polímero de la presente invención en un disolvente es que se proporciona así un material de partida muy ventajoso para la preparación de una espuma de la invención. Este material de partida ya está presente en forma de una solución, y no necesita efectuarse la prolongada disolución de polímeros en disolventes. El más preferido es el uso del

disolvente 1,4-dioxano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una espuma de la invención, que comprende proporcionar una solución de un polímero separado en fases, polímero que comprende un segmento amorfo y un segmento cristalino y en el que al menos el segmento amorfo comprende un segmento hidrófilo, en 1,4-dioxano o trioxano, congelar la solución y sublimar el disolvente mediante liofilización. La liofilización puede realizarse mediante métodos estándar conocidos en la técnica.

En una realización alternativa, una espuma de la invención puede prepararse mediante un método que comprende proporcionar un polímero biodegradable separado en fases y formar dicho polímero como una espuma de la invención, por ejemplo, al usar un agente de expansión en un método de extrusión según se conoce en la técnica. Tal método de extrusión puede comprender, pongamos por caso, la fusión de dicho polímero y la extrusión de la masa fundida así formada como una espuma mediante la ayuda de un gas, preferiblemente un gas tal como dióxido de carbono.

En otra realización alternativa más, una espuma de la invención puede prepararse, pongamos por caso, mediante un método que comprende preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) al hacer reaccionar una molécula de diisocianato de la fórmula (IV), o uno de los compuestos de diisocianato intermedios (VI), (VIII) o (IX) según se describen anteriormente, con un ácido dicarboxílico o ácido hidroxycarboxílico de la fórmula (III) y/o (V), opcionalmente en combinación con un prepolímero dihidroxilado de la fórmula (III) y opcionalmente en presencia de agua, y permitir la generación in situ de dióxido de carbono durante la terminación de la reacción de polimerización. La relación de grupos isocianato a grupos carboxilo e hidroxilo (incluyendo agua) debe estar preferiblemente cerca de 1.

Sin embargo, en una realización preferida, un método para preparar una espuma absorbente biodegradable, adecuada para rellenar antros y otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, comprende preparar un polímero de acuerdo con la invención en 1,4-dioxano o trioxano, diluir la solución de polímero durante la polimerización con el disolvente, congelar la mezcla de reacción y sublimar el disolvente, según se indicaba anteriormente.

En otra realización más, una espuma de la invención puede prepararse mediante un método que comprende preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (II) al hacer reaccionar entre sí al menos dos compuestos diferentes de acuerdo con la fórmula (III). En este caso, R comprende al menos un segmento hidrófilo y al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (III) proporciona un segmento cristalino, y al menos un segundo compuesto de acuerdo con la fórmula (III) proporciona un segmento amorfo, proporcionándose dicho al menos un segmento hidrófilo en dicho segmento amorfo (R' es R en la fórmula (II)). Alternativamente, compuestos de fórmula (III) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula (V) o (VII) y en combinación con una reacción de extensión de cadena en presencia de un activador, tal como N-hidroxisuccinimida o derivados, carbonildiimidazol, aldehídos, maleimidas o dicitohexilcarbodiimida (DCC). Tales reacciones son bien conocidas en la técnica.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una espuma absorbente sintética biodegradable, adecuada para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, obtenible mediante un método de la presente invención.

En un aspecto final, la presente invención se refiere al uso de una espuma de acuerdo con la invención como una esponja hemostática, como un material para el vendaje de heridas, como un relleno para antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, incluyendo rellenos dentales, o como un vehículo de aporte de fármacos, así como al uso de un polímero biodegradable separado en fases de la invención para la fabricación de una espuma de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra esquemáticamente la conformación y las dimensiones de una espuma de poliuretano que contiene polietilenglicol de acuerdo con la invención para el uso pretendido como un vendaje nasal.

La Figura 2 muestra el comportamiento térmico de espumas de poliuretanos que contienen polietilenglicol de la invención con diferente composición de prepolímero, estéril y no estéril, según se describe en los resultados y el análisis de los ejemplos.

La Figura 3 muestra la capacidad de absorción de agua de una espuma preparada a partir de un poliuretano basado en (glicólido-ε-caprolactona (50/50))/PEG1000 (3/1) (p/p), según se describe en los resultados y el análisis de los ejemplos.

La Figura 4 muestra la viscosidad intrínseca de tres espumas de PU frente a su tiempo de degradación a

37°C, según se describe en los resultados y el análisis de los ejemplos.

5 La Figura 5 muestra el tiempo hasta la fragmentación frente a la viscosidad intrínseca de espumas al 1,8% basadas en (láctido-ε-caprolactona (50/50))/PEG1000 (1/1) (p/p) en una solución tamponadora a 37°C durante la acción de una pesa de 50 gramos según se describe en los resultados y el análisis de los ejemplos.

La Figura 6 muestra la incomodidad del paciente experimentada durante la retirada de un vendaje nasal (Nasopore) del grupo experimental (con un vendaje de acuerdo con una espuma de la presente invención) frente al grupo de control (un vendaje biodurable).

10 La Figura 7 muestra la presencia de hemorragias nasales durante la retirada de un vendaje nasal (Nasopore) del grupo experimental (con un vendaje de acuerdo con una espuma de la presente invención) frente al grupo de control (un vendaje biodurable).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Se entiende que el término "esponja" significa una estructura porosa caracterizada porque la estructura está reticulada y tiene una superficie interna considerablemente mayor que su superficie externa, porque contiene espacios huecos (poros) dentro de la estructura reticulada y porque puede absorber muchas veces su propio peso en líquidos en un corto período de tiempo. Una "espuma", por otra parte, no necesariamente posee estas características de absorción específicas y puede, pongamos por caso, usarse para el cierre de heridas, p. ej. para prevenir la infección y/o la adhesión tisular, o con propósitos de regeneración de tejidos (crecimiento interno de células en los poros). Por otra parte, una espuma puede incluir tales estructuras porosas que son capaces de 20 absorber fluidos. Tales espumas son la materia de la presente invención y también se denominan espumas absorbentes (incluyendo esponjas).

El término "relleno", según se usa en la presente memoria, se refiere a la acción de colocar un material absorbente en una forma de tamaño adecuado (denominada rellenos, tampones, tacos o vendajes) en un antro u otra cavidad corporal.

25 El término "antro", según se usa en la presente memoria, se refiere a una cavidad corporal presente en la naturaleza, que también puede ser una luz.

El término "biodegradable", según se usa en la presente memoria, se refiere a la capacidad de un polímero para ser activado bioquímicamente en general por células u organismos vivos o parte de estos sistemas, incluyendo hidrólisis, y para degradarse y desintegrarse en productos químicos o bioquímicos.

30 El término "biorreabsorbible", según se usa en la presente memoria, se refiere a la capacidad de ser completamente metabolizado por el cuerpo de un ser humano o un animal.

El término "polímero separado en fases", según se usa en la presente memoria, se refiere a un polímero que comprende segmentos blandos (amorfo), así como segmentos duros (cristalinos), teniendo el segmento duro una temperatura de transición de fase de al menos las temperaturas corporales de mamífero (que son generalmente 37°C para seres humanos) y manifestándose la morfología separada en fases cuando la espuma preparada a partir de tal polímero se aplica en el cuerpo de un ser humano o un animal durante un período de tiempo suficiente. Además, el polímero puesto bajo condiciones de temperatura comparables al cuerpo de un ser humano o un animal exhibe dicha morfología separada en fases. Un polímero separado en fases se caracteriza por la presencia de al menos dos fases inmiscibles o parcialmente miscibles con una morfología diferente en condiciones ambientales normales. Dentro de un material pueden estar presente una fase de caucho y una fase cristalina (a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea y por debajo de la temperatura de fusión de la fase cristalina) o una fase vítrea y una cristalina (a una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea de la fase amorfa). Además, al menos dos fases amorfas pueden estar presentes a una temperatura entre las dos transiciones de fase, p. ej. una fase vítrea y una cauchosa. A una temperatura por encima de la transición de fase más alta que es una temperatura bien de fusión o bien de transición vítrea, las fases líquida y cauchosa o las dos cauchosas, respectivamente, pueden formar una morfología de fases mixtas o todavía pueden ser inmiscibles. Las fases líquidas y/o cauchosas inmiscibles dan como resultado un polímero con una morfología separada en fases sin las propiedades mecánicas deseadas en condiciones ambientales normales.

50 El término "amorfo", según se usa en la presente memoria, se refiere a segmentos presentes en el polímero de la invención con al menos una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura de los antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal en los que se rellena la espuma, y también puede referirse a una combinación de un segmento amorfo y cristalino que es completamente amorfa cuando se rellena en el cuerpo de un ser humano o un animal. Por ejemplo, PEG en un prepolímero puede ser cristalino en forma pura, pero puede

ser amorfo cuando está comprendido en el segmento R de un poliuretano de la fórmula (I) o (II). Segmentos de PEG más largos también pueden ser parcialmente cristalinos cuando están comprendidos en el segmento R de un poliuretano de la fórmula (I) o (II), pero serán amorfos ("se disuelven") cuando se ponen en contacto con agua. Por lo tanto, tales segmentos de PEG más largos son parte del segmento blando del polímero separado en fases de la fórmulas (I) o (II), mientras que el segmento duro debe seguir siendo de naturaleza cristalina para proporcionar suficiente soporte a una espuma en estado húmedo y relleno durante, al menos, un cierto período de tiempo.

El término "cristalino", según se usa en la presente memoria, se refiere a segmentos, presentes en el polímero de la invención, que son cristalinos cuando se rellenan en el cuerpo de un ser humano o un animal, es decir, que tienen una temperatura de fusión por encima de la temperatura de los antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal en los que se rellena la espuma.

Un "segmento hidrófilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un segmento que comprende al menos un, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos tres, grupos hidrófilos tales como los que pueden ser proporcionados, pongamos por caso, por conexiones C-O-C o éter. Un segmento hidrófilo puede así estar proporcionado por un segmento de poliéter. Un segmento hidrófilo también puede estar proporcionado por un polipéptido, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona) o poli(metacrilato de hidroximetilo). Un segmento hidrófilo se deriva preferiblemente de polialquilenglicol, tal como polietilenglicol, polipropilenglicol o polibutilenglicol. El segmento hidrófilo preferido es un segmento de polietilenglicol (PEG).

El término "segmento", según se usa en la presente memoria, se refiere a una estructura polimérica de cualquier longitud. En la técnica de la tecnología de los polímeros, una estructura polimérica larga se denomina a menudo un bloque, mientras que una estructura polimérica corta se denomina a menudo un segmento. Se entiende que ambos significados convencionales están comprendidos en el término "segmento", según se usa en la presente memoria.

La espuma absorbente biodegradable de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de que no tiene que retirarse mecánicamente después de aplicarse a un antro, tal como la cavidad nasal, ya que se degrada a lo largo del tiempo. El tiempo antes de que el material empiece a perder sus propiedades mecánicas y se desintegre permite que el tejido circundante se cure. Mientras tanto, el tejido es soportado y retenido en posición por una espuma de la invención debido a sus propiedades mecánicas y la espuma es capaz de absorber cantidades considerables de fluido. Después de un cierto período de tiempo, la espuma se degrada y se desintegra. De este modo, se evita el daño al tejido circundante, o sólo se produce en una extensión muy limitada.

Las características de este material de espuma son producidas en gran parte por la naturaleza del material polimérico a partir del cual se prepara la espuma. Este material polimérico comprende un polímero separado en fases que consiste en un segmento amorfo y un segmento cristalino. Si querer limitarse por una teoría, se cree que esta separación de fases de los diversos segmentos blandos (amorfos) y duros (cristalinos) se atribuye a las propiedades mecánicas específicas del material de espuma, tales como su resiliencia.

Una espuma de la presente invención comprende, entre otras cosas, un polímero en el que se proporcionan enlaces uretano, urea o amida. Estos enlaces se indican Z^1 - Z^4 y opcionalmente Q^1 y Q^2 en las fórmulas definidas anteriormente en la presente memoria y constituyen parte del segmento cristalino del polímero de la invención con tal de que $q \neq 0$. Puesto que estos segmentos cristalinos duros son químicamente incompatibles con poliésteres, polieterésteres, poliéteres, polianhídridos o policarbonatos alifáticos amorfos comprendidos en el segmento R, se produce separación de fases en el polímero. Los segmentos duros cristalizan y forman enlaces de hidrógeno fuertes con otros segmentos duros, dando como resultado reticulaciones físicas.

Por otra parte, la biodegradabilidad del material se consigue mediante el suministro de enlaces enzimáticamente segmentables o hidrolizables en un polímero de la invención. Para que el material sea biodegradable, varios tipos de polímeros conocidos en la técnica pueden así estar comprendidos en un polímero de la invención. Tales polímeros biodegradables pueden incluir polímeros con uno o más restos hidrolizables éster, anhídrido y/o carbonato, opcionalmente combinados con restos éter. Tales grupos son muy adecuados proporcionados en el elemento R de acuerdo con la fórmula (I) o (II) para un polímero para el uso en una espuma de la invención, aunque los restos éter o éster también pueden estar comprendidos en los elementos R' y/o R" del segmento cristalino. En caso de que q sea cero en los polímeros de fórmula (I) o en caso de que no haya grupos formadores de enlaces de hidrógeno en el copolímero, p. ej. en polímeros distintos de aquellos de fórmula (I), es decir tales como en aquellos de la fórmula (II), la separación de fases del segmento duro cristalino y los segmentos blandos amorfos se proporciona mediante grupos poliéter, poliéster, polianhídrido y/o policarbonato incompatibles, siendo cristalina al menos una fase, comprendidos, por ejemplo, a través de R en la fórmula (I) o de otro modo.

