

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 487**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/14** (2006.01)  
**A61M 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03776063 .4**  
96 Fecha de presentación: **03.11.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1556097**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **DRENAJES BIODEGRADABLES PARA APLICACIONES MÉDICAS.**

30 Prioridad:  
**01.11.2002 EP 02079560**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2011**

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

72 Inventor/es:  
**HISSINK, Catharina, Everdina;**  
**STEENDAM, Rob;**  
**GIBCUS, Linda, Joan y**  
**ZUIDEMA, Johan**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 487 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Drenajes biodegradables para aplicaciones médicas

- 5 La invención se refiere, en general, a dispositivos médicos. Más particularmente, se refiere a dispositivos que adoptan una forma tubular, empleados como drenajes para drenar fluidos (líquidos, sustancias viscosas y/o gases) de los antros u otras partes del cuerpo humano o animal.
- Tanto en medicina humana como veterinaria, a menudo es conveniente acceder al antro para la descarga de pus u otro material que pueda formarse como resultado de afecciones inflamatorias. Este caso se presenta, por ejemplo, con la sinusitis (crónica) o afecciones inflamatorias del oído medio.
- 10 Los síntomas de la sinusitis crónica pueden ser difíciles de tratar, en parte porque el tratamiento puede requerir los esfuerzos coordinados de varios especialistas para tratar todos los aspectos de la enfermedad. La sinusitis crónica puede dividirse en sinusitis crónica bacteriana y sinusitis crónica no infecciosa. Ambas tienen opciones diferentes de tratamiento médico. Muchas personas con sinusitis crónica no infecciosa responden a esteroides administrados por vía tópica u oral o a tratamientos de lavado nasal.
- 15 Dependiendo de la gravedad de la sinusitis, existen varios tratamientos a considerar, tales como antibióticos y cirugía sinusal. Por lo general, la cirugía sinusal es la última línea de defensa de los médicos para subsanar una sinusitis. En este tipo de cirugía, la abertura natural a los senos se agranda. El procedimiento incluye eliminar las áreas de obstrucción, con el propósito de reestablecer el flujo normal de la mucosidad.
- 20 Lamentablemente, la abertura o la conexión recién creada entre el seno y la cavidad nasal tiene la tendencia a volver a estrecharse (estenosis), lo cual requiere una nueva intervención. Por consiguiente, se han desarrollado stents, drenajes o cánulas senonasales para optimizar aún más el resultado del procedimiento de drenaje. El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-4.737.141 describe un método para drenar el seno maxilar con un drenaje plástico temporario biodurable, colocando el drenaje en una abertura creada artificialmente en la cavidad maxilar, método que consiste en una mejoría del tratamiento clásico con múltiples lavajes del antro.
- 25 No obstante, una desventaja de los drenajes disponibles en la actualidad reside en que requieren ser retirados en el debido momento. La retirada de estos drenajes puede dañar el nuevo conducto de drenaje haciendo que vuelva a taparse. Además, el procedimiento demanda tiempo y es desagradable para el paciente.
- 30 En una mayoría de los casos, los drenajes de acuerdo con el estado de la técnica actual se dejan en su lugar solamente durante un breve período antes de ser retirados. Sin embargo, en ciertos casos conviene dejarlo colocado por un lapso mayor, por ejemplo porque el antro, que rodea al tejido o la estructura anatómica necesita más tiempo para cicatrizar. Los tubos nasales para drenaje conocidos pueden dejarse en su sitio por un período tan prolongado como 6 meses o más, para drenar un antro.
- 35 Dejar estos drenajes conocidos en su lugar durante un largo período puede traer complicaciones. Los materiales utilizados para los drenajes conocidos (normalmente, plástico) pueden inducir una irritación pero también, una respuesta inflamatoria. Las respuestas inflamatorias pueden derivar en la formación de tejido cicatricial, que en sí mismo, puede requerir tratamiento, en especial, cuando se produce en el trayecto natural del drenaje de un antro. Por otra parte, al retirar estos dispositivos puede generarse un traumatismo en el tejido circundante, debido a las fuerzas mecánicas y, como el tejido recientemente formado puede haberse unido con firmeza al dispositivo, también es factible que el tejido crezca unido al dispositivo y al jalar de este último para liberarlo, puede dañarse dicho tejido.
- 40 Además de la aplicación en el drenaje de fluidos o gases desde los antros, los drenajes también se aplican a los fluidos o sustancias viscosas que drenan desde órganos o tejido. En áreas intervenidas quirúrgicamente, se deja un drenaje durante varios días para drenar el fluido del tejido. También, los drenajes directamente pueden aplicarse a los órganos si el efluente de dicho órgano no se puede drenar por la vía natural. En ocasiones, los drenajes se bloquean u obturan por lo cual hay que sacarlos o cambiarlos por otros. Especialmente, cuando el drenaje debe aplicarse por un período más prolongado, se puede fijar en el cuerpo, lo cual dificulta o incluso imposibilita su retirada y todo esto con la molestia y el riesgo correspondientes para el paciente.
- 45 Los trastornos en el colon y esófago, tales como inflamación, carcinomas, diverticulitis, perforación, etc., a menudo requieren la resección de un segmento del intestino. Después de la resección, las secciones proximal y distal del intestino vuelven a conectarse, operación que se conoce como anastomosis. La dehiscencia o pérdida anastomótica es uno de los principales problemas relacionados con las anastomosis coloanales en el recto medio o inferior o las anastomosis esofágicas. Puede colocarse una colostomía temporal para reducir el riesgo de pérdidas, dándole tiempo al intestino para que cicatrice, aunque la construcción y cierre del mismo se relaciona con un alto grado de morbilidad y mortalidad. En lugar de colocar una colostomía temporal, es posible colocar un drenaje protector a modo de recubrimiento interno de los intestinos con el propósito de proteger la herida y el interior de la cavidad corporal de la contaminación con los contenidos intestinales y promover la cicatrización de la herida. Los contenidos del colon o del esófago (heces o comida, respectivamente) pueden pasar entonces de una manera natural.
- 50 El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-4.719.916 y el documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-4.905.693 describen un injerto por bypass intrainestinal de un tubo de látex o silástico de pared