Se cree que los polímeros de la invención se degradan mediante el mecanismo de hidrólisis y/o enzimático de las conexiones éster, carbonato, anhídrido, uretano, urea o amida. La velocidad de degradación y otras propiedades pueden regularse eligiendo el contenido y la combinación de estos restos en el polímero final.

Ejemplos de polímeros biodegradables sintéticos que pueden aplicarse en la fabricación de espumas de la presente invención son aquellos basados en poliésteres, polihidroxiácidos, polilactonas, poliésteres, policarbonatos, polidioxanonas, polianhídridos, poliuretanos, poliéster(éter)uretanos, poliuretanourea, poliamidas, poliesteramidas, poliortoésteres, poliaminoácidos, polifosfonatos y polifosfacenos. El material polimérico también puede estar compuesto por mezclas de los componentes anteriores bien como diferentes bloques de construcción del copolímero o el polímero reticulado o bien como una combinación de dos o más (co)polímeros.

Para dotar al material de espuma de características absorbentes, se ha encontrado por otra parte que los polímeros usados para la preparación de las espumas de la presente invención pueden mejorarse considerablemente mediante la combinación del polímero con polímeros o grupos hidrófilos. Esto significa que los polímeros mencionados anteriormente se combinan químicamente con estos grupos hidrófilos, p. ej. al incorporar polímeros hidrófilos en la cadena principal o las cadenas laterales de los polímeros resultantes. Además, una espuma de la invención puede comprender combinaciones físicas de polímeros biodegradables e hidrófilos. Los polímeros o grupos hidrófilos pueden basarse en poliéteres, polipéptidos, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona) o poli(metacrilato de hidroximetilo) (poli-HEMA). El polímero hidrófilo preferido es un poliéter, v. gr. un polímero o segmento que comprende al menos un grupo -C-O-C-, debido a que estos compuestos son fáciles de manejar en reacciones de síntesis química. Es más, estos compuestos se consideran generalmente seguros (GRAS). El poliéter preferido es el polietilenglicol. Los grupos hidrófilos son parte del segmento blando donde incrementarán la velocidad de degradación de los grupos éster, carbonato o anhídrido bajo las condiciones en las que han de aplicarse las espumas de la presente invención, y adicionalmente pueden ser parte del segmento duro.

En particular, la capacidad de absorción (cantidad de captación de agua y velocidad de la misma) y el comportamiento de degradación pueden así controlarse al incorporar durante la síntesis una cantidad adecuada de estos polímeros o grupos hidrófilos. Así, también es posible incorporar grupos hidrófilos en el segmento duro para incrementar la solubilidad y/o la velocidad de degradación del segmento duro y así acortar el tiempo necesario para completar la degradación o reabsorción del polímero, sin embargo, debe tenerse cuidado de que el segmento duro dote al polímero separado en fases de suficiente resiliencia, incluso cuando esté húmedo.

A partir de lo anterior, está claro que, mediante la selección apropiada de los segmentos blandos y duros, puede controlarse el período de tiempo para la biodegradación por las enzimas y los fluidos del cuerpo de un ser humano o un animal, así como la extensión hasta la que se degrada el material. Una biodegradación completa dará como resultado fragmentos que son suficientemente pequeños para ser metabolizados por el cuerpo. En una aplicación particular del material, tal como un vendaje nasal, los productos de degradación de este material, en fragmentos menores o mayores, se depuran bien a través del canal digestivo o bien a través de los orificios corporales, tales como la nariz, las fosas nasales, antes de que se degraden en fragmentos que pueden ser metabolizados por el cuerpo. Una espuma absorbente de acuerdo con la invención puede comprender adecuadamente materiales poliméricos que no son completamente biorreabsorbibles, sino solo biodegradables hasta una extensión que permita la depuración, en fragmentos menores o mayores, desde la cavidad en la que se aplican.

El tiempo hasta que empieza la fragmentación de la espuma (que es el tiempo hasta que se pierde la resistencia mecánica de la espuma al ejercer una ligera presión, aunque la espuma podría mostrar todavía algún comportamiento elástico) puede variar de una pocas horas hasta varias semanas, pero es preferiblemente de 1 h - 21 días, más preferiblemente de 6 h a 5 días, dependiendo el tiempo preferido de la zona y el propósito de la aplicación. La fragmentación (falta de cohesión del material y/o la estructura de la espuma) y la desaparición completa es preferiblemente de 1-10 días, más preferiblemente de 2-5 días en el caso de que la espuma tenga que depurarse de la herida después de un uso temporal (p. ej. un relleno nasal). En caso de que la espuma se use en una cavidad formada artificialmente tal como un implante dental para cerrar una comunicación oroantral o como una esponja hemostática, el tiempo hasta que comienza la fragmentación está preferiblemente dentro de 1 y 14 días. Durante este tiempo y posteriormente, puede tener lugar el crecimiento interno tisular en el material de espuma altamente poroso, seguido por una degradación completa y una absorción de los productos de degradación por el cuerpo. El tiempo hasta que el material se degrada completamente y se absorbe dependerá del tipo de bloques de construcción del polímero y su velocidad de degradación hidrolítica y/o enzimática. Este puede variar de varias semanas o meses a unos pocos años.

En la cavidad oral, p. ej. después de una extracción dental, una espuma absorbente de acuerdo con la invención puede biodegradarse más lentamente, a fin de permitir el crecimiento de nuevo tejido. En la cirugía dental, pongamos por caso, pueden producirse situaciones en las que se requiere un material completamente biorreabsorbible. Pongamos por caso, durante la extracción de un elemento del maxilar superior, puede crearse una comunicación entre la cavidad oral y el seno maxilar. Tal comunicación oroantral se cierra habitualmente mediante un procedimiento quirúrgico en el que un colgajo mucosal se sutura sobre la herida. El cierre con una espuma biorreabsorbible de la presente invención tiene la ventaja de disminuir la incomodidad del paciente. El cierre con una espuma biorreabsorbible de la invención protege el seno maxilar de la infección.

Por otra parte, la espuma absorbente absorbe sangre mediante su estructura hemostática y porosa y presenta suficiente resistencia para permanecer apropiadamente situada durante el tiempo de curación de la herida. Puede

crecer nuevo tejido en la espuma absorbente. Después de un cierto período, que puede controlarse mediante la selección apropiada del polímero usado para su fabricación, la espuma absorbente biodegradable de la invención se degradará hasta un mero residuo y finalmente será completamente metabolizada por el cuerpo.

Tal espuma absorbente completamente metabolizable está relacionada con otra ventaja de la presente invención. Si la espuma absorbente biorreabsorbible de la invención se aplica en el cuerpo de un ser humano o un animal (por ejemplo una esponja de laparotomía hemostática o como un implante) y se deja en su lugar sin la intención de ser retirada nunca del mismo, los productos de degradación tienen que ser metabolizados por el cuerpo. Por lo tanto, el material polimérico a partir de cual se prepara una espuma absorbente de acuerdo con la presente invención se elige preferiblemente de modo que sea completamente bioabsorbible. La aplicación del tal espuma absorbente bioabsorbible en una intervención quirúrgica tiene la ventaja de que el material no tiene que retirarse necesariamente después de la cirugía, sino que puede dejarse en su lugar. Un aspecto de la presente invención es proporcionar una espuma absorbente sintética biodegradable para el uso en el cuerpo de un ser humano o un animal.

Los materiales de acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de que se desintegrarán en un período de tiempo de varios días, o como máximo varias semanas. Esto reduce la incidencia de complicaciones inducidas por la retirada de la hemostasis e incrementa la comodidad del paciente. De acuerdo con la invención, se proporciona un material que tiene propiedades mecánicas superiores, incluyendo excelente elasticidad y soporte para el tejido circundante, lo que es importante para restañar el flujo de sangre y/o mantener el tejido en su posición. No obstante, el material es capaz de desintegrarse rápidamente, seguido por la depuración desde una cavidad corporal en la que se aplica. Esta combinación de rasgos no puede alcanzarse usando materiales biodegradables convencionales de origen derivado de animales. Se requiere que las propiedades elásticas (así como su mantenimiento durante la aplicación) soporten la herida suficientemente para detener la hemorragia y/o prevenir la adhesión tisular.

Una espuma de la presente invención puede tener una densidad de 0,01-0,2 g/cm³, preferiblemente de 0,02-0,07 g/cm³. Por otra parte, una espuma de la presente invención puede tener una porosidad de 85-99%, preferiblemente de 92-98%, aún más preferiblemente de 95-98%. Una espuma de la presente invención tiene suficiente capacidad de absorción de fluidos a la temperatura corporal.

La capacidad de absorción de fluidos está determinada principalmente por la absorción capilar de agua en los poros, debido a la presencia de la naturaleza hidrófila del polímero y la geometría de los poros. Los poros de la espuma deben ser suficientemente pequeños para retener los fluidos. La cantidad de agua absorbida en una espuma altamente porosa es casi igual para un intervalo de porosidades, puesto que el volumen de poros total de la espuma está poco afectado. Esto significa que la capacidad medida en g de agua/g de polímero depende de la densidad de la espuma: p. ej. el doblado de la densidad desde 0,01 gramos/cm³ hasta 0,02 gramos/cm³ dará la mitad de capacidad de absorción (g/g). Por lo tanto, la capacidad de absorción se mide como la cantidad de agua (g) absorbida por volumen (cm³), que es preferiblemente 0,5-0,99 g/cm³, más preferiblemente 0,75-0,97 g/cm³. Por ejemplo, una espuma de poliuretano hidrófila como la descrita en los ejemplos con una densidad de 0,04 g/cm³ y que tiene una porosidad de 96,4% tiene una capacidad de absorción de 0,89 g de agua por cm³. Esta es similar a una capacidad de 20 gramos de agua por gramo de material de polímero.

En aplicaciones a hemorragias nasales, la captación de fluidos debe ser muy rápida a fin de generar alguna presión limitada en el área de la herida para detener la hemorragia. La espuma totalmente cargada debe proporcionar todavía un soporte suficiente al tejido de la herida.

En un corto período de tiempo, la cantidad de líquidos absorbidos debe ser máxima, preferiblemente menos de 20 minutos con estrujamiento de la espuma en el líquido. El grado de hinchamiento de la espuma debe ser bajo: preferiblemente la espuma debe mantener sus dimensiones cuando está saturada. Debe observarse un hinchamiento de menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 2%. Esto se desea en caso de que la espuma se prehumedezca antes de la inserción en el antro o cavidad. Hinchamiento significa, en este caso, el incremento máximo de volumen de la espuma en comparación con el volumen de una espuma seca.

Una espuma de la presente invención tiene propiedades mecánicas tales como una resiliencia o elasticidad suficiente, que se mantienen bajo condiciones "húmedas", es decir, cuando la espuma está en contacto con fluidos corporales, incluyendo, p. ej. material purulento. Tanto la solubilidad de los bloques de polímero en agua como el peso molecular del polímero son importantes para estos aspectos, como se elucidará más tarde con algunos ejemplos.

Una espuma de la presente invención es hidrófila, v. gr. muestra una buena humectabilidad. Una buena humectabilidad puede definirse como tener un ángulo de contacto (para gotículas de agua) que es sustancialmente menor que 80°, preferiblemente menor que 40°, más preferiblemente sustancialmente cero grados.

Preferiblemente, la espuma de la invención se proporciona en una pieza, puesto que esto permite un modo de

fabricación fácil. Sin embargo, pueden usarse varias piezas al mismo tiempo a fin de llenar una cavidad con material suficiente para absorber la sangre y detener la hemorragia. La espuma puede elaborarse en cualquier conformación y tamaño posibles mediante el uso de, p. ej., métodos de colada bien conocidos en la técnica.

5 La espuma de la presente invención puede estar en la forma de, p. ej., tacos (rellenos, tampones o vendajes) o láminas porosas. Las láminas pueden enrollarse subsiguientemente en un taco o tubo.

Una espuma para rellenar una cavidad nasal puede tener muy adecuadamente un grosor de 1-50 mm, preferiblemente de 8-15 mm, más preferiblemente 12-15 mm. La anchura de la espuma es preferiblemente 10-30 mm, más preferiblemente 15-20 mm. Su longitud es típicamente varias decenas de mm, p. ej. 20 a 90 mm, o más.

10 La Figura 1 muestra un ejemplo de una conformación de una espuma de acuerdo con la presente invención, que puede usarse, p. ej. posquirúrgicamente como un relleno nasal o para el tratamiento de la epistaxis, teniendo un grosor (h) de, p. ej., 10-15 mm; una anchura (w) de, p. ej., 15-20 mm; y una longitud (l) de 35 a 85 mm. La conformación y el tamaño representados se prefieren para rellenar una cavidad nasal y dan buena compresión al tejido mucosal.