- 5 delgada. Se coloca como un recubrimiento para proteger la mucosa intestinal del contacto con los alimentos y/o la materia fecal. El injerto se grapa o sutura a la mucosa y el organismo lo elimina naturalmente después de un cierto período. Una desventaja de esto reside en que la desaparición del injerto tiene que comprobarse mediante radiografías. Se ha usado un anillo biofragmentable fabricado en ácido poliglicólico para hacer una anastomosis sin suturas. El uso de este anillo se describe en diversas publicaciones, entre ellas, el documento de patente alemana con DE-A-4042 248 y se comercializa bajo la marca "Valtrac™". Sin embargo, la rápida degradación del ácido glicólico puede causar reacciones titulares graves. Por otro lado, el anillo es quebradizo y rígido, lo cual puede provocar la restenosis del lumen, de manera que se suspenden los movimientos peristálticos naturales.
- 10 El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.129.889 describe un catéter epidural fabricado con un polímero biodegradable sintético, empleado durante inyecciones reiteradas o continuas de agentes anestésicos. El catéter no tiene función de drenaje. Menciona homopolímeros de monómeros cíclicos, tales como dioxanona y caprolactona; poliláctido; poliglicólido; copolímeros de glicólido y láctido; copolímeros de un monómero cíclico, tales como ε-caprolactona y glicólido o láctido, como materiales adecuados para el catéter. Sin embargo, existe escasa información sobre las composiciones adecuadas de dichos polímeros en el documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.129.889.
- 15 El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.201.724 describe un catéter para fluidos corporales, en particular, para la orina, que consiste en un tubo de un material flexible no biodegradable convencional, como por ejemplo NR, PVC, PU, PTFE y caucho de silicona. A este tubo de sostén de material convencional se le aplica una capa de un material biodegradable, que se hidroliza en los fluidos urinarios para obtener productos de degradación ácidos. Los materiales biodegradables mencionados en el documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.201.724 son poliláctidos, poliglicólidos y polibutiratos. Este catéter conocido no soluciona los problemas antes mencionados relacionados con la posterior retirada del catéter.
- 20 El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-4.650.488 describe dispositivos protésicos formados con material biodegradable, que son útiles como tubo de ventilación para el oído y para el drenaje de la otitis media desde el oído medio. Se sabe que estos dispositivos protésicos conocidos retienen al menos cierta integridad estructural.
- 25 El dispositivo se basa, por ejemplo, en poli(DL-láctido), poli(DL-láctido-co-glicólido) o poli(caprolactona). Los polímeros tienen una composición monomérica que da como resultado un material rígido en las condiciones orgánicas.
- 30 El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-2.593.980 (1952) describe un tubo de drenaje quirúrgico que es absorbible por el sistema humano y que está dotado de una pluralidad de perforaciones en un extremo. No se usa específicamente para el drenaje de antros, pero se menciona que el drenaje se puede insertar, por ejemplo, a través de la boca en el estómago. El material biodegradable es preferiblemente *catgut* [cuerda de tripa], un material natural (colágeno).
- 35 Los materiales biodegradables que tienen origen en una fuente natural, por ejemplo, colágeno del tipo I, derivados de ácido hialurónico, polisacáridos y quitosana, se han usado en aplicaciones médicas diversas. Estos materiales biológicos tienen ciertas desventajas, por ejemplo, las propiedades de los polímeros naturales son difíciles de controlar; pueden variar de lote a lote y, por lo general, son más caros que los materiales sintéticos. Además, se prefiere no usar el material biodegradable de origen natural, en especial, el de origen animal, debido a los peligros biológicos relacionados con su uso. Los materiales sintéticos por lo general no adolecen de estas desventajas.
- 40 Consecuentemente, existe la necesidad de hallar un drenaje novedoso y temporario, que sea flexible y que mantenga su funcionalidad en el cuerpo u orificio del antro mientras dure el período clínico prescrito y adecuado, con el fin de alcanzar el propósito terapéutico predeterminado.
- 45 Se descubrió que esto se puede obtener proporcionando drenajes fabricados a partir de un material sintético biodegradable, que tenga una temperatura de transición de fase que sea como máximo la temperatura corporal de los mamíferos (que normalmente es de 37° C para los humanos). De este modo, la presente invención se refiere a un drenaje adecuado para drenar un antro, órgano o tejido humano o animal, caracterizado porque comprende un material sintético biodegradable. El material biodegradable, preferiblemente, es un polímero sintético biodegradable.
- 50 En la presente, un drenaje se define como un tubo, que opcionalmente tiene perforaciones (en particular, poros), el cual se coloca en un antro, órgano o tejido por un orificio natural del cuerpo o por un orificio creado artificialmente en la pared de un antro o en un órgano o tejido. Un "antro" se define en la presente como una cavidad natural del cuerpo, que también puede denominarse lumen. La función del drenaje es la de transportar fluidos (tales como líquidos, sustancias viscosas y/o gases). Un drenaje difiere de un stent en estos últimos se emplean para sostener mecánicamente las paredes del lumen (tales como en los pasajes de los vasos sanguíneos o del uréter) en caso de las estenosis u obstrucciones. Los stents se diseñan de manera tal que puedan soportar las fuerzas radiales. El stent debe ser no elástico en condiciones corporales y, por lo tanto, deben estar compuestos por un material con una resistencia y rigidez específicas. Estas propiedades mecánicas difieren de las de los drenajes, que preferiblemente son flexibles y elásticos. Además, como los drenajes, por lo general, no tienen que sostener las paredes del lumen, la resiliencia puede ser menor que la de los stents. Normalmente los stents se colocan en los lúmenes para facilitar el normal transporte de los líquidos en el cuerpo (tales como la circulación de la sangre o el transporte de la orina desde el riñón hasta la vejiga). Los drenajes asisten a los canales naturales del cuerpo que transportan los fluidos corporales, en general, desde el antro, órgano o tejido hasta el medio externo al cuerpo o a otro lugar dentro del organismo. Los drenajes también
- 60

pueden desempeñarse en sí como un canal artificial en el cuerpo. También con relación a su comportamiento de degradación, los drenajes de la presente invención difieren de los stents biodegradables. La degradación de los stents biodegradables normalmente comienza y continúa desde el centro interno hacia la capa externa. En particular, cuando se aplican stents en los vasos sanguíneos, es muy importante que no se desprendan fragmentos del material parcialmente degradado en el interior del tubo, pues esto podría conducir a la migración de estos fragmentos a través del cuerpo, lo cual sería peligroso. En los drenajes de acuerdo con la presente invención, sin embargo, la degradación puede comenzar y propagarse en el exterior, hacia el interior o en la masa en general, opcionalmente bajo la influencia de los fluidos que son drenados. Si tiene lugar la fragmentación, esto generalmente no presenta ninguna dificultad, puesto que estos fragmentos se transportan a lugares (tales como el entorno o la cavidad oral) donde no pueden hacer ningún daño. La fragmentación puede incluso ser una ventaja, pues los fragmentos del biomaterial pueden salir del cuerpo después de que el drenaje haya cumplido con su función, sin que el cuerpo necesariamente los reabsorba.

El drenaje de la presente invención puede ser esencialmente cilíndrico (es decir, tener una sección transversal constante) o su sección transversal puede variar para adecuarse a aplicaciones específicas, por ejemplo, proveyéndole con un extremo en forma de embudo, tal como se describirá más adelante de manera más detallada. También es posible, de acuerdo con la presente invención, proporcionar un drenaje que se cree *in situ* en el cuerpo humano o animal, proporcionado un dispositivo con un extremo abierto, que posteriormente se procesa de manera tal que se convierta en un drenaje, es decir, un tubo con dos extremos abiertos.

Los materiales sintéticos biodegradables, tales como los polímeros, se han usado para muchas aplicaciones médicas que solamente requieren la presencia temporal de un dispositivo en el cuerpo. Los dispositivos de materiales biodegradables se usan básicamente en la reparación del tejido y para suministrar un fármaco. Estos materiales pueden usarse como películas, láminas, tubos, tapones, pernos, varillas, fibras, ligamentos, andamios, microesferas, membranas, etc. Estos productos, que pueden ser sólidos o porosos, pueden adoptar toda clase de formas. Los dispositivos de material biodegradable se han usado como implante o en el cierre de las heridas, como apósitos para heridas, piel artificial o en el suministro de fármacos y pueden aplicarse en el tejido de la membrana mucosa mediante la inserción por medio de un orificio del cuerpo —por ejemplo, para la recuperación del tejido después de un procedimiento quirúrgico o de una lesión.

La mayoría de los materiales sintéticos biodegradables y biocompatibles que se están empleando en los dispositivos médicos se basa en poliésteres sintéticos, fabricados con (mezclas de) lactosas cíclicas, tales como glicólido, láctido,  $\epsilon$ -caprolactona, para-dioxanona, carbonato de trimetileno y de poliésteres fabricados por una reacción de condensación de dioles y diácidos o ácidos hidroxialcanoicos. Estos poliésteres pueden usarse como tales o en combinaciones con poliéteres, poliuretanos, poliamidas o con compuestos orgánicos o inorgánicos. Hasta el momento se ha desarrollado y/o fabricado una amplia gama de dispositivos médicos de estos tipos de biomateriales.