15 De acuerdo con la presente invención, las espumas, adecuadas para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, comprenden un polímero separado en fases que consiste en un segmento amorfo y un segmento cristalino y en la que al menos el segmento amorfo comprende un segmento hidrófilo. De acuerdo con la presente invención, el polímero en el que se basa la espuma absorbente es un polímero lineal separado en fases o un polímero químicamente reticulado.

20 Una morfología de fases separadas da como resultado un polímero que tiene al menos dos transiciones de fase en un polímero, según se indica por dos temperaturas de fusión, dos temperaturas de transición vítrea o un punto de fusión y una temperatura de transición vítrea.

25 Se encontró que los requisitos mencionados anteriormente pueden obtenerse muy adecuadamente al proporcionar un polímero sintético separado en fases que comprende grupos $-C(O)-O-$ en la cadena principal del polímero. Preferiblemente, el polímero es un polímero basado en poliuretano ($-NH-C(O)-O-$), poliéster ($-C(O)-O-$), polianhídrido ($-C(O)-O-C(O)-$) o policarbonato ($-O-C(O)-O-$), v. gr. un polímero en el que un átomo de nitrógeno (basado en poliuretano), un átomo de carbono (basado en poliéster o polianhídrido) o un átomo de oxígeno (policarbonato) está conectado al átomo de C de dichos grupos $-C(O)-O-$ bien junto con un átomo de carbono alifático próximo al átomo de O (poliuretano, poliéster y policarbonato) o bien un grupo carbonilo (polianhídrido).

30 La cadena principal del polímero usado de acuerdo con la presente invención está formada preferiblemente por un copolímero, que comprendo dos o más unidades diferentes, al menos una seleccionada de los restos uretano, urea o amida, y al menos una seleccionada de restos éster, anhídrido o carbonato combinados con un resto éter.

Un copolímero muy adecuado para la aplicación como una espuma biodegradable hidrófila es un polieter(éster)uretano.

35 En otra realización preferida, las espumas que comprenden poliésteres, polianhídridos separados en fases y sus combinaciones con grupos policarbonato y poliéter pueden ser copolímeros bien aleatorios o bien de bloques en los que un bloque puede contener uno o más de los restos mencionados anteriormente. Preferiblemente, se usan copolímeros de bloques, en particular copolímeros segmentados de múltiples bloques en los que están presentes tanto una fase cristalina como una amorfa. Pueden usarse combinaciones físicas de un polímero separado en fases con otra fase separada o un (co)polímero amorfo monofásico en la formación de espumas con propiedades intermedias. Al variar la combinación de polímeros, las propiedades de la espuma pueden ajustarse, tales como velocidad de degradación, propiedades hidrófilas y mecánicas. Por ejemplo, una espuma de una combinación de un poliesteruretano y un copoliéster con una composición similar al segmento blando del poliuretano da propiedades intermedias a las de los dos componentes, debido a la compatibilidad de los polímeros. Por otra parte, poli(eter)esteruretanos con diferente composición de los segmentos blandos, siendo los segmentos blandos compatibles o no, y con el mismo tipo de segmento duro pueden mezclarse y producirse en una espuma con propiedades intermedias.

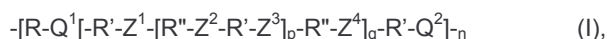
50 No se requieren altos pesos moleculares para obtener un polímero o una espuma con buenas propiedades mecánicas iniciales. Viscosidades intrínsecas preferidas están entre 0,5 y 4 dl/g, dependiendo del tipo de polímero que se use. Pongamos por caso, para ciertos poliuretanos, una viscosidad intrínseca de 0,6 dl/g todavía puede dar una espuma altamente porosa con buenas propiedades mecánicas. Los poliuretanos separados en fases de acuerdo con la fórmula (I) con pesos moleculares del prepolímero de 2000 pueden tener un módulo elástico inicial que varía de 30-120 MPa y una resistencia a la tracción de 10-45 MPa. La elongación en la rotura varía de 500-1200% (medida sobre películas poliméricas).

Alternativamente, pueden usarse polímeros sintéticos basados en poliamidas (v. gr. polímeros que contienen unidades -NH-C(O)- en la cadena principal) o poliurea (v. gr. polímeros que contienen unidades -NH-C(O)-NH- en la cadena principal). También son posibles combinaciones de conexiones uretano, urea y/o amida en las estructuras mencionadas anteriormente. Un copolímero muy adecuado para la aplicación en una espuma biodegradable hidrófila es un polieter(ester)uretano.

Los polímeros separados en fases pueden ser homopolímeros semicristalinos, copolímeros de bloques o copolímeros segmentados de múltiples bloques. Al menos una fase tiene preferiblemente una temperatura de transición superior a 37°C. El segmento o bloque con la temperatura de transición más alta se denomina el bloque "duro", mientras que el segmento o bloque con la temperatura de transición más baja se denomina el bloque "blando". El bloque duro puede consistir en grupos uretano, urea, amida, poliéster o polianhídrido, preferiblemente con una transición de fase de un estado cristalino a uno líquido, o una combinación de estos elementos. El bloque blando comprende preferiblemente un poliéster, polianhídrido o policarbonato amorfo con una temperatura de transición vítrea de 37°C o menos. Tal temperatura hace a una espuma muy adecuada para el uso en el cuerpo humano.

La flexibilidad de la espuma puede controlarse al seleccionar la relación entre bloques duros y blandos así como su composición en el polímero. El contenido y la composición del bloque duro contribuye a la resistencia inicial de la espuma en la condición húmeda y seca. Por lo tanto, el contenido y la composición del bloque duro deben elegirse de modo que se obtenga una resistencia inicial suficiente de la espuma en la condición húmeda y seca. A fin de producir una espuma de la que se mantenga la estructura después de humedecerse, los bloques duros tienen preferiblemente un carácter menos hidrófilo que los bloques blandos. A fin de alcanzar una disolución más rápida del polímero y una pérdida rápida de las propiedades de los materiales, que es en algunos casos ventajosa, puede seleccionarse un bloque duro más hidrófilo.

Un polímero separado en fases de acuerdo con la invención puede representarse mediante la fórmula:



en la que R, R', R'', Z¹-Z⁴, Q¹, Q², n, p y q son como se definen anteriormente.

En esta fórmula, -R- representa el segmento blando, o una combinación de un segmento blando y un segmento duro.

Adicionalmente, la parte -Q¹[-R'-Z¹-[R''-Z²-R'-Z³]_p-R''-Z⁴]_q-R'-Q² representa el segmento cristalino o duro, cuya composición está determinada en gran parte por el método de fabricación de este segmento del polímero (véase posteriormente). En tal polímero, los enlaces son preferiblemente tales que proporcionan la posibilidad de enlace por hidrógeno entre cadenas de polímero individuales. Por lo tanto, Q¹ y Q² se seleccionan preferiblemente de urea, uretano o amida. Cuando q es 0 en esta parte, es decir cuando un polímero de la fórmula -R-Q¹-R'-Q²- está comprendido en una espuma de la invención, la morfología separada en fases se alcanza mejor en el polímero al proporcionar un elemento R cristalino junto con un elemento R amorfo, es decir mediante el suministro de dos elementos R diferentes, puesto que el propio elemento -Q¹-R'-Q²- habitualmente no proporciona suficientes propiedades cristalinas. Cuando q=0, la elección de Q¹ y Q² es menos crítica.

R se selecciona de uno o más poliésteres, polieterésteres, poliéteres, polianhídridos y/o policarbonatos alifáticos, y al menos un R comprende un segmento hidrófilo, R' y R'' son independientemente alquileo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con restos S, N, P u O protegidos y/o que comprenden S, N, P u O en la cadena de alquileo. Cuando no está presente un segmento hidrófilo en la parte del polímero que está asociada con el poliéter, poliéster, polianhídrido y/o policarbonato alifático, un polímero biodegradable e hidrófilo adecuado para la fabricación de una espuma de la invención puede proporcionarse al seleccionar que al menos un elemento R sea un poliéter. Alternativamente, el segmento hidrófilo también puede estar comprendido en el elemento R' o R'', aunque esto no se prefiere. Un segmento hidrófilo siempre está presente en el segmento blando.

El elemento R, derivado del prepolímero A-R-A', puede comprender adecuadamente un poliéster amorfo, obtenido, pongamos por caso, mediante la polimerización por apertura de anillo de lactonas cíclicas tales como láctido (L, D o L/D), glicólido, ε-caprolactona, δ-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona o para-dioxanona. Estos prepolímeros de poliéster contienen preferiblemente grupos extremos hidroxilo obtenidos al usar 1,4-butanodiol o polietilenglicol como un iniciador.

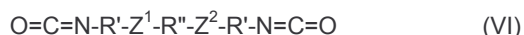
R' es alquileo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con restos S, N, P u O protegidos y/o que comprenden S, N, P u O en la cadena de alquileo. R' se deriva de un diisocianato de la fórmula O=C=N-R'-N=C=O (fórmula IV), tal como un diisocianato de alcano, preferiblemente 1,4-diisocianato de butano (BDI).

R" es alquileo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con restos S, N, P u O protegidos y/o que comprenden S, N, P u O en la cadena de alquileo. R" se deriva de un compuesto de la fórmula B-R"-B' (fórmula V), en la que B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina, preferiblemente 1,4-butanodiol (BDO).

- 5 Z¹-Z⁴ pueden ser urea, amida o uretano, preferiblemente uretano. En ese caso, el polímero de fórmula (I) es un poliuretano. La estructura del polímero de la invención será más evidente cuando se comprendan los métodos para su fabricación. En un polímero separado en fases de la invención, preferiblemente al menos 4 grupos que forman enlaces de hidrógeno tales como amida, urea y uretano están presentes en una fila en el segmento cristalino. Otros enlaces (Q¹ y/o Q²) pueden ser además carbonato, éster o anhídrido. Por lo tanto, R' no se deriva necesariamente de un componente de diisocianato tal como el compuesto de la fórmula (IV). Es más, el grupo R' en -Z²-R'-Z³- puede ser diferente o similar a R' en -Q¹-R'-Z¹- o -Z⁴-R'-Q²-.

- 15 Preferiblemente, en un polímero de la invención, los segmentos duros tienen una longitud de bloques uniforme. Esto significa que, dentro de un polímero de acuerdo con la fórmula (I), los valores para p y q son constantes. Una longitud de bloques uniforme también implica muy buena separación de fases y puede obtenerse mediante diferentes métodos de extensión de cadena. Un polímero separado en fases con el grado de separación de fases más alto se obtiene, entre otras cosas, al extender la cadena del prepolímero R que forma el segmento blando (terminado en hidroxilo en caso de que R se derive mediante polimerización por apertura de anillo de lactonas cíclicas y usando un diol como el iniciador) con un extendedor de cadena de diisocianato.

- 20 Extendedores de cadena de diisocianato que son adecuados para obtener polímeros con segmentos duros uniformes y con propiedades mecánicas adecuadas son, p. ej., componentes diólicos bloqueados en los extremos con diisocianato, obtenidos, entre otras cosas, al hacer reaccionar un equivalente de un diol que comprende R", tal como 1,4-butanodiol (BDO) con dos equivalentes del diisocianato que comprende R', tal como 1,4-diisocianato de butano (BDI). Esto da como resultado un compuesto de la fórmula:



- 25 En caso de que el diol sea 1,4-butanodiol (BDO) y el diisocianato sea 1,4-diisocianato de butano, este extendedor de cadena "de 3 bloques", o un complejo de diisocianato intermedio, se denomina BDI-BDO-BDI y, cuando se haga reaccionar con el compuesto de la fórmula (III), dará como resultado un polímero de acuerdo con la fórmula (I) en la que p es 0 y q es 1 y el segmento duro comprende la secuencia del segmento R'-R"-R'.

- 30 Un poliuretano de acuerdo con la fórmula (I) en la que p es 1 y q es 1 puede obtenerse al hacer reaccionar dos equivalentes de un diol que comprende R", tal como 1,4-butanodiol (BDO) con un equivalente del diisocianato que comprende R' correspondiente, tal como 1,4-diisocianato de butano (BDI), y bloquear los extremos de un equivalente del producto de reacción de BDO-BDI-BDO así formado con dos equivalentes de 1,4-diisocianato de butano (BDI). Esto da como resultado un extendedor de cadena "de 5 bloques", o un complejo de diisocianato intermedio, de acuerdo con la fórmula:

- 35
$$\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}'-\text{Z}^1-\text{R}''-\text{Z}^2-\text{R}'-\text{Z}^3-\text{R}''-\text{Z}^4-\text{R}'-\text{N}=\text{C}=\text{O} \quad (\text{VIII}).$$

Cuando se usan 4-diisocianato de butano (BDI) y 1,4-butanodiol (BDO), este compuesto se trata brevemente con BDI-BDO-BDI-BDO-BDI. Tales segmentos de bloque duros proporcionan polímeros de poliuretano separados en fases a partir de los cuales pueden prepararse espumas muy ventajosas, es decir espumas con propiedades muy ventajosas.