El documento de patente con el número WO-A-03/66705 se refiere al uso de un copolímero de DL-Láctido y  $\epsilon$ -caprolactona, con una composición específica, en la fabricación de una guía nerviosa biodegradable, la cual consiste en un tubo sólido y flexible. Se requiere de una composición monomérica específica para conferir al producto las mejores propiedades de desempeño, tales como resistencia mecánica, temperatura de ablandamiento y módulo de compresión.

El documento de patente de los EE. UU. con el número B2-6.423.092 describe un stent biodegradable para la implantación en el lumen de un cuerpo fabricado con dos capas de una composición diferente de biomateriales, lo cual deriva en un índice de degradación diferente en la capa interna y en la capa externa. Este tipo de stent se está desarrollando para reemplazar stents permanentes, por ejemplo, para el tratamiento de la estenosis del lumen en aplicaciones urológicas.

En el documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.085.629 se describe un stent ureteral biorreabsorbible, fabricado con un terpolímero de láctido, glicólido y caprolactona.

Las propiedades de los materiales (mecánicas, físicas y de degradación) de los drenajes de la presente invención difieren de las de los stents o tubos para drenaje que se describieron anteriormente y son específicas para la aplicación de un drenaje biodegradable. Las propiedades del drenaje de acuerdo con la presente invención se explicarán de manera más detallada en la descripción de la realización preferida.

Un drenaje de un material sintético biodegradable tendrá la ventaja que se degrada con el tiempo, después de ser reabsorbido y/o excretado por el organismo. Esto tiene la ventaja de que no se requiere ninguna intervención adicional para retirar el dispositivo y, además, se reduce la incidencia de los eventos adversos y complicaciones asociados con el procedimiento de retirada. Como los drenajes biodegradables son similares en cuanto a su diseño a los dispositivos biodurables convencionales, sigue siendo posible el enjuague del antro, lo cual es un procedimiento deseado en ciertos casos clínicos.

Un ejemplo de este tubo de drenaje biodegradable podría ser el drenaje de la bilis desde el hígado. Esto se requiere en aquellos pacientes en los que la vía natural de secreción biliar se ha tapado, por ejemplo por el desarrollo de un tumor o necrosis hepática.

El drenaje puede usarse hasta que se obtura. Un drenaje biodegradable puede usarse más tiempo que la versión biodurable, pues esta última debe ser retirada antes de que se obture y se fije al cuerpo. En contraposición a los drenajes biodurables convencionales, que deben ser retirados, acción que conlleva a riesgos y molestias para el

paciente, el drenaje biodegradable de acuerdo con la presente invención se deja en su sitio donde se degrada y se absorbe con el tiempo. Si se desea, después de un cierto tiempo, puede colocarse un nuevo drenaje biodegradable de acuerdo con la invención para que asuma la función del anterior.

5 El uso de materiales biodegradable y biorresorbibles para la fabricación de dispositivos médicos que tengan una función temporal es de amplio conocimiento y una práctica común. En general, El uso de un dispositivo biodegradable puede prevenir las potenciales complicaciones vinculadas con los dispositivos biodurables, tanto cuando se los emplea durante periodos breves como cuando se los utiliza por periodos prolongados.

10 La presente invención provee un dispositivo para drenar un antro, el cual está compuesto por un material sintético biodegradable y que se elimina fácilmente del cuerpo u orificio del antro después de transcurrido un período terapéutico específico.

15 El drenaje biodegradable de la presente invención puede emplearse para tratar la sinusitis maxilar y frontal. Preferiblemente, el drenaje tiene un extremo distal cuya forma es tal que puede retenerse fácilmente en la cavidad sinusal (ancla). El drenaje se puede insertar por el orificio natural o a través de una abertura creada por medios quirúrgicos. El drenaje se puede introducir, por ejemplo, mediante el uso de fórceps, un cable guía, un trócar o sin sostén. El drenaje biodegradable de la presente invención puede usarse, además, para drenar el fluido lacrimal del conducto nasolagrimal.

Asimismo, un drenaje biodegradable puede aplicarse en el tracto digestivo. Dicho drenaje se puede insertar a través de un orificio natural del cuerpo —por ejemplo, por medio de un grapador quirúrgico y puede fijarse posteriormente al tejido mediante grapas.

20 El drenaje biodegradable de la presente invención puede usarse, además, para drenar el fluido lagrimal de un conducto nasolagrimal. La presente invención provee drenajes fabricados en materiales biodegradables de polímeros sintéticos, que se degradan a una velocidad tal que confieren tiempo al tejido circundante para que cicatrice, manteniendo una abertura del antro o lumen y sin dañar al tejido circundante cuando se degrada. Los productos de degradación de este dispositivo de drenaje biocompatible y biodegradable se despiden ya sea por el canal digestivo, el cuerpo u orificio del antro o son absorbidos por el organismo y metabolizados y/o secretados.

La figura 1 muestra un drenaje biodegradable recto de la presente invención. La figura 2 muestra un ejemplo de un drenaje sinusal frontal biodegradable de la presente invención. La figura 3 muestra un ejemplo de un diábolo biodegradable de la presente invención.

30 El drenaje de acuerdo con la presente invención, comprende tubos cilíndricos (drenajes) del tamaño apropiado (diámetro externo: entre 0,5 y 50 mm, largo total de 3 a 300 mm, espesor de pared variable entre 0,05 y 5,0 mm) para usarse en el drenaje de antros u órganos varios. Tal como se representa en la figura 1, el drenaje puede ser un tubo hueco de un largo y diámetro sustanciales, para ser aplicado como un conducto nasolagrimal para el drenaje temporal del fluido lagrimal, donde luego de que el tubo se degrada, el conducto nasolagrimal original reasume su función. El entubado recto, en general, es adecuado para drenar antros u órganos en los que la fijación en el lugar anatómico mediante un diseño especial de tubo es menos crítico que en el caso del conducto nasolagrimal. En la aplicación de un drenaje en el tracto intestinal, se prefiere que el drenaje se suture o sujete con grapas al tejido.

40 La figura 2 muestra un drenaje que puede utilizarse como un drenaje para el seno frontal de acuerdo con la presente invención, dotado de un embudo (6) en un extremo del tubo. El drenaje se caracteriza por un espesor de pared (1), un diámetro interno (2), un diámetro de tubo externo (7), una longitud del tubo (3) y un largo del embudo (4) y un diámetro del embudo (5). El embudo garantiza la fijación del tubo en el antro. Se prefiere mucho más esta forma de embudo que las formas convencionales empleadas con estos fines, tales como el tipo de anclaje de “extremo hendido” que se describe en el documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-4.737.141. Se halló que estos medios de anclaje menos convencionales cubren los espacios o volúmenes muertos en los que puede acumularse el fluido estancado, que a su vez forman una fuente de actividad microbiológica, lo cual puede derivar en otras complicaciones. De acuerdo con la presente invención, es posible proveer medios de anclaje, tales como la forma de embudo que se ilustra en la figura 2, con una superficie lisa y continua, mediante lo cual se pueden evitar estos problemas.

Típicamente, el tubo de la figura 2 puede usarse para drenar el seno frontal y/o maxilar. El dispositivo se puede fabricar en una sola pieza. El tamaño del embudo puede variar de 3 a 30 mm de diámetro interno y de 2 a 20 mm de longitud. Las dimensiones de la parte cilíndrica se relacionan entre sí como es el caso del tubo de la figura 1.

50 Otra realización de un drenaje de la presente invención se observa en la figura 3. Se trata de un tubo cilíndrico de una sola pieza, con dos pestañas, una a cada lado. Una posible aplicación, aunque no se restringe a esto, es el drenaje del oído medio. El tubo cumple la función del ventilar el oído medio y se coloca en la membrana timpánica. El tubo se coloca en una perforación realizada artificialmente en la membrana.

Las dimensiones de los drenajes y las dimensiones relativas de las partes del drenaje de las figuras 1-3 dependerán de una serie de factores, entre los que se incluyen la anatomía del paciente y el tipo de procedimiento quirúrgico.

De acuerdo con la invención, el drenaje está fabricado en un material sintético biodegradable. Un material biodegradable puede ser reabsorbido completamente por el cuerpo o puede degradarse por fragmentación del material.

Los fragmentos se eliminan ya sea por el canal digestivo o mediante el orificio del antro.

El material polimérico puede ser un polímero termoplástico lineal o un polímero termoendurecible que puede obtenerse mediante el entrecruzamiento de (pre)polímeros. Los ejemplos de polímeros biodegradable que se pueden aplicar para fabricar los drenajes de la presente invención se basan en poliésteres, polihidroxiácidos, polilactonas, poliésteres, policarbonatos, polidioxanonas, polianhídridos, poliuretanos, poliéster(éter)uretanos, urea de poliuretano, poliamidas, poliesteramidas, poli-ortoésteres, poliaminoácidos, polifosfonatos y polifosfacenos. El material polimérico también puede estar compuesto por mezclas de los componentes antes citados, ya sea como diferentes bloques de construcción del copolímero o polímero entrecruzado o como una combinación de dos o más (co)polímeros. Los compuestos de estos polímeros con compuestos orgánicos e inorgánicos (por ejemplo, rellenos radioopacos) también son posibles. Además, el polímero puede estar cargado con componentes farmacéuticos, tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos, proteínas y muchos más. El polímero puede estar cargado con componentes farmacéuticos, mediante la mezcla de los mismos (por ejemplo, puros o disueltos en un disolvente, tales como agua) con la solución polimérica, después de lo cual el disolvente se evapora y/o se liofiliza. La mezcla se lleva a cabo, preferiblemente, con un homogenizador turrax.

Evidentemente, las posibilidades no se limitan a los polímeros antes citados, sino que también pueden usarse otros materiales, toda vez que sean sintéticos, biodegradables y biocompatibles y posean las propiedades mecánicas, físicas y de degradación. Los polímeros son los materiales preferidos, pues permiten el diseño de drenajes que tengan las propiedades deseadas (tales como comportamiento de degradación y propiedades mecánicas) seleccionando las adecuadas condiciones de síntesis para el polímero.

Los polímeros biodegradables preferidos empleados para los drenajes de acuerdo con la presente invención son los basados en poliésteres, policarbonatos, polianhídridos, poliuretanos y/o poliamidas, es decir, los polímeros biodegradable preferidos comprenden grupos éster (-C(O)-O-), carbonato (-O-C(O)-O-), anhídrido (-C(O)-O-C(O)-), uretano (-NH-C(O)-O-) y/o amida (-NH-C(O)-). Estos polímeros normalmente se degradan por separación hidrolítica de las uniones éster, carbonato o anhídrido. Las enzimas u otros compuestos bioquímicamente activos pueden contribuir a esta separación hidrolítica y la de las uniones de uretano y amida. El índice de degradación de los polímeros puede regularse escogiendo el contenido y la combinación de los monómeros.

Los grupos uretano y amida normalmente están presentes en combinación con uno o más grupos poliéster, policarbonato o polianhídrido. Los poliésteres, policarbonatos o polianhídridos son la presencia de grupos uretano o amida pueden ser homopolímeros o copolímeros. Los copolímeros pueden ser copolímeros aleatorios o de bloques o segmentados.

En caso de que el polímero biodegradable tenga una morfología de fases separadas, un primer bloque se basa en los poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos antes citados. Este primer bloque también se denomina el bloque "blando" y es amorfo, con una temperatura de transición del vidrio inferior a la temperatura del cuerpo de los mamíferos en condiciones fisiológicas. El otro bloque o segmento (el segundo) forma un bloque duro cristalino en estas condiciones, tales como uretano, amida o contiene un poliéster o polianhídrido que es cristalino o bien, amorfo y que tiene una transición de fases mayor que 37 °C (temperatura de fusión o Tg).

El polímero biodegradable también se puede combinar con polímeros hidrofílicos, tales como poliéteres, alcohol polivinílico, polivinil-pirrolidona o poli(hidroximetilmetacrilato) (poli-(HEMA)). Esto significa que las cadenas (co)poliméricas antes citadas están químicamente combinadas con estos polímeros hidrofílicos, por ejemplo, seleccionado condiciones de síntesis que permiten la incorporación de los polímeros hidrofílicos en la estructura principal o en la cadena lateral del copolímero resultante. El polímero hidrofílico, preferiblemente es un poliéter, más preferiblemente, un polietilenglicol. Otros poliéteres adecuados son los politetrametilenóxido (PTMO) y los copolímeros, por ejemplo, de polietilenglicol y polipropilenglicol. El peso molecular y la cantidad preferidos de los poliéteres dependen de las propiedades hidrofílicas que el producto demanda. Los poliéteres se pueden mezclar o pueden ser un prepolímero en combinación con el (pre)polímero biodegradable.

Las cantidades relativas de los componentes deben seleccionarse de manera tal que se obtenga un producto con las propiedades fisicoquímicas, térmicas, mecánicas, hidrofílicas y de degradación deseadas.

Un drenaje para las aplicaciones antes mencionadas debe ser flexible, plegable y elástico. Estas propiedades pueden obtenerse, utilizando un método de procesamiento adecuado. Por ejemplo, al enrollar las fibras poliméricas en una estructura del tipo bobina o al tejer o entrelazar las fibras, es posible obtener un tubo de estructura abierta con las propiedades anteriormente citadas, opcionalmente seguida por un recubrimiento por inmersión para cerrar las aberturas. Preferiblemente, el drenaje se obtiene recubriendo por inmersión o cubriendo por aspersion una solución polimérica en un mandril o extrusión de un polímero. Luego se obtiene un tubo sólido, después de lo cual se pueden efectuar perforaciones o tallados.

Al usar un material con al menos un punto de ablandamiento (Tg) equivalente o inferior a las temperaturas corporales de los mamíferos (normalmente 37 °C para los humanos, aunque podría ser superior, por ejemplo, en caso de fiebre, cuando puede llegar hasta tanto como 41 °C) de acuerdo con la presente invención, se obtienen los drenajes, que poseen las propiedades elastoméricas adecuadas al ser colocados en el cuerpo. La frase punto de ablandamiento (Tg), conforme se la utiliza en el presente documento, se define aquí como el primer punto de inflexión en una curva de DSC (*Differential Scanning Calorimetry*, calorimetría diferencial de barrido) comenzado desde una baja temperatura hacia

arriba. También debe entenderse que el Tg se refiere al Tg de un material cuando se aplica *in vivo*; es decir, cuando está en equilibrio con una atmósfera que se satura con vapor de agua y a la temperatura corporal. De esta manera, los materiales de la presente invención y el hecho de que en las condiciones corporales tienen al menos un punto de ablandamiento (temperatura de transición del vidrio) que como máximo es equivalente a la temperatura corporal de la mayoría de los mamíferos se refleja en que estos materiales son flexibles y preferiblemente, también elásticos al aplicarse a estas condiciones corporales. De manera alternativa (*in vitro*) la medición de DSC puede llevarse a cabo en el material después de permitir que dicho material se equilibre con una atmósfera saturada con agua a la temperatura corporal del mamífero (por lo general, esto tarda de varios minutos a una hora o más, como por ejemplo, 5 minutos o 30 minutos a 2 horas o incluso un día). Cuando están secos, los materiales empleados en la presente invención pueden tener valores de Tg que en cierta medida son más elevados que la temperatura corporal del mamífero, es decir, cuando los materiales secos se someten a la DSC, el primer punto de inflexión puede subir a temperaturas mayores, por ejemplo, a 42 o 50° C o más. Durante la aplicación *in vivo*, no obstante ello, el Tg de los materiales secos caerá como resultado de la absorción de agua y este Tg final debe ser cercano a la temperatura corporal o inferior a ella, de acuerdo con la presente invención.