- 40 Un poliuretano separado en fases adecuado para preparar una espuma de la invención también puede obtenerse mediante un método en el que un prepolímero terminado en dihidroxilo se hace reaccionar en primer lugar con un exceso de un diisocianato, dando como resultado un prepolímero bloqueado en los extremos con isocianato. La extensión de cadena subsiguiente puede producirse al hacer reaccionar el prepolímero bloqueado en los extremos con isocianato con a) un compuesto diólico de la fórmula (V), o con b) otro compuesto intermedio, tal que, por ejemplo, pueda obtenerse al hacer reaccionar un equivalente de un diisocianato de acuerdo con la fórmula (IV) con dos equivalentes de un diol de la fórmula (V), para preparar un compuesto de la fórmula:



Un ejemplo de tal compuesto (VII) es el producto de reacción BDO-BDI-BDO.

- 50 Hacer reaccionar el prepolímero bloqueado en los extremos con isocianato con el compuesto de la fórmula (VII) dará como resultado un poliuretano separado en fases de longitud de bloque uniforme y con p = 1 y q = 1, mientras que la extensión directa de cadena del prepolímero bloqueado en los extremos con isocianato con un compuesto diólico de la fórmula (V) dará como resultado un poliuretano separado en fases de longitud de bloque uniforme en el que p = 0

y $q = 1$.

El grado de separación de fases puede en algunos casos ser algo inferior que si se obtiene mediante el método de extensión de cadena descrito anteriormente en la presente memoria, en el que el prepolímero no están bloqueados en los extremos. Es decir, realizar una reacción entre un prepolímero y un diisocianato y extender la cadena con, p. ej., un diol de acuerdo con la fórmula (V) da como resultado un polímero en el que la separación de fases es subóptima con respecto a la de un polímero obtenido al hacer reaccionar un extendedor de cadena bloqueado en los extremos con diisocianato con un prepolímero de acuerdo con la fórmula (III). El grado de separación de fases puede ser inferior en los polímeros que se obtienen al hacer reaccionar el componente diólico de acuerdo con la fórmula (V) como el extendedor de cadena. Un diol de acuerdo con la fórmula (V) puede provocar la transesterificación de los grupos éster lábiles del prepolímero de modo que se pierde la uniformidad del bloque duro. La sensibilidad del grupo éster hacia la transesterificación depende mucho del ambiente químico de este grupo. Pongamos por caso, los grupos éster en segmentos de poli-(láctido) son mucho más lábiles que los grupos éster procedentes de segmentos de poli(caprolactona). Por consiguiente, los poliuretanos basados en segmentos de poli-(láctido) tendrán una estructura menos separada que los basados en segmentos de poli(caprolactona). Un extendedor de cadena de diisocianato no provoca esta reacción secundaria, dando como resultado una separación de fases aún mejor.

Un método para preparar un polímero biodegradable separado en fases de acuerdo con la invención comprende así las etapas de hacer reaccionar uno o más prepolímeros de la fórmula:



con uno o más diisocianatos de la fórmula:



y opcionalmente uno o más extendedores de cadena de la fórmula:



en las que R, R' y R'' son como se definieron en la fórmula (I), y A, A', B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina. Preferiblemente, los compuestos (III), (IV) y (V) anteriores se hacen reaccionar en un disolvente, más preferiblemente en 1,4-dioxano o trioxano.

La reacción entre el prepolímero de la fórmula (III) bloqueado en los extremos con el diisocianato de la fórmula (IV) y el extendedor de cadena de fórmula (V) o la reacción entre uno cualquiera de los complejos de diisocianato intermedios descritos anteriormente y el prepolímero de la fórmula (III) se lleva a cabo generalmente a una temperatura entre 15°C y 90°C, preferiblemente entre 55°C y 75°C, más preferiblemente entre 60°C y 70°C.

El polímero de la presente invención puede producirse en masa, o, más preferiblemente, puede producirse en un disolvente. Un disolvente muy adecuado es 1,4-dioxano o trioxano. El 1,4-dioxano es el disolvente preferido ya que es ventajosamente económico. Preferiblemente, el prepolímero y los diisocianatos se hacen reaccionar en masa, mientras que la reacción de extensión de cadena se realiza preferiblemente en 1,4-dioxano.

La velocidad inicial de degradación depende de la composición del segmento blando del polímero; el peso molecular inicial (obtenido al medir la viscosidad intrínseca) así como la composición determinan el tiempo entre el comienzo de la fragmentación gradual y la pérdida de propiedades mecánicas. Se han obtenido excelentes resultados usando un poliuretano de fórmula (I) con $p=1$ y $q=1$, y siendo tanto R' como R'' $(-CH_2-)_4$. Como poliéteres, poliésteres, polianhídridos y/o policarbonatos alifáticos para el uso en un polímero de la presente invención, pueden emplearse cualesquiera compuestos. Preferiblemente, R es un prepolímero que contiene un poliéster amorfo, obtenido mediante polimerización por apertura de anillo de lactonas cíclicas tales como láctido (L, D o L/D), glicólido, ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona o para-dioxanona y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el prepolímero es una combinación de láctido y ϵ -caprolactona y con un peso molecular de 2000. La relación de monómeros es tal que las secuencias de poli(caprolactona) no cristalizan. Preferiblemente, el contenido de ϵ -caprolactona es menor de 60%, más preferiblemente entre 30 y 60%, lo más preferiblemente es aproximadamente 50%. El poliéster se combina con polietilenglicol en un contenido en peso de 1-80%, preferiblemente 5-60%, más preferiblemente 20-50%, lo más preferiblemente aproximadamente 50%. Se prefiere que el polietilenglicol esté presente como un iniciador del prepolímero.

Pueden producirse espumas muy adecuadas a partir de polímeros en los que R es un poliéster amorfo derivado de láctido y ϵ -caprolactona, con un peso molecular entre 1000 y 4000, y aún más preferiblemente a partir de polímeros en los que dicho poliéster amorfo comprende aproximadamente 25% en peso de láctido, aproximadamente 25% en

peso de ϵ -caprolactona y aproximadamente 50% en peso de polietilenglicol.

El peso molecular del prepolímero es preferiblemente aproximadamente 1500-2000. Esto puede obtenerse al usar un diol, p. ej. 1,4-butanodiol, como un iniciador, o un polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 1000. El primer prepolímero obtenido puede combinarse a continuación con la cantidad deseada de PEG como un segundo prepolímero. El prepolímero iniciado con PEG ya contiene al menos 50% (p/p) de PEG y también puede mezclarse con otro prepolímero o PEG para ajustar la cantidad total de PEG en el prepolímero.

La reacción de polimerización entre los dos tipos de prepolímeros que se emplean en un método de la invención para preparar una espuma absorbente puede comprender reacciones tales como las conocidas en la técnica. Poliésteres, policarbonatos, poliamidas o polianhídridos pueden elaborarse mediante métodos tales como reacciones de polimerización por apertura de anillo y/o condensación, seguido por el procedimiento de extensión de cadena (o polimerización). Los poliuretanos, pongamos por caso, pueden elaborarse mediante una reacción de condensación de isocianatos con grupos hidroxilo, por medio de extensión de cadena de prepolímeros. Las poliureas se elaboran mediante una condensación similar de un isocianato con un grupo amina.

Alternativamente, diferentes prepolímeros y extendedores de cadena pueden acoplarse mediante la reacción de grupos funcionales activados (tales como ácido carboxílico, hidroxilo o amina). Se conocen en la técnica varios métodos para activar grupos funcionales. Ejemplos son los usos de N-hidroxisuccinimida y derivados, carbonildiimidazol, aldehídos, maleimidas, dicitlohexilcarbodiimida (DCC). La ventaja del uso de tales agentes de acoplamiento es que se evitan las altas temperaturas que habitualmente se aplican en las reacciones de condensación. Por lo tanto, en otra realización de la invención, puede prepararse una espuma mediante un método que comprende preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (II) al hacer reaccionar una mezcla de al menos dos compuestos de acuerdo con la fórmula (III), de los que al menos un primero de tales compuestos comprende un grupo R que representa un segmento amorfo que comprende un segmento hidrófilo, y de los que al menos un segundo de tales compuestos comprende un grupo R que representa un segmento cristalino, comprendiendo además dicho método dotar a dicha mezcla de un compuesto de la fórmula (V) y realizar una reacción de extensión de cadena entre dichos compuestos en presencia de un activador tal como N-hidroxisuccinimida o derivados, carbonildiimidazol, aldehídos, maleimidas o dicitlohexilcarbodiimida (DCC).

Alternativamente, una espuma puede prepararse mediante un método que comprende preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (II) al hacer reaccionar una mezcla de al menos dos compuestos de acuerdo con la fórmula (III), de los que al menos un primero de tales compuestos comprende un grupo R que representa un segmento amorfo que comprende un segmento hidrófilo, y de los que al menos un segundo de tales compuestos comprende un grupo R que representa un segmento cristalino, y realizar una reacción de extensión de cadena en presencia de un activador tal como N-hidroxisuccinimida o derivados, carbonildiimidazol, aldehídos, maleimidas o dicitlohexilcarbodiimida (DCC). Tales reacciones de extensión en presencia de un activador son bien conocidas en la técnica.

Debido a que la presencia de un grupo R' o R" no es necesaria en un polímero adecuado para la fabricación de una espuma de la invención, dos prepolímeros diferentes de acuerdo con la fórmula III (que comprende grupos R) pueden así empalmarse directamente. La condición es que al menos un grupo R sea amorfo y un grupo R sea cristalino. El empalme de tales prepolímeros puede alcanzarse al proporcionar tales compuestos en forma de dioles o ácidos dicarboxílicos según se describió previamente. Sin embargo, cuando la presencia de isocianatos, pongamos por caso, ha de evitarse en una mezcla de reacción o ha de reducirse la presencia de uretanos en un polímero de la invención, el uso de un diisocianato de acuerdo con la fórmula (IV) puede evitarse al acoplar los prepolímeros que comprenden un grupo R mediante métodos alternativos.

Un método alternativo muy adecuado puede comprender el uso de los llamados activadores como N-hidroxisuccinimida, carbonildiimidazol, aldehído, maleimida o dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o sus derivados. Tales activadores son capaces de unir químicamente prepolímeros que comprenden un grupo R que son similares a los compuestos de la fórmula (III), para formar un polímero de la fórmula (II), en la que Q¹ o Q² pueden comprender diferentes grupos como los descritos. Los grupos carbonato Q¹ o Q² pueden, pongamos por caso, crearse en el polímero de la fórmula (II) al realizar una reacción de condensación con fosgeno. Los grupos anhídrido Q¹ o Q² pueden introducirse al realizar una reacción de acoplamiento entre los grupos extremos ácido carboxílico de tales prepolímeros.

Por lo tanto, un polímero de acuerdo con la fórmula (I) o (II) también puede formarse adecuadamente al usar reacciones de acoplamiento con activadores, en lugar de reacciones que impliquen, por ejemplo, dioles y diisocianatos en un método de la invención descrito previamente. Los grupos Q¹ y Q² pueden prepararse adecuadamente como un éster, un anhídrido o un carbonato al seleccionar el extendedor de cadena y el prepolímero de modo que sus grupos reactivos terminales comprendan la combinación apropiada de, por ejemplo, grupos ácido carboxílico, alcohol o clorocarbonato (p. ej. un compuesto de la fórmula (III) Cl-(CO)-O-R-). Así, en métodos alternativos para preparar un polímero de la invención para la fabricación de una espuma de la invención, un compuesto de la fórmula (III) puede acoplarse o hacerse reaccionar con otro compuesto de la fórmula (III) en

presencia de un activador, con tal de que un compuesto sea amorfo y uno sea cristalino. Además, un compuesto de la fórmula (III) puede acoplarse o hacerse reaccionar con otro compuesto de la fórmula (III) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV), en cuyo caso no es necesario activador, puesto que el isocianato proporcionará la energía necesaria. Además, un compuesto de la fórmula (III) puede acoplarse o hacerse reaccionar con otro compuesto de la fórmula (III) en presencia de un compuesto de la fórmula (V), en cuyo caso de nuevo es necesario un activador. El experto entenderá que pueden usarse métodos y bloques de construcción alternativos para llegar a polímeros separados en fases adecuados para la fabricación de espumas de acuerdo con la presente invención.

El material de espuma de acuerdo con la presente invención se prepara preferiblemente mediante un procedimiento de liofilización. Según se indica, la ventaja de producir un polímero de la presente invención en un disolvente es que se proporciona así un material de partida muy ventajoso para la preparación de una espuma de la invención. Una ruta de preparación muy adecuada comprende producir el polímero en un disolvente adecuado, seguido por enfriamiento, etapa de enfriamiento durante la cual el material polimérico precipita o cristaliza y el disolvente cristaliza, y finalmente una etapa de liofilización. A este respecto, se apunta que el 1,4-dioxano es un disolvente muy adecuado. Al preparar el polímero en un disolvente, la etapa de procedimiento de disolver el polímero en el disolvente puede evitarse y se obtiene de ese modo un procedimiento de fabricación muy eficaz para espumas absorbentes biodegradables de acuerdo con la presente invención.

Al usar un método de liofilización, la espuma puede elaborarse directamente a partir de la solución de polímero, lo que simplifica el procedimiento (no es necesario el aislamiento del polímero mediante precipitación en la solución). En caso de que se usen extendedores de cadena o prepolímeros multifuncionales (más de 2 grupos reactivos) la reacción de reticulación puede tener lugar en solución en el molde, después de lo cual el disolvente se congela y se sublima. Por otra parte, las porosidad de la espuma puede cambiarse fácilmente. Mediante la adición de no disolventes, pueden ajustarse la estructura y la homogeneidad de la espuma. El disolvente puede retirarse completamente, es decir de modo que el contenido residual sea inferior que el límite aceptable, mediante liofilización.

Se prefiere llevar a cabo la reacción de polimerización bien en masa o bien en una solución de 1,4-dioxano. Habitualmente en la técnica, las reacciones de extensión de cadena de poliuretano se llevan a cabo en disolventes muy polares tales como dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF), ejemplos de los cuales se dan en la patente internacional nº W099/64491. Se usan principalmente disolventes polares debido a las propiedades de solubilidad muy buenas de los poliuretanos y otros polímeros formadores de enlaces de hidrógeno en estos disolventes. De este modo, pueden obtenerse altos pesos moleculares. Aplicar estos disolventes requiere una etapa de precipitación adicional de la solución de polímero en un no disolvente tal como agua. Excepto por el hecho de que es una etapa prolongada, también es una desventaja que los polímeros tengan que secarse posteriormente, lo que podría conducir a reacciones de degradación o reticulación tempranas del polímero. Por otra parte, no todos los polímeros son hidrolíticamente estables en este tipo de disolventes. En caso de que se elabore un polímero (muy) hidrófilo (como es el caso con algunos de los polímeros de esta invención), no es deseable una etapa de precipitación en agua. El polímero se hinchará y puede ser difícil de aislar y secar sin que tenga lugar algo de degradación.

Usar 1,4-dioxano como un disolvente ofrece muchas ventajas: se están formando polímeros con suficiente peso molecular; la temperatura de polimerización y el tiempo de polimerización generalmente pueden ser inferiores, lo que puede conducir a menos reacciones secundarias (p. ej. transesterificación) y a una mejor separación de fases; la concentración de prepolímero inicial puede ser muy inferior que en, p. ej., DMSO (35% frente a 60% p/p), lo que hace al procedimiento mejor para controlar (p. ej., la viscosidad de una solución puede verificarse fácilmente); pueden elaborarse espumas de redes de polímero, la solución de polímero puede diluirse hasta la concentración deseada, después de lo cual la solución puede verterse directamente en el molde, congelarse y liofilizarse. Si se desea, la solución de dioxano puede precipitarse en agua o no disolventes orgánicos. Por otra parte, las soluciones de polímero en dioxano pueden formarse fácilmente como materiales sólidos, tales como películas y láminas poliméricas, mediante la evaporación del disolvente a temperaturas bastante bajas.

En otro procedimiento para preparar una espuma adecuada para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, la síntesis del polímero se realiza en masa y la espuma se forma in situ durante la formación de dióxido de carbono mediante una reacción de extensión de cadena de una molécula de diisocianato con una molécula de ácido dicarboxílico o ácido hidroxicarboxílico y/o agua, opcionalmente en combinación con la reacción de una molécula de diol (bien un prepolímero diólico o bien un extensor de cadena diólico) para controlar la cantidad de gas liberado. Este método libre de disolventes se ha descrito en el documento EP-A-1 138 336, pero no se han divulgado espumas altamente porosas usadas como un vendaje absorbente.

Espumas producidas libres de disolventes basadas en poli(eter)esteruretanos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la reacción de un grupo extensor de cadena de diisocianato con un prepolímero iniciado por ácido dicarboxílico o ácido hidroxicarboxílico opcionalmente combinado con un prepolímero iniciado por diol o polietilenglicol.

En otro método, el segmento blando biodegradable está bloqueado en los extremos con 1,4-diisocianato y la molécula de ácido dicarboxílico o ácido hidroxicarboxílico, un diol y/o agua son los extendedores de cadena.

Según se indicó previamente, los materiales espumados de acuerdo con la presente invención se preparan preferiblemente mediante un procedimiento de liofilización. Un método alternativo comprende la extrusión de una lámina porosa usando un agente espumante tal como líquidos de bajo punto de ebullición, sólidos o dióxido de carbono. Tal método comprende proporcionar un polímero biodegradable separado en fases y formar dicho polímero como una espuma de la invención, por ejemplo, al usar un agente de expansión en un método de extrusión como los conocidos en la técnica. Tal método de extrusión puede, pongamos por caso, comprender la fusión de dicho polímero y la extrusión de la masa fundida así formada como una espuma mediante la ayuda de un gas, preferiblemente un gas tal como dióxido de carbono.

Las espumas fabricadas mediante los métodos de la presente invención pueden esterilizarse, p. ej., con óxido de etileno son pérdida de conformación o volumen y sin una disminución significativa en el peso molecular. Las espumas pueden impregnarse con diversas sustancias, que pueden liberarse a una velocidad controlada durante el humedecimiento, lo que puede hacer a estas espumas también adecuadas con propósitos de liberación de fármacos. Por otra parte, también es posible la carga con sustancias de relleno radioopacas y componentes hemostáticos.

Las espumas de la presente invención se caracterizan por tener propiedades elásticas adecuadas tales como las necesarias para la aplicación como aplicaciones para el vendaje de heridas u otros usos de espumas biomédicas de acuerdo con la presente invención. Una espuma de la invención puede usarse muy adecuadamente como una esponja hemostática, tal como una esponja de laparotomía. Además, puede usarse como un vendaje nasal para el tratamiento de la epistaxis, como un vendaje para el oído externo y como vendaje de heridas después de la cirugía para prevenir la adhesión tisular.

Alternativamente, debido a su biodegradabilidad y opcionalmente biorreabsorbibilidad, una espuma de la invención puede usarse con propósitos de aporte de fármacos.

Una espuma de la invención es muy adecuada para el uso en cirugía dental y para cerrar una comunicación oroantral después de una extracción dental. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una espuma de acuerdo con la invención como una esponja hemostática, como un material para el vendaje de heridas, como un relleno para antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal o como un vehículo de aporte de fármacos.

En un aspecto final, la presente invención se refiere al uso de un polímero biodegradable separado en fases de acuerdo con la invención, para la fabricación de una espuma de acuerdo con la invención.

La invención se ejemplificará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Métodos de análisis y caracterización de polímeros y bloques de construcción:

Los siguientes métodos de análisis se usaron en todos los ejemplos, a no ser que se indique otra cosa.

Las viscosidad intrínseca se midió en cloroformo o 1,4-dioxano a 25°C usando un viscosímetro Ubbelohde (de acuerdo con el estándar ISO 1628-1).

La conversión de monómero, la composición del prepolímero y el extensor de cadena se determinaron usando ¹H-NMR a 300 MHz en soluciones en cloroformo deuterado.

Las propiedades térmicas se determinaron usando un TA Instruments-Q1000 MOSC, calentándose muestras de 5-10 mg a una velocidad de 10°C por minuto, enfriándose a una velocidad de 20°C por minuto y calentándose de nuevo a una velocidad de 10°C por minuto.

Las propiedades mecánicas se determinaron sobre películas delgadas con un medidor de la tracción Instron 4301. Las películas se midieron a temperatura ambiente a una velocidad de la cruceta de 10 mm/minuto. La resistencia a la tracción final, la elongación en la rotura y el módulo inicial se determinaron a partir de estas medidas.

La purificación y/o el secado de los monómeros y el material de vidrio está de acuerdo con métodos previamente publicados y es suficiente para obtener polímeros con las propiedades deseadas.

Las porosidades se calcularon al medir las dimensiones y el peso seco de una espuma, suponiendo una densidad del poliuretano de 1,1 g/cm³.

La capacidad de absorción de una espuma se midió al calcular la relación en húmedo/en seco de una espuma después de exponer a un exceso de agua (con o sin estrujamiento/imbibición de la espuma) como una función del tiempo a 37°C.

El grado de hinchamiento se calculó al medir las dimensiones de la espuma antes y después de la saturación con agua como una función del tiempo.

Ejemplo 1: Prepolímero de glicólido-ε-caprolactona (50/50) (Mn=2000)

El prepolímero se sintetizó mediante polimerización por apertura de anillo de ε-caprolactona y glicólido en una relación 50/50 (mol/mol) usando 1,4-butanodiol como iniciador y octoato estannoso como catalizador (M/I=10000). Después de la reacción a 130°C durante 6 días, la ¹H-NMR muestra la conversión completa del monómero. El análisis térmico muestra un prepolímero completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea entre -40 y -35°C.

Ejemplo 2: Prepolímero de (glicólido-ε-caprolactona 50/50) iniciado con PEG1000 (Mn=2000)

El prepolímero se sintetizó mediante polimerización por apertura de anillo de ε-caprolactona y glicólido en una relación 50/50 (mol/mol) usando polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 1000 como iniciador y octoato estannoso como catalizador (M/I=1 0000). El PEG se seca bajo vacío a 50°C durante al menos 8 horas, posteriormente se añaden los monómeros y el catalizador. La mezcla se hace reaccionar a 140°C durante 6 días, la ¹H-NMR muestra la conversión completa del monómero. El análisis térmico muestra un prepolímero semicristalino con una temperatura de transición vítrea entre -50°C y -40°C, un pico de cristalización entre -10°C y 0°C y un pico de fusión del segmento de PEG de 15-20°C.

Ejemplo 3: Prepolímero de láctido-glicólido-ε-caprolactona (20/40/40) (Mn=2000)

El prepolímero se sintetizó de acuerdo con el método del ejemplo 1 mediante polimerización por apertura de anillo de ε-caprolactona, glicólido y láctido en una relación 40/40/20 (mol/mol/mol) usando 1,4-butanodiol como iniciador y octoato estannoso como catalizador (M/I=10000). El análisis térmico muestra un prepolímero completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea entre -22°C y -23°C.

Ejemplo 4: Prepolímero de (láctido-glicólido-ε-caprolactona 20/40/40) iniciado con PEG1000 (Mn=2000)

El prepolímero se sintetizó de acuerdo con el método del ejemplo 2 mediante polimerización por apertura de anillo de ε-caprolactona, glicólido y láctido en una relación 40/40/20 (mol/mol/mol) usando polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 1000 como iniciador y octoato estannoso como catalizador (M/I=10000). El análisis térmico muestra un prepolímero semicristalino con una temperatura de transición vítrea de -44°C, y un pequeño pico de fusión del segmento de PEG de 22°C. En el segundo ensayo de DSC, la T_g es -47°C, se observan un pico de cristalización a -15°C y un pico de fusión a 23°C.

Ejemplo 5: Prepolímero de (láctido-ε-caprolactona 50/50) iniciado con PEG1000 (Mn=2000)

El prepolímero se sintetizó mediante el mismo método que se describe en el ejemplo 2 al usar D,L-láctido en lugar de glicólido. Se usó octoato estannoso como un catalizador (M/I = 10000-15000). La mezcla se hace reaccionar a 140°C durante 14 días, después de lo cual la ¹H-NMR muestra una conversión completa del monómero.

Ejemplo 6: Síntesis de poliuretano basado en (glicólido-ε-caprolactona (50/50))/PEG1000 (3/1) (p/p) con segmento duro de BDI.BDO.BDI.BDO.BDI en 1,4-dioxano:

El extendedor de cadena de BDOBDIBDO se preparó de acuerdo con el método dado en la solicitud internacional WO-A-99/64491 y se purificó subsiguientemente, de modo que se obtenía una pureza de 98%. El punto de fusión del extendedor de cadena era 97°C. En la primera etapa de la síntesis de poliuretano, los prepolímeros terminados en hidroxilo del ejemplo 1 y 2 en una relación molar 1:1 se bloquean en los extremos con un exceso de 5 a 6 veces de 1,4-diisocianato de butano (BDI) bajo remoción mecánica. Después de la reacción a 62°C durante 4 horas, el BDI en exceso se retiró mediante destilación bajo presión reducida (1×10^{-3} mbar) a 65°C hasta que se alcanza el peso molecular teórico del prepolímero bloqueado en los extremos.

En la siguiente etapa de la polimerización, el macroprepolímero de diisocianato se somete a extensión de cadena a 65°C con el extendedor de cadena de BDO-BDI-BDO usando 1,4-dioxano como disolvente (35% p/p). El extendedor

de cadena se añade en pequeñas porciones a la solución de prepolímero bien agitada. Cuando la solución se vuelve viscosa, la mezcla se diluye con pequeñas cantidades de 1,4-dioxano. Este procedimiento se repite hasta que no se observa incremento de viscosidad. La solución de polímero se diluye hasta la concentración deseada con 1,4-dioxano. Se añade una pequeña cantidad de agua o c-hexano. La solución puede precipitarse en agua o disolventes orgánicos, puede concentrarse mediante la evaporación del disolvente y secarse a vacío o puede congelarse y subsiguientemente liofilizarse. Una viscosidad intrínseca de un polímero liofilizado entre 1 y 2 dl/g puede obtenerse fácilmente bajo estas condiciones, aunque polímeros con peso molecular inferior podrían ser útiles para algunas aplicaciones.