Los entrecruzamientos físicos que se requieren para las propiedades elastoméricas pueden formarse por el enmarañamiento de las cadenas que están presentes en un copolímero amorfo, de alto peso molecular o, en caso copolímero de fases separadas, por segmentos cristalinos o de elevado Tg, con una temperatura de transición del vidrio o de fusión superior a 37 °C. Pueden hacerse drenajes basados en materiales con entrecruzamientos químicos cuando el prepolímero y el agente de entrecruzamiento se mezclan y se hacen reaccionar en una forma predeterminada, por ejemplo, por reacción en un molde o extruyendo una mezcla de componentes reactivos. Se prefiere fabricar el drenaje de una sola pieza, a partir de un polímero termoplástico elastomérico, por recubrimiento por inmersión o mediante un proceso de recubrimiento por aspersión. En el proceso de recubrimiento por inmersión, un mandril, que tiene la forma del drenaje a obtener y que por ende, funciona como el molde para el drenaje, se sumerge en una solución del polímero (por lo general, un disolvente orgánico). Después de que el mandril se retira de la solución, una capa de la solución permanece adherida a su superficie externa. Posteriormente, el disolvente se evapora. Opcionalmente, el procedimiento puede repetirse para obtener drenajes que tengan un mayor espesor de pared. En el proceso de recubrimiento por aspersión, se rocía una solución polimérica sobre el mandril giratorio, después de lo cual el disolvente se evapora. Pueden rociarse varias capas sobre el mandril para obtener el espesor deseado de pared del drenaje. De esta manera, es posible fabricar drenajes con diversas dimensiones, dependiendo de las dimensiones del mandril. El espesor del drenaje puede regularse por el número de ciclos de inmersión o de aspersión. También, el drenaje puede fabricarse por extrusión. En este caso, el polímero debe ser térmicamente estable, no debe contener entrecruzamientos químicos y no debería tener una temperatura de fusión o viscosidad de fusión demasiado elevada.

Un drenaje biodegradable fabricado con un polímero sintético es, preferiblemente, un tubo sólido flexible (con o sin perforaciones), con un módulo elástico variable entre 1 y 120 MPa. Más preferiblemente —y, en particular, para los drenajes para los senos frontales— el módulo elástico es de 2-10 MPa. Los drenajes tienen, preferiblemente, una resistencia a la tensión mayor que 2 MPa en una elongación en la rotura de 500-1300%, más preferiblemente, los drenajes tienen una resistencia a la tensión de más de 5 MPa.

Un material polimérico que cumple todos los criterios será un copolímero de lactido y  $\epsilon$ -caprolactona. El lactido puede ser un L-lactido, un D-lactido o un D,L-lactido. El contenido de lactido varía preferiblemente entre 51 y 75%, porque hay poca o ninguna inflamación del material con esta composición. Demasiada hinchazón puede llevar a la obstrucción del lumen, de manera que el drenaje queda prohibido. Lo más preferiblemente, el contenido de lactido es del 62 al 69% y tiene una relación de L/D de 85/15 o 15/85. En caso de que se use un lactido racémico, el peso molecular del copolímero debe ser lo suficientemente elevado como para obtener un tubo que tenga las propiedades mecánicas deseadas. El entrecruzamiento físico que confiere al material sus propiedades elásticas es la consecuencia de enmarañamiento de cadenas que solamente pueden estar presentes si el peso molecular es lo suficientemente elevado. Una viscosidad intrínseca (que es una mediada para el Mw [*molecular weight*, peso molecular) de al menos 3 dl/g es muy adecuada en ese caso. En el supuesto en que se use un lactido isomérico o un lactido con una relación L/D que se aleje de la unidad, pueden obtenerse entrecruzamientos físicos por secuencias de poliláctidos. La presencia de secuencias largas ricas en L- o D-lactido aumenta la cantidad de entrecruzamientos físicos. Se obtiene el entrecruzamiento físico máximo con un lactido isomérico (ya sea L o D). Es aceptable un peso molecular menor. En general, la viscosidad intrínseca puede variar de 1 a 6 dl/g. El tiempo hasta que el drenaje comience a perder sus propiedades mecánicas dependerá del peso molecular inicial. Preferiblemente, un drenaje de un material copolimérico de lactido-caprolactona mantendrá estas propiedades de rendimiento durante un tiempo de al menos una semana, más preferiblemente, de alrededor de 2 a 12 semanas.

Otra realización preferida consiste en el uso de copolímeros segmentados o de bloques que comprendan poliésteres, poliéster-carbonatos o polianhídridos. Preferiblemente, estos polímeros tienen al menos un Tg y una temperatura de fusión o dos Tg separados dentro de un copolímero, de las cuales al menos una transición se produce por debajo de los 37 °C. También son posibles los copolímeros segmentados o de bloques con solo un Tg inferior a 37 °C de fases combinadas. Los ejemplos de los prepolímeros que forman fases amorfas blandas son los que se basan en monómeros cíclicos y/o no cíclicos, tales como lactido, glicólido,  $\epsilon$ -caprolactona,  $\delta$ -valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona, para-dioxanona y/o ácido hidroxialcanoico. La segunda fase o fase "dura" puede formarse mediante prepolímeros que comprendan poli-caprolactona, poli-valerolactona, poli-lactido, poli(láctido-glicólido), poli-para-dioxanona, poli(ácido hidroxibutírico), ácido polisebácico o poli(anhídrido dodecanedioico) y combinaciones de los mismos. Las combinaciones de estos prepolímeros también pueden derivar en un copolímero

segmentado o de bloques, con una morfología de fase mixta.

Un copolímero adecuado de fases separadas de este tipo es un copolímero de DL-láctido-caprolactona con un contenido de láctido de 20 a 40%. En este caso, el contenido de  $\epsilon$ -caprolactona es lo suficientemente alto como para cristalizarse. La cantidad de cristalización depende del contenido de  $\epsilon$ -caprolactona y de la distribución de monómeros. Los monómeros se pueden distribuir al azar aunque preferiblemente, el polímero es un copolímero segmentado o de bloques con segmentos duros de poli-caprolactona cristalina y segmentos blandos amorfos de poli(láctido- $\epsilon$ -caprolactona). La estructura general de estos copolímeros separados en fases es  $[-A-B]_n$  o ABA.  $n$  denota el número de unidades de repetición de  $-A-B-$  en caso de que los segmentos A y B sean alternados.  $[-A-B]_r$  es la notación para un copolímero segmentado de múltiples bloques, en el cual los segmentos A y B se distribuyen al azar y la relación A/B no es necesariamente equivalente a uno. ABA es un copolímero de tres bloques de los segmentos A y B. A y B pueden ser ambos la fase dura y la fase blanda que forman el segmento, pero no pueden ser los mismos en un copolímero. Los segmentos del prepolímero preferiblemente están unidos mediante un diisocianato alifático, más preferiblemente 1,4-butandiisocianato. La cristalización de los segmentos de poli-caprolactona brindará un copolímero con una morfología separada en fases, que dará como resultado propiedades elastoméricas termoplásticas. Los copolímeros de bloques con la estructura ABA también pueden ser de cadena extendida con una molécula multifuncional alifática. Se obtiene entonces un polímero con una estructura  $[-ABA]_n$ .