Ejemplo 7: Síntesis de poliuretano basado en (láctido-glicólido-ε-caprolactona (20/40/40))/PEG1000 (3/1) (p/p) con segmento duro de BDI.BDO.BDI.BDO.BDI en 1,4-dioxano:

Una reacción de polimerización de acuerdo con el método del ejemplo 6 con prepolímeros de los ejemplos 3 y 4 da un polímero con pesos moleculares similares.

Ejemplo 8: Síntesis de poliuretano basado en (láctido-ε-caprolactona (50/50))/PEG1000 (1/1) (p/p) con segmento duro de BDI.BDO.BDI.BDO.BDI en 1,4-dioxano:

Una reacción de polimerización de acuerdo con el método del ejemplo 6 con un prepolímero del ejemplo 5 da un polímero con pesos moleculares similares.

Ejemplo 9: Preparación de espumas basadas en glicólido.

La solución de polímero del Ejemplo 6 se diluye hasta 2,5% en peso en dioxano (gramos de polímero en mezcla de polímero/disolvente) y se añade 2% en peso de agua (gramos de agua/gramos de solución). La solución se filtra sobre un filtro de 3 μm y se vierte en un molde. La solución se congela a -20°C después de lo cual se liofiliza a una presión de 3 mbar, seguido por secado a $1 \cdot 10^{-3}$ mbar hasta peso constante. Las espumas pueden esterilizarse con óxido de etileno. Mediante el mismo método, pueden producirse espumas del polímero del ejemplo 7. Las espumas se almacenan por debajo de 4°C. La porosidad calculada de las espumas preparadas de este modo tiene un promedio de 96,4%.

Ejemplo 10: Preparación de espumas basadas en láctido.

La solución de polímero del Ejemplo 8 se diluye hasta 1,8% en peso en dioxano (gramos de polímero en la mezcla de polímero/disolvente) y se añade 2% en peso de c-hexano (gramos de agua/gramos de solución). La solución se filtra sobre un filtro de 3 μm y se vierte en un molde. La solución se congela a -20°C, después de lo cual se liofiliza a una presión de 3 mbar, seguido por secado a $1 \cdot 10^{-3}$ mbar hasta peso constante. Las espumas pueden esterilizarse con óxido de etileno. Las espumas se almacenan por debajo de 4°C.

La porosidad calculada de las espumas preparadas de este modo tiene un promedio de 97,2%. Mediante el mismo método, pueden producirse espumas de 3,5% en peso con una porosidad media de 95%. Las espumas de este ejemplo son particularmente útiles como un vendaje nasal.

Resultados y análisis

Se determina el comportamiento térmico, mecánico, de absorción y de degradación de polímeros de los ejemplos 6 y 7 y sus espumas.

Durante la esterilización con EtO, la viscosidad intrínseca de las espumas puede disminuir con aproximadamente 0,1 dl/g, mientras que se retienen la conformación y las dimensiones de las espumas.

La Figura 2 muestra el comportamiento térmico de espumas de poliuretano antes y después de la esterilización. Las propiedades térmicas se cambian algo (variación de transiciones de fase) como resultado del recocido del polímero durante el procedimiento de esterilización a 40-50°C (3-4 días en total). El segmento duro da un pico de fusión ancho, que está provocado por un complejo formado por los átomos de hidrógeno de los segmentos de uretano y los grupos éter de PEG.

Se calcula una porosidad de la espuma de 96,4%, que es aproximadamente 1% menor que la porosidad calculada teórica basada en la solución al 2,5% en peso (97,7%). Esto se debe principalmente a alguna contracción de la espuma durante la liofilización. Las propiedades mecánicas del polímero se miden sobre películas delgadas. A este fin, las espumas del ejemplo 9 elaboradas de polímeros del ejemplo 6 y 7 se disuelven en cloroformo y la solución se vierte en una placa Petri. Después de la evaporación del disolvente y el secado a vacío a 40°C, se obtiene una película transparente. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La diferencia de resistencia puede explicarse por un

peso molecular inferior del polímero que contiene láctido. Las propiedades mecánicas de las espumas no se miden cuantitativamente, sino que sus muy buenas propiedades elásticas pueden relacionarse con las propiedades de los materiales medidas sobre películas.

Tabla 1: Propiedades mecánicas de PU que contienen PEG con diferente composición de prepolímero

Relación gli/lac/cap	50/0/50	40/20/40
Módulo (MPa)	57	67
Resistencia a la tracción (MPa)	18	12
Deformación en la rotura (%)	750	520

5

La Tabla 2 muestra la capacidad de absorción y el comportamiento de hinchamiento de espumas de polímeros de los ejemplos 6 y 7. Las espumas probadas tienen una conformación cilíndrica con un peso de aproximadamente 100 mg y una porosidad de 96,4% (basada en una solución al 2,5% en peso en dioxano). Las espumas se embeben en una solución tamponadora de Sörenson (pH = 7,4) a 37°C y se dejan allí durante 2 semanas. Inmediatamente después de la imbibición (mediante el estrujamiento repetitivo de la espuma en el líquido), se absorbe la cantidad máxima de agua (medida después de 10 minutos). La espuma absorbe 20-24 veces su propio peso y es independiente del tamaño y la conformación de la espuma.

10

Después de 14 días, la espuma no ha colapsado, pero, al agitar, la espuma se fragmenta en partículas pequeñas. Las dimensiones de la espuma apenas se cambian durante el tiempo expuesto a la solución tamponadora. Se observa un cambio irregular de dimensiones durante 14 días (medido como el cambio de diámetro de la espuma) como resultado de medidas inexactas. Globalmente, las dimensiones de la espuma húmeda se incrementan con menos de 3% en comparación con la espuma seca. Para comparación, la capacidad de absorción de Spongostan®, un vendaje para heridas basado en gelatina, es 40 veces su peso seco. Sin embargo, el material se hincha y pierde su resistencia mecánica casi inmediatamente.

15

La Figura 3 muestra la capacidad de absorción de agua de una espuma con la conformación y las dimensiones de la Figura 1 a 37°C y sin embeber la espuma. La porosidad es la misma que la de las espumas de la Tabla 2 y su peso es aproximadamente 700 mg. Pasan aproximadamente 5 horas hasta que la absorción se esté nivelando hasta un valor de 20 veces el peso seco de las espumas, que es un tiempo mucho más prolongado que cuando la espuma se estruja en el líquido. El comportamiento de absorción está completamente determinado por las propiedades hidrófilas y capilares de la espuma. El uso real de la espuma (p. ej. como un vendaje nasal) requerirá la compresión de la espuma para insertarla en la herida. Por lo tanto, la capacidad de absorción inicial que se muestra en la Tabla 2 será la más importante. Pruebas de absorción similares llevadas a cabo a 21°C dan una velocidad de absorción comparable, lo que podría ser importante si la espuma se prehumedeciera antes del uso.

20

25

Se ha llevado a cabo un estudio de degradación in vitro de espumas de polímeros del ejemplo 6 y 7 con una porosidad de 96,4% durante un período de 14 días. Durante este tiempo, el comportamiento de absorción, el cambio de peso molecular y el cambio de propiedades mecánicas se midieron como una función del tiempo. El comportamiento de absorción ya se ha analizado. La viscosidad intrínseca está disminuyendo inicialmente muy rápidamente. En 3-5 horas, la viscosidad intrínseca cae con aproximadamente 50% del valor inicial; después de lo cual se está nivelando hasta un valor casi constante. Esto es un resultado de la escisión de cadena en el prepolímero de poliéster, provocada por la presencia de restos éter hidrófilos. La Figura 4 muestra la disminución de la viscosidad intrínseca como una función del tiempo de las dos espumas de PU del ejemplo 9, y la de la espuma basada en láctido con una porosidad de 97,3% y que contiene 50% de PEG en el prepolímero del ejemplo 10. La sustitución de parte del glicólido y la caprolactona por láctido no tiene una gran influencia sobre el comportamiento de degradación. La presencia de 50% de PEG en lugar de 25% de PEG en el prepolímero y/o la sustitución de todo el glicólido por láctido parece incrementar la velocidad de degradación inicial. En menos de una hora, la viscosidad intrínseca ha caído hasta aproximadamente 1/3 del valor inicial. El tiempo hasta que empieza la fragmentación de las espumas de láctido es por lo tanto algo más corto que el de las espumas basadas en glicólido. La degradación muy rápida de estas espumas posiblemente también es el resultado de la débil conexión éster entre el segmento de PEG y el monómero derivado de láctido. La velocidad inicial de degradación es en general algo inferior para espumas estériles con una composición similar; después de 6-8 horas, la viscosidad intrínseca es la mitad del valor inicial.

30

35

40

45

Las propiedades mecánicas de las espumas que se degradan están cambiando con la pérdida de peso molecular. Para las espumas de PU de la figura 4, la resistencia al desgarro se pierde a una viscosidad intrínseca de aproximadamente 0,4-0,5 dl/g. En caso de que las espumas sean estériles, pasa más tiempo hasta que se llega a

este punto. Aunque la espuma puede desgarrarse en trozos, las espumas todavía son elásticas. Esto significa que incluso una espuma parcialmente degradada puede ejercer suficiente presión sobre una herida para detener la hemorragia de la herida o evitar la reapertura de la herida. Después de 1 día en una solución tamponadora a 37°C, la espuma se fragmenta bajo presión y agitación. Las espumas del ejemplo 10 son muy adecuadas para usar en una aplicación en la que se requiere una degradación y una depuración rápidas de la espuma, tal como un tratamiento de la epistaxis.

En general, la velocidad de degradación puede frenarse al elegir monómeros que son hidrolíticamente más estables que el glicólido y el láctido. Además, la cantidad de polímero hidrófilo y el modo de incorporación en el polímero pueden tener un gran efecto sobre las propiedades de degradación. Sin embargo, la presencia de segmentos duros que se degradan lentamente es necesaria para mantener las propiedades mecánicas durante la aplicación en una herida, lo que puede obtenerse con los polímeros de la presente invención.

Poliésteres muy adecuados para el uso en el segmento amorfo (R) del polímero se basan en láctido, glicólido y ϵ -caprolactona, preferiblemente con un peso molecular de alrededor de 2000. Alternativamente, el prepolímero puede estar basado enteramente en láctido y ϵ -caprolactona. En tal alternativa, la relación preferida del láctido y la ϵ -caprolactona es aproximadamente 1 mol/mol. Se han obtenido resultados muy favorables con combinaciones tales en las que se proporcionaba una cantidad de PEG de aproximadamente 50% en peso como un iniciador del prepolímero.

Moléculas de polietilenglicol muy adecuadas para el uso en la presente invención son aquellas con un peso molecular de 150 a 4000 g/mol. Preferiblemente, el peso molecular está entre 600 y 2000 g/mol.

Las moléculas de polietilenglicol pueden incorporarse en el prepolímero del segmento amorfo de cualquier modo adecuado, por ejemplo mediante polimerización por apertura de anillo de monómeros cíclicos usando polietilenglicol como un iniciador o como un segundo prepolímero combinado con un prepolímero de poliéster.

El polietilenglicol puede incorporarse así en el segmento amorfo, para dar un segmento amorfo con entre 1-80% en peso, más preferiblemente 10-60% en peso, aún más preferiblemente 20-50% en peso de polietilenglicol.

Una espuma de la invención puede cargarse con sustancias de relleno radioopacas a fin de trazar el material en el cuerpo.

Característicamente, una espuma de la invención tiene una densidad de 0,01-0,2 g/cm³, preferiblemente de 0,02-0,07 g/cm³. La porosidad de la espuma puede variar adecuadamente de 85-99%, preferiblemente de 92-98%, más preferiblemente de 95-98%.

La capacidad de absorción de una espuma de la invención a temperaturas ambiente (TA – 37°C) está en el intervalo de 0,5-0,99 g/cm³, más preferiblemente 0,75-0,97 g/cm³.

Generalmente, al absorber líquidos acuosos, las espumas biomédicas de la técnica anterior perderán rápidamente su resistencia o elasticidad. Sin embargo, la espuma de la presente invención exhibe una alta resistencia mecánica cuando está totalmente saturada con agua a 37°C así como una elasticidad y conformación mantenidas. Al seleccionar el tipo de polímero, puede controlarse el período durante el que se mantiene la resistencia mecánica. Preferiblemente, la resistencia mecánica se pierde finalmente por la acción de líquidos acuosos sobre la espuma. Sin embargo, la fragmentación puede retrasarse durante un período de entre 1 h y 14 días, preferiblemente entre 6 h y 5 días. La desintegración rápida de una espuma de la invención puede conseguirse al usar un polímero basado en glicólido y láctido en combinación con cantidades relativamente altas de PEG, mientras que la desintegración puede retrasarse, por ejemplo, al usar monómeros tales como carbonato de trimetileno y caprolactona, o reducir la cantidad de PEG en un polímero basado en glicólido/láctido. La Figura 5 muestra el tiempo hasta la fragmentación frente a la viscosidad intrínseca de espumas al 1,8% (peso), basadas en (láctido- ϵ -caprolactona (50/50))/ PEG1000 (1/1) (p/p) en una solución tamponadora a 37°C durante la acción de una pesa de 50 gramos. Cuanto mayor sea la viscosidad intrínseca, más tiempo pasará hasta que la espuma empiece a desgarrarse y fragmentarse. En menos de una hora, las espumas empiezan a fragmentarse, lo que es mucho más rápido que en espumas basadas en prepolímeros de glicólido- ϵ -caprolactona con 25% (p/p) de PEG: 15-45 minutos frente a 2-3,5 h, respectivamente, para viscosidades intrínsecas comparables. Espumas de menos de 1,5% (peso) de polímero se están fragmentando mucho más rápidamente que la de concentración de polímero superior, dependiendo además el tiempo de la viscosidad intrínseca inicial. Esto prueba que las propiedades mecánicas y físicas pueden ajustarse mediante la composición de polímero, el contenido de componente hidrófilo, la viscosidad intrínseca inicial, la porosidad de la espuma y también la fuerza mecánica que se aplica sobre la espuma.

Una espuma de acuerdo con la presente invención puede tener muy adecuadamente una viscosidad intrínseca inicial de 0,5-4,0 dl/g. Generalmente, la pérdida de resistencia mecánica en estado húmedo se alcanza con una viscosidad intrínseca de 0,4-0,5 dl/g, pero puede depender de la porosidad de la espuma. Una espuma de la

presente invención puede comprender una combinación física de un polímero hidrófilo separado en fases con otros polímeros biodegradables biomédicos. Un polímero muy adecuado para la fabricación de una espuma de la invención comprende un poliesteruretano combinado con un (co)poliéster u otro poliesteruretano monofásico amorfo.

5 La espuma de la presente invención puede estar en la forma de un taco (rellenos, tampones o vendajes) o una lámina, teniendo preferiblemente dicha lámina un grosor de 1-50 mm, más preferiblemente de 8-15 mm.

La espuma de la invención puede usarse muy adecuadamente como una esponja hemostática, tal como una esponja de laparotomía. Además, puede usarse como un vendaje nasal para el tratamiento de la epistaxis, como un relleno para el oído externo o como un vendaje posquirúrgico para heridas.

10 Debido a su alta capacidad de absorción y su degradabilidad controlable por desintegración retrasada, la espuma de la invención puede usarse con propósitos de aporte de fármacos. Preferiblemente, una espuma de la invención se usa para prevenir la adhesión tisular. Además, se han encontrado aplicaciones muy adecuadas en cirugía dental, y específicamente para cerrar una comunicación oroantral después de una extracción dental.

Las espumas de la presente invención se estudiaron en un experimento clínico a fin de determinar sus propiedades como un vendaje nasal fragmentable sintético.

15 Pacientes con sinusitis o poliposis bilateral se aleatorizaron para la aplicación izquierda o derecha del vendaje fragmentable (8x1,5x2cm), la cavidad nasal contralateral recibía un vendaje estándar. Los vendajes fragmentables se fragmentaban en menos de 6 días y posteriormente se drenaban a través del flujo de moco. Los pacientes fueron reclutados por 3 centros holandeses. Se incluían 25 pacientes (54% varones), con una edad media de 47 años. En 71% de los casos, era la primera intervención clínica para la patología. 50% de los pacientes recibía medicación
20 después del procedimiento.

Los pacientes experimentaron incomodidad cuando el vendaje durable se retiraba, lo que no es el caso con el vendaje fragmentable (Figura 6). La curación final de la herida a los 10 y 30 días era buena y comparable entre los grupos. En 20% de los casos se observaban hemorragias nasales en el lado de control, cero en el lado con el nuevo vendaje (Figura 7). Estos resultados indican que el uso del nuevo vendaje fragmentable es eficaz e incrementa la
25 comodidad del paciente y disminuye el riesgo de epistaxis, evitando de ese modo nuevas heridas en la cavidad nasal que se asocian con la retirada de vendajes nasales no fragmentables.

Tabla 2: Comportamiento de absorción de espumas de PEG que contienen PU a 37°C en solución tamponadora.

Tiempo en el tampón	Incremento medio en el peso (x peso seco)	Incremento medio en el peso (x peso seco)	Incremento medio en el diámetro de la espuma (%)	Incremento medio en el diámetro de la espuma (%)
	Espuma A	Espuma B	Espuma A	Espuma B
10-40 min	21,8	23,7	-1,56	-0,40
3 h-14 días	22,3	22,7	2,11	0,68
Espuma A: poliuretano basado en prepolímero de gli/cap (50/50) con 25% en peso de PEG				
Espuma B: poliuretano basado en prepolímero de gli/lac/cap (40/20/40) con 25% en peso de PEG				

REIVINDICACIONES

1. Espuma absorbente biodegradable, adecuada para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, que comprende un polímero separado en fases que consiste en un segmento amorfo y un segmento cristalino y en la que dicho segmento amorfo comprende un segmento hidrófilo.

2. Espuma de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho segmento hidrófilo se deriva de poliéter, polipéptido, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona) o poli(metacrilato de hidroximetilo), preferiblemente poliéter.

3. Espuma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho polímero es de la fórmula:



en la que R se selecciona de uno o más poliésteres, polieterésteres, poliéteres, polianhídridos y/o policarbonatos alifáticos, y al menos un R comprende un segmento hidrófilo, R' y R'' son independientemente alquileo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀ o grupos alquilo C₁-C₁₀ sustituidos con restos S, N, P u O protegidos y/o que comprenden S, N, P u O en la cadena de alquileo, Z¹-Z⁴ son independientemente amida, urea o uretano, Q¹ y Q² son independientemente urea, uretano, amida, carbonato, éster o anhídrido, n es un número entero de 5-500, p y q son independientemente 0 o 1, con tal de que cuando q sea 0, R sea una mezcla de al menos un segmento de poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos segmento de poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo.

4. Espuma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho polímero es de la fórmula:



en la que R, Q¹, Q² y n son como se definen en la reivindicación 3, R''' se elige de R, R' o R'' según se definen en la reivindicación 3, con tal de que cuando R''' sea R' o R'', R sea una mezcla de al menos un segmento de poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos un segmento de poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo y cuando R''' sea R, al menos un segmento de poliéster, polieteréster o polianhídrido cristalino y al menos un segmento de poliéster, poliéter, polianhídrido y/o policarbonato alifático amorfo se proporcione en dicho polímero.

5. Espuma de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho polímero se obtiene al hacer reaccionar uno o más prepolímeros de acuerdo con la fórmula:



con uno o más diisocianatos de la fórmula:



y opcionalmente uno o más extendedores de cadena de la fórmula:



en las que R, R' y R'' son como se definen en la reivindicación 3, y A, A', B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina.

6. Espuma de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho polímero se obtiene al hacer reaccionar al menos dos prepolímeros diferentes de acuerdo con la fórmula (III).

7. Espuma de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho polímero se obtiene al hacer reaccionar al menos dos compuestos diferentes de acuerdo con la fórmula:



opcionalmente con uno o más compuestos de la fórmula:



en las que R, R" son como se definen en la reivindicación 3, y A, A', B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina, en presencia de un activador seleccionado del grupo que consiste en N-hidroxisuccinimida, carbonildiimidazol, aldehído, maleimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y sus derivados.

- 5 8. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en la que R' es (CH₂)₄, R" es (CH₂)₄ o tanto R' como R" son (CH₂)₄.
9. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-8, en la que al menos un R se deriva de los monómeros cíclicos de láctido (L, D o LD), glicólido, ε-caprolactona, δ-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona y/o para-dioxanona, o sus combinaciones.
- 10 10. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en la que al menos un R es un poliéster amorfo derivado de láctido y ε-caprolactona, con un peso molecular entre 1000 y 4000.
11. Espuma de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho poliéster amorfo comprende aproximadamente 25% en peso de láctido, aproximadamente 25% en peso de ε-caprolactona y aproximadamente 50% en peso de polietilenglicol.
- 15 12. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que dicho segmento amorfo tiene un punto de reblandecimiento que es inferior y en la que dicho segmento cristalino tiene un punto de reblandecimiento que es superior que la temperatura de dichos antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal en los que se rellena dicha espuma.
13. Espuma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que dicho segmento cristalino comprende poliuretano.
- 20 14. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que dicho segmento hidrófilo se deriva de polietilenglicol, polipropilenglicol o polibutilenglicol.
15. Espuma de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el segmento amorfo comprende polietilenglicol en un contenido de 1-80% en peso, más preferiblemente 5-60% en peso, aún más preferiblemente 20-50%, lo más preferiblemente 50%.
- 25 16. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizada porque la espuma tiene una capacidad de hinchamiento de menos de 5%, preferiblemente menos de 3%, y una capacidad de absorción de 15-25 veces su peso seco.
17. Espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizada porque la espuma tiene una capacidad de absorción de 0,5-0,99 g/cm³, preferiblemente 0,75-0,97 g/cm³ y/o una densidad de 0,01-0,2 g/cm³, preferiblemente 0,03-0,07 g/cm³.
- 30 18. Polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 3 o de la fórmula (II) según se define en la reivindicación 4, que está en la forma de una espuma.
19. Método para preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 3, que está en la forma de una espuma, que comprende realizar una reacción de polimerización, reacción de polimerización que comprende hacer reaccionar uno o más prepolímeros de la fórmula:
- 35



con uno o más diisocianatos de la fórmula:



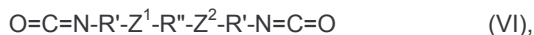
y opcionalmente uno o más extendedores de cadena de la fórmula:



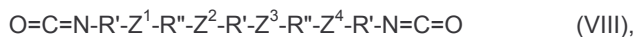
en las que R, R' y R" son como se definen en la reivindicación 2, y A, A', B y B' se seleccionan independientemente de hidroxilo, carboxilo o amina.

20. Método de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende hacer reaccionar uno o más diisocianatos de la fórmula (IV) con uno o más extendedores de cadena de la fórmula (V) para formar un complejo de diisocianato

intermedio de la fórmula:

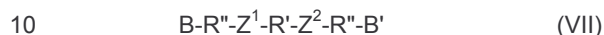


o



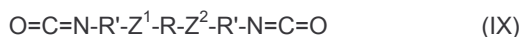
- 5 en las que R' , R'' , Z^1 a Z^4 son como se definen en la reivindicación 3, seguido por realizar una reacción de polimerización entre dicho complejo de diisocianato intermedio y un prepolímero de la fórmula (III).

21. Método de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, que comprende hacer reaccionar uno o más diisocianatos de la fórmula (IV) con uno o más extendedores de cadena de la fórmula (V) para formar un complejo intermedio de la fórmula:



en la que R' , R'' , Z^1 y Z^2 son como se definen en la reivindicación 3,

comprendiendo además dicho método hacer reaccionar uno o más diisocianatos de la fórmula (IV) con uno o más prepolímeros de la fórmula (III) para formar un complejo de diisocianato intermedio de la fórmula:



- 15 en la que R , R' , Z^1 y Z^2 son como se definen en la reivindicación 3,

seguido por realizar una reacción de polimerización entre dicho complejo intermedio de la fórmula (VII) y dicho complejo de diisocianato intermedio de la fórmula (IX).

22. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en el que dicha reacción de polimerización se lleva a cabo a una temperatura entre 15°C y 90°C , preferiblemente entre 55°C y 75°C , más preferiblemente entre 60°C y 70°C .

23. Método para preparar un polímero biodegradable separado en fases de la fórmula (II) según se define en la reivindicación 4, que está en la forma de una espuma, que comprende

a) realizar una reacción de polimerización, reacción de polimerización que comprende hacer reaccionar una mezcla de al menos dos compuestos de acuerdo con la fórmula:



en la que R , A y A' son como se definen en la reivindicación 19, y mezcla en la cual al menos un primero de tales compuestos de acuerdo con la fórmula (III) comprende un grupo R que representa un segmento amorfo que comprende un segmento hidrófilo, y de la cual al menos un segundo de tales compuestos de acuerdo con la fórmula (III) comprende un grupo R que representa un segmento cristalino;

- 30 b) opcionalmente dotar a dicha mezcla de un compuesto de la fórmula:



en la que R'' , B y B' son como se definen en la reivindicación 19; y

- 35 c) realizar una reacción de extensión de cadena en presencia de un activador seleccionado del grupo que consiste en N-hidroxisuccinimida, carbonildiimidazol, aldehído, maleimida, dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y sus derivados.

24. Método de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicha reacción de polimerización se realiza en 1,4-dioxano o trioxano.

25. Polímero biodegradable separado en fases, obtenible mediante un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19-24.