Al utilizar esta vía de síntesis, la secuencia molecular de un copolímero se puede controlar a voluntad, para una aplicación en particular. Un drenaje hecho con este material puede mantener sus propiedades de desempeño durante varios meses, dependiendo de su composición. Es posible obtener materiales con mejores propiedades mecánicas y térmicas que los copolímeros aleatorios de (50/50) DL láctido  $\gamma$ -caprolactona o copolímeros láctido-caprolactona con un mayor contenido de láctido, es decir más del 50%. Puede obtenerse un módulo elástico de más de 10 MPa y una resistencia a la tensión superior a 5 MPa.

Se puede obtener un drenaje amorfo de un poliéster segmentado cuando al menos dos prepolímeros amorfos diferentes tienen sus cadenas extendidas. Se prefiere una combinación de poli(DL-láctido) y poli(glicólido-láctido) de cadena extendida con 1,4-butandiisocianato. Se puede elegir una composición y proporción de prepolímeros de manera tal de obtener un polímero con uno o bien dos valores de  $T_g$ . Uno de los prepolímeros amorfos puede iniciarse con un polietilenglicol (PEG). De esta manera, es posible incidir en la hidrofiliidad y tasa de degradación.

Otra realización preferida consiste en el uso de poliuretanos biodegradables para los drenajes. El polímero se forma alternando poliéster, poliéter y/o policarbonato que contenga segmentos blandos y segmentos duros de uretano, confiriendo una estructura de fases separadas. De este modo pueden obtenerse polímeros con muy buenas propiedades mecánicas. Preferiblemente, los segmentos duros de uretano tienen una longitud de bloques uniforme que se puede obtener mediante diferentes métodos con extensión de cadenas. Puede obtenerse un polímero con el más elevado grado de separación de fases, extendiendo la cadena del prepolímero (terminado en hidroxilo en caso de que el iniciador sea un diol) con un extensor de cadenas de diisocianato. Los extensores de cadenas de diisocianato que son adecuados para obtener los polímeros con segmentos uniformes duros y con las suficientes propiedades mecánicas son, por ejemplo, componentes de diol con extremos terminales protegidos con diisocianato, obtenidos mediante el producto de reacción del diol con dos equivalentes del diisocianato. El diisocianato preferiblemente es 1,4-butandiisocianato; el diol es preferiblemente un diol alifático lineal o un (poli)etilenglicol con una estructura general  $HO-(CH_2)_n-OH$  donde  $n = 2-8$  o  $HO-(CH_2CH_2-O)_n-H$ , donde con  $n = 1-8$ , respectivamente. Más preferiblemente todavía, el diol es un producto de reacción de dos moles de estos dioles alifáticos lineales o (poli)etilenglicoles con un diisocianato, preferiblemente 1,4-butan-diisocianato (que puede obtenerse por reacción del diisocianato con un exceso del diol).

El poliuretano segmentado en fases también se puede obtener mediante un método en el que el prepolímero terminado en di-hidroxi se hace reaccionar con un excedente de un diisocianato, lo cual da como resultado un prepolímero con extremos terminales protegidos con isocianato. Con posterioridad, la extensión de cadenas con un compuesto de diol o un producto de reacción de dos equivalentes del diol con un diisocianato proporcionará un poliuretano con separación de fases con una extensión uniforme de bloques. Como compuestos de diol se usan los compuestos antes citados de diol alifático lineal o compuestos de (poli)etilenglicol y, preferiblemente, el producto de reacción antes mencionado de estos dioles con un diisocianato. El grado de separación de fases, en ciertos casos, puede ser un tanto menor que el obtenido con el primer método de extensión de cadena dado. Este es el resultado de las reacciones de transesterificación de grupos éster lábiles. El segmento blando de poliéster es un prepolímero formado con (mezclas de) monómeros tales como láctido (L,D o L/D), glicólido,  $\epsilon$ -caprolactona, 6-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona o para-dioxanona. Opcionalmente, se agregan poliéteres al poliéster o prepolímeros de policarbonato, ya sea como un iniciador o como un segundo prepolímero. El poliuretano preferido está compuesto por un segmento blando de prepolímero de poli(éter)éster y un segmento duro de poliuretano con una estructura  $-BDI-BDO-BDI-BDO-BDI-$  (donde BDI es 1,4-butandiisocianato y BDO es 1,4-butandiol). El poliéter preferido es un polietilenglicol. El índice de degradación del poliuretano dependerá del peso molecular (medido por la viscosidad intrínseca) y la composición química del prepolímero.

Los drenajes de la presente invención son excepcionalmente adecuados para la aplicación en el canal digestivo, en combinación con intervenciones tales como anastomosis coloanales o esofágicas. Para este tipo de aplicación, las propiedades físico-químicas y mecánicas necesarias se retienen, preferiblemente, desde aproximadamente 3 días a 6 semanas. Las propiedades requeridas de degradación pueden obtenerse (en las condiciones aplicadas) de acuerdo con la presente invención seleccionando la composición química del polímero. Para la aplicación en anastomosis



coloanales, el polímero usado en la presente invención es preferiblemente un poli(éter)-esteruretano. El prepolímero para esta aplicación se basa, preferiblemente, en DL-láctido y  $\epsilon$ -caprolactona y tiene un peso molecular de preferiblemente 1500-2300, más preferiblemente, de 2000, y se puede obtener mediante una polimerización de apertura de anillo, iniciada por 1,4-butandiol en combinación con el compuesto de poliéter. La relación monomérica preferida es de 50/50 a 70/30 (mol/mol). El contenido de PEG en el poliuretano varía preferiblemente entre 1 y 25% en peso para aplicaciones en el tracto digestivo, más preferiblemente, del 5 al 20% en peso. En particular, para las anastomosis coloanales el contenido de PEG varía preferiblemente entre 2 y 10% en peso. El peso molecular de PEG varía preferiblemente entre 600 y 1500 y, lo más preferiblemente es de 1000. Los poliuretanos con separación en fases, con pesos moleculares del prepolímero de 2000 pueden tener un módulo elástico inicial variable de 30 a 120 MPa y una resistencia a la tensión de 10-45 MPa. La elongación en la rotura fluctúa de 500 a 1200%.

Las propiedades mecánicas y de degradación de los drenajes pueden adaptarse fácilmente usando una mezcla física de polímeros adecuados. Por ejemplo, un poliuretano puede mezclarse con un copolímero, confiriendo un material con propiedades intermedias de los componentes. Preferiblemente, el prepolímero de segmento blando del poliuretano es compatible (miscible) con el copolímero. Un poliuretano basado en DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona es muy miscible con un copolímero de láctido-caprolactona, debido a la miscibilidad del copolímero y del segmento blando de prepolímero. Los drenajes que requieren ser mantenidos en su lugar durante un período mucho más prolongado antes de perder las propiedades necesarias fisicoquímicas y mecánicas, tales como los drenajes para el oído medio que pueden requerir ser colocados durante un lapso de 6 a 9 meses, se fabrican, preferiblemente con poliésteres, policarbonatos, poliuretanos, polianhídridos, poliamidas u otros polímeros con grupos lentamente hidrolizables. Los segmentos de poliéster o policarbonato deben formarse con monómeros que se degraden lentamente, tales como  $\epsilon$ -caprolactona, 8-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, para-dioxanona. Opcionalmente, pueden agregarse poliéteres.

### **EJEMPLOS**

#### **Métodos de análisis y caracterización de los copolímeros:**

Se usaron los siguientes métodos de análisis en todos los ejemplos, salvo que se indique lo contrario.

La viscosidad intrínseca ( $[\eta]$ ), expresada en dl/g, se midió en cloroformo a 25 °C, usando un viscosímetro Ubbelohde (de acuerdo con la norma ISO 1628-1).

La conversión del monómero y la composición del copolímero se determinaron usando  $^1\text{H-NMR}$ , a 300 MHz en soluciones en cloroformo deuterizado.