26. Método para preparar una espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende proporcionar un polímero biodegradable separado en fases de acuerdo con la reivindicación 18 o 25 y formar dicho polímero como una espuma.
- 5 27. Método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho polímero se funde y se extruye en una espuma mediante la ayuda de un gas, preferiblemente dióxido de carbono.
28. Método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho polímero se proporciona como una solución de dicho polímero en un disolvente y en el que dicha espuma se prepara al congelar dicha solución, y sublimar el disolvente mediante liofilización.
- 10 29. Método para preparar una espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende preparar un polímero biodegradable separado en fases de acuerdo con un método de una cualquiera de las reivindicaciones 19-23 en masa, y permitir la formación in situ de dióxido de carbono durante dicha reacción de polimerización.
30. Método de acuerdo con la reivindicación 28, en el que dicho disolvente es 1,4-dioxano.
- 15 31. Espuma absorbente biodegradable, adecuada para rellenar antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, obtenible mediante un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26-30.
32. Uso de un polímero biodegradable separado en fases de acuerdo con la reivindicación 18 o 25, para la fabricación de una espuma de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o 31.
- 20 33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicha espuma es una esponja hemostática, un material para el vendaje de heridas, un relleno para antros u otras cavidades del cuerpo de un ser humano o un animal, un vendaje nasal, un relleno para el oído externo, para cirugía dental o un vehículo de aporte de fármacos.

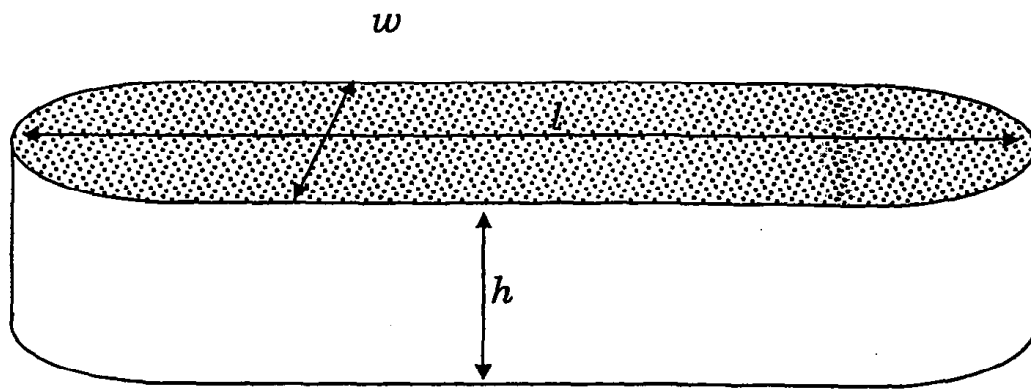


Fig. 1

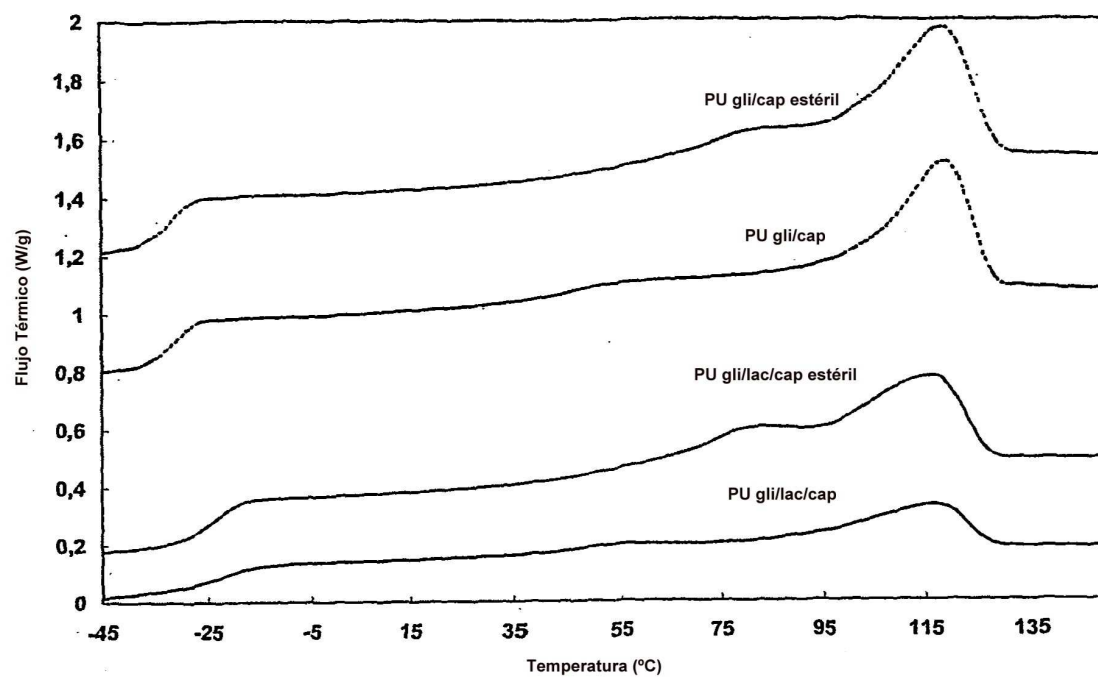
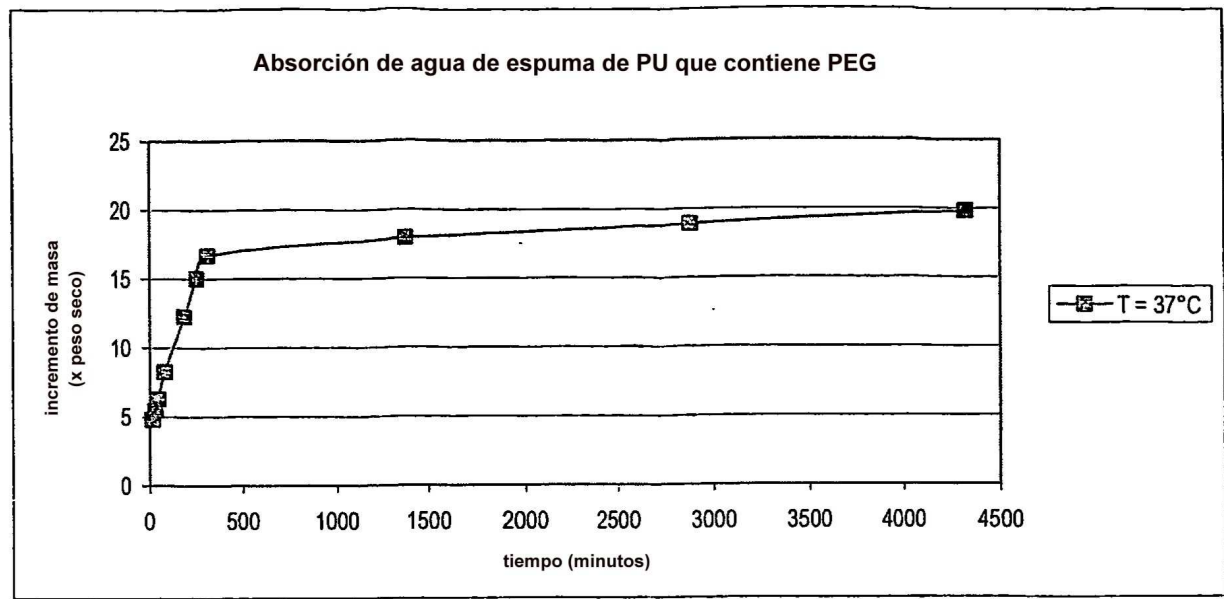


Fig. 2

**Fig. 3**

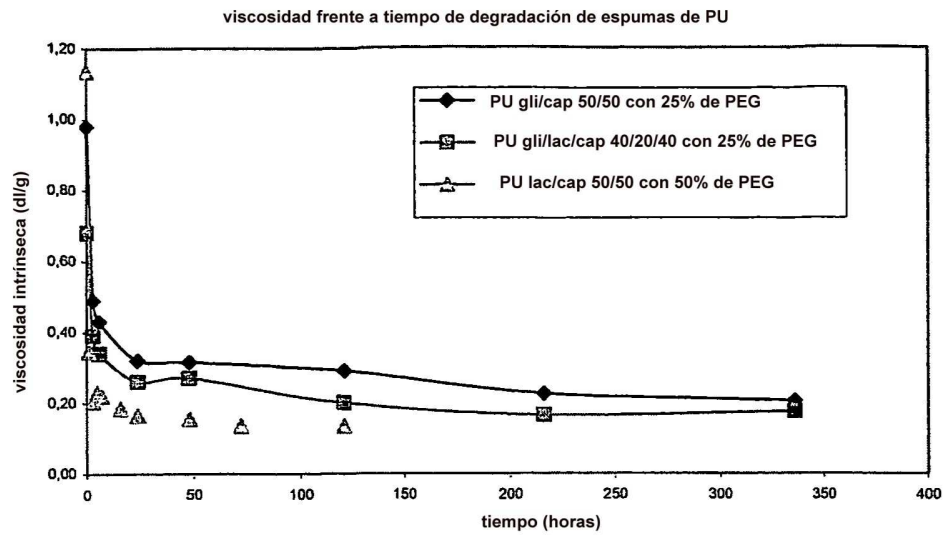


Fig. 4

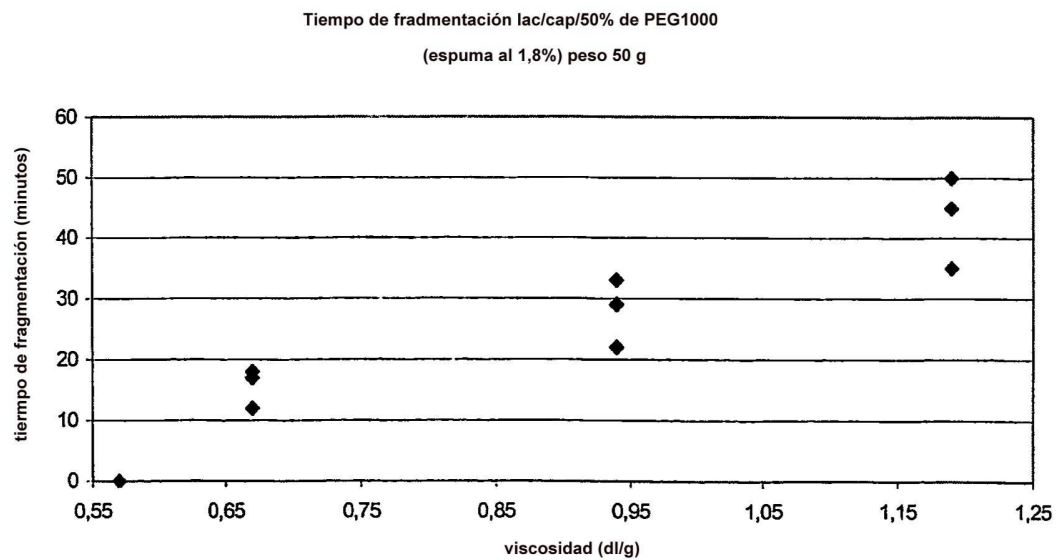


Fig. 5

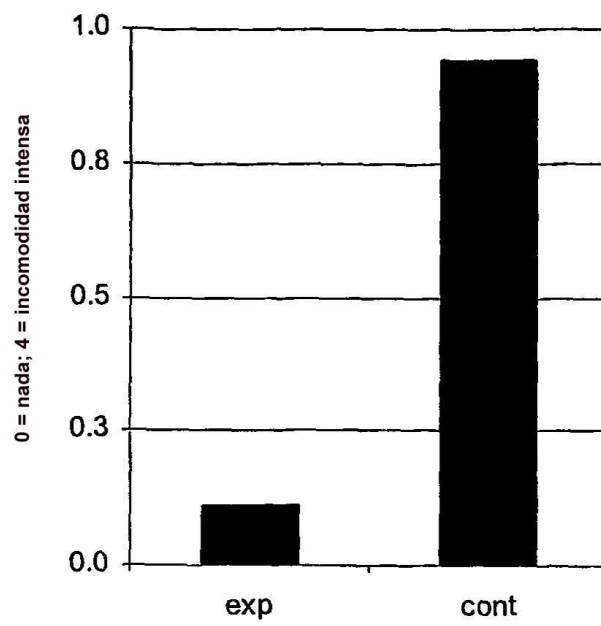


Fig. 6

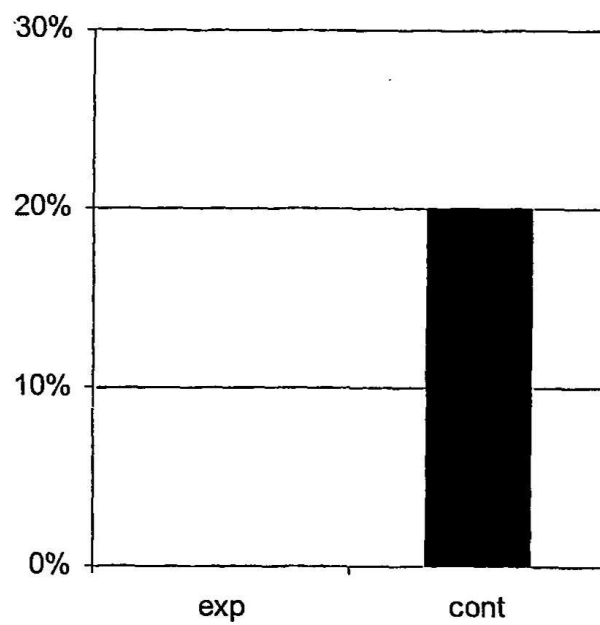


Fig. 7