Se determinaron las propiedades térmicas de los polímeros usando un MDSC [*Modulated Differential Scanning Calorimeter*, calorímetro diferencial de barrido modulado] de TA Instruments Q1000, para lo cual las muestras de 5-10 mg se calentaron a una velocidad de 10 °C por minuto, se enfriaron a una velocidad de 20 °C por minuto y se calentaron de nuevo a una velocidad de 10° C por minuto. La pureza y el punto de fusión del extensor de cadena (BDOBIBDO) se mide de acuerdo con el método ASTM E-928. Se realizan los cálculos con el programa Universal Analysis (3.4C) de TA Instruments.

La purificación y/o secado de los monómeros y cristalería se llevó a cabo de acuerdo con los métodos previamente publicados y fue suficiente para obtener polímeros con las propiedades deseadas.

#### **Determinación de las propiedades mecánicas de los drenajes:**

La conducta de esfuerzo-deformación de los drenajes tubulares rectos se determinó con un aparato de pruebas de tracción Instron 4301. Los tubos se midieron a temperatura ambiente a una velocidad de deformación constante de 10 mm/minuto. La resistencia a la tracción, el alargamiento al romperse y el módulo inicial definitivos se determinaron a partir de estas mediciones.

#### **Ejemplo 1**

##### **Síntesis de 65:35 (85/15)L/D Láctido- $\epsilon$ -caprolactona**

Se introdujeron DL-láctido y L-láctido (relación 70:30) (Purac, Países Bajos) en un recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se secaron al vacío, a 45 °C durante al menos 8 horas. La  $\epsilon$ -caprolactona (Acros, Bélgica) se secó sobre CaH<sub>2</sub> y se destiló a presión reducida, en una atmósfera de nitrógeno.

Las ampollas de vidrio se cubrieron en el interior con una lámina de teflón (fluortec) y se secaron al horno, durante una noche. Se adicionó  $\epsilon$ -caprolactona al láctido en el recipiente, en una relación de monómero de 62/38 mol/mol (láctido/  $\epsilon$ -caprolactona). Se añadió catalizador en una cantidad de  $1 \times 10^{-4}$  mol de catalizador por mol de monómero. Después de 20 minutos de homogenización a 120 °C. La mezcla se vertió en ampollas de vidrio bajo el flujo de nitrógeno, después de lo cual las ampollas se cerraron con un tope. Las ampollas se colocaron a 110 °C durante 312 horas (13 días). La viscosidad intrínseca fue de 6,2 dl/g. La conversión de monómero fue del 95%. El contenido de láctido en el polímero (calculado por resonancia magnética nuclear) fue del 65%. La temperatura de transición del vidrio fue de 14,6 °C.

55

**Ejemplo 2****Prepolímero de poli(DL-láctido-  $\epsilon$ -caprolactona) (Mn = 2000)**

El prepolímero se sintetizó por polimerización con apertura de anillo de  $\epsilon$ -caprolactona y (50/50) de DL láctido en una relación de 50/50 (mol/mol) usando 1,4-butandiol como iniciador y octoato estannoso como catalizador. Después de la reacción a 130 °C durante 5 días, la <sup>1</sup>H-NMR mostró una completa conversión de los monómeros.

**Ejemplo 3****Prepolímero de  $\epsilon$ -caprolactona (Mn = 2000, 3000 y 4000)**

El prepolímero se sintetizó por polimerización con apertura de anillo de  $\epsilon$ -caprolactona utilizando la cantidad apropiada de 1,4-butandiol como iniciador y octoato estannoso como catalizador. Después de la reacción a 130 °C durante 5 días, la <sup>1</sup>H-NMR mostró una completa conversión de los monómeros.

**Ejemplo 4****Prepolímero de poli(DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona) (Mn = 2000) que contiene 13% en peso de PEG1000**

El prepolímero se sintetizó por polimerización con apertura de anillo de (50/50) DL-láctido y  $\epsilon$ -caprolactona en una relación de 65/35 (mol/mol) usando la cantidad apropiada de 1,4-butandiol y PEG1000 como iniciadores y octoato estannoso como catalizador. Después de la reacción a 130 °C durante 8 días, la <sup>1</sup>H-NMR mostró una completa conversión de los monómeros.

**Ejemplo 5****Síntesis de co-poliésteres segmentados con segmentos distribuidos al azar: P(CL-DLLA): poli(caprolactona-DL-láctido)**

Los prepolímeros de poli-caprolactona con Mn = 2000, 3000 o 4000 del ejemplo 3 y el prepolímero de DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona (50:50) del ejemplo 2 se pesaron en las cantidades apropiadas en una ampolla de vidrio provista de una entrada para el nitrógeno y un agitador mecánico. Se añadió 1 equivalente de 1,4-butandiisocianato (Bayer, destilado a presión reducida). Los contenidos de la ampolla se calentaron rápidamente a 65 °C y luego se agitaron por medios mecánicos durante 15 minutos. Cuando la mezcla se tornó viscosa, la temperatura aumentó a 80 °C. La agitación se detuvo cuando la mezcla se tornó demasiado viscosa y el calentamiento continuó durante un máximo de 24 horas.

La ampolla se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se aislaron disolviendo el polímero en cloroformo. La solución se filtró y se vertió en una caja de Petri. El disolvente se evaporó y después de eso, la película de polímero se secó en un horno al vacío, a 40 °C. En otro método, la solución de polímero se precipitó en etanol u otro disolvente orgánico adecuado, después de lo cual el polímero se aisló y secó.

La composición de polímero se determina por <sup>1</sup>H-NMR. La viscosidad intrínseca varió de 1 a 4 dl/g. Las temperaturas de transición del vidrio de los copolímeros variaron de -14 °C a -27 °C; las temperaturas de fusión de la fase cristalina fueron de entre 39 °C y 60 °C. Por lo general, cuanto mayores fueron el contenido de  $\epsilon$ -caprolactona y la longitud del prepolímero de  $\epsilon$ -caprolactona, más elevadas fueron la temperatura de fusión y la energía. En la tabla 1 se presentan las propiedades térmicas de unos pocos poliésteres segmentados. Las viscosidades intrínsecas de estos copolímeros específicos fueron de entre 1,2 y 2 dl/g.

**Ejemplo 6****Síntesis de poliuretano que contiene 10% en peso de PEG, con un segmento duro de BDI-BDO-BDI-BDO-BDI y un segmento blando de prepolímero iniciado por PEG1000 y BDO (65/35) (DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona)**

Se preparó un prepolímero de acuerdo con el método del ejemplo 4. Se usó un producto de reacción de dos moléculas de butandiol (BDO) con 1,4-butandiisocianato (BDI) como extensor de cadenas (BDO-BDI-BDO). La preparación se llevó a cabo de acuerdo con el método proporcionado en la solicitud internacional PCT/NL99/00352. El extensor de cadenas se purificó después, de manera tal de obtener al menos una pureza de 97%. El punto de fusión del extensor de cadenas fue de 98 °C.

En la primera etapa de la síntesis del poliuretano, el prepolímero terminado en hidroxilo tenía una protección en el extremo terminal de un excedente del quintuple o séxtuple de 1,4-butanediisocianato bajo agitación mecánica. Después de la reacción a 60 °C durante 4 horas, el excedente de BDI se eliminó por destilación bajo presión reducida.

En la siguiente etapa de la polimerización, la cadena del macrodiisocianato se extendió a 65 °C con el extensor de cadena BDO-BDI-BDO, usando 1,4-dioxano como disolvente (40% w/w). El extensor de cadenas se adicionó en pequeñas porciones a la solución de prepolímero bien agitada. Cuando la solución se tornó más viscosa, la mezcla se diluyó con pequeñas cantidades de dioxano. Cuando la viscosidad no aumentó más, la solución se diluyó con dioxano, hasta lograr la concentración deseada. La solución de polímeros se congeló, después de lo cual se liofilizó. La solución también puede precipitarse en agua u solventes orgánicos o puede concentrarse por evaporación y secarse al vacío. El poliuretano tenía una viscosidad intrínseca de 1,1 dl/g. El poliuretano obtenido puede procesarse para formar un drenaje

de acuerdo con los métodos de los ejemplos 7 y 10.

**Ejemplo 7**

**Preparación de drenajes de acuerdo con las figuras 1, 2 mediante una técnica de recubrimiento por inmersión**

**Método general:**

5 Se prepararon unos drenajes de una solución de polímeros en cloroformo u otro disolvente orgánico mediante el recubrimiento por inmersión de un mandril con forma tubular o un mandril con forma de embudo, en un extremo con esta solución, obteniendo drenajes con las dimensiones y la forma que se ilustra en las figuras 1 y 2, respectivamente. Después de la inmersión, el mandril se colocó horizontalmente y se dejó que el disolvente se evaporase durante 5 minutos, mientras giraba. Este procedimiento se repitió hasta que se obtuvo el espesor de pared deseado. El mandril con la capa de copolímero se colocó primero en etanol y después de ello en el agua destilada. Los tubos se retiraron del mandril y se cortaron con el tamaño apropiado. Se colocaron en etanol, seguido por secado al vacío a 40 °C para eliminar todo residuo de monómeros y de bajo peso molecular y disolventes orgánicos.

**Ejemplo 8**

**Preparación de un drenaje de 65:35 (85/15)L/D de copolímero de láctido-ε-caprolactona**

15 Los drenajes de un copolímero del ejemplo 1 se prepararon de acuerdo con el método general del ejemplo 7. Se midieron las propiedades mecánicas de una parte de tubo recto de 30 mm (sin el embudo): el módulo inicial fue de 2,9 MPa, el esfuerzo al 400% de deformación fue de 3,3 MPa, el esfuerzo en la rotura fue de 20 MPa y la deformación en la rotura fue del 750%.

**Ejemplo 9**

20 **Preparación de drenajes a partir de poliésteres segmentados**

Unos drenajes de copolímeros multibloques segmentados del ejemplo 5 (poliésteres formados a partir de poli-caprolactona y prepolímeros de poli-(50/50)láctido-ε-caprolactona con diversas proporciones de ε-caprolactona/láctido y con diferentes extensiones del prepolímero) se prepararon de acuerdo con el método general del ejemplo 7. Se miden las propiedades térmicas y mecánicas de los tubos con diferente composición. Los resultados se presentan en las tablas 1 y 2, respectivamente:

**TABLA 1: propiedades térmicas de diferentes prepolímeros de poli(DL-láctido-ε-caprolactona separados en fases.**

% de prepolímero de PCL	Tg (° C)	Tm (° C)	ΔH (J/g)
33 (Mn = 3000)	-16,8	49,0	26,7
40 (Mn = 3000)	-17,1	57,7	32,1
50 (Mn = 2000)	-23,1	53,3	27,1

30 **TABLA 2: propiedades mecánicas de diferentes prepolímeros de poli(DL-láctido-ε-caprolactona separados en fases.**

% de prepolímero de PCL	Módulo (MPa)	Alargamiento en la rotura (%)	Deformación en la rotura (%)
33 (Mn = 3000)	19,5	1220	15,7
40 (Mn = 3000)	42,1	1330	13,4
50 (Mn = 2000)	31,1	860	8,3

**Ejemplo 10**

**Preparación de drenajes de poliuretanos por recubrimiento por inmersión**

35 Se prepararon unos drenajes de un poliuretano elaborado de acuerdo con el método del ejemplo 6 y con un prepolímero (50/50) de poli(DL-láctido-ε-caprolactona) sin PEG, de acuerdo con el método general del ejemplo 7. Se midieron las propiedades mecánicas de una parte de 30 mm de un tubo recto (sin el embudo): el módulo inicial fue de 35 MPa, el esfuerzo a una deformación de 400% fue de 16 MPa, el esfuerzo en la rotura fue de 41 MPa y la deformación en la rotura fue del 1000%.

**Ejemplo 11**

**Preparación de drenajes de poliuretano mediante una técnica de recubrimiento por aspersión**

5 Se prepararon unos drenajes de un poliuretano del ejemplo 6 mediante una técnica de recubrimiento por aspersión. Se roció una solución de poliuretano al 4% en cloroformo sobre un mandril de vidrio horizontalmente giratorio, con un diámetro de 36 mm. La capa de polímero se secó, después de lo cual las siguientes capas se rociaron hasta obtener el espesor deseado. Se obtuvo un drenaje con un diámetro de 36 mm y un espesor de pared de entre 70 y 150  $\mu$ m. Los drenajes se retiran del mandril mediante un método similar, al de los drenajes recubiertos por inmersión.

**Ejemplo 12**

10 **Preparación de un drenaje de poliuretano basado en 68:32 (85/15) L/D copolímero de Láctido- $\epsilon$ -caprolactona y DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona**

15 Unos drenajes de una mezcla de un copolímero 68:32 (85/15) L/D-Láctido-caprolactona y un poliuretano basado en (50/50) poli(DL-láctido- $\epsilon$ -caprolactona) elaborado de acuerdo con el método del ejemplo 6 se prepararon de acuerdo con el método general del ejemplo 7. Una mezcla 50:50 (w/w) de los polímeros se disolvió en cloroformo. Se midieron las propiedades mecánicas de una parte de 30 mm de un tubo recto (sin el embudo): el módulo inicial fue de 10 MPa, el esfuerzo a una deformación del 400% fue de 6,7 MPa, el esfuerzo en la rotura fue de 26 MPa y la deformación en la rotura fue del 990%.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un drenaje para drenar un antro, órgano o tejido humano o animal, **caracterizado porque** comprende un polímero sintético, biodegradable, elástico y biocompatible, polímero que tiene al menos un punto de ablandamiento (temperatura de transición del vidrio) que como máximo es equivalente a la temperatura corporal de un mamífero, drenaje que consiste esencial y enteramente en dicho polímero biodegradable sintético.
2. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación precedente, en el cual el polímero tiene al menos un punto de ablandamiento (temperatura de transición del vidrio) de 37 °C como máximo.
- 10 3. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el polímero biodegradable comprende un poliéster, policarbonato, poliéster-carbonato, polianhídrido, poliuretano y/o poliamida que opcionalmente están combinados con grupos poliéter.
4. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual:
- el poliéster se selecciona entre poliéster de láctido, poliéster de -caprolactona, poliéster de glicólido o copolímeros de los mismos y/o
  - el poliéter se selecciona entre polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de los mismos y
- 15 politetrametilenóxido (PTMO).
5. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el poliéster es un copoliéster de DL-láctido-ε-caprolactona, que tiene, preferiblemente, un contenido de láctido de 20-75% en mol, más preferiblemente, de 55-70% en mol, lo más preferiblemente, de 62-69% en mol.
- 20 6. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual la fracción del L-enantiómero o del D-enantiómero del láctido es de 65-95% en mol, preferiblemente de 70-90% en mol, más preferiblemente, de alrededor de 85% en mol.
7. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el poliéster, el poliéster-carbonato y/o el polianhídrido es un copolímero segmentado o de bloques, con bloques o segmentos aleatorios o alternados y que consisten en al menos dos bloques con una composición diferente.
- 25 8. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual los segmentos o bloques son segmentos duros y blandos separados en fases, **caracterizado por** al menos transiciones de dos fases, en la que una de ellas es una temperatura de transición del vidrio menor que 37 °C, la otra, una temperatura de transición del vidrio o temperatura de fusión superior a 37 °C.
9. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el cual los segmentos o bloques que forman la fase de transición de baja temperatura están compuestos por prepolímeros de (mezclas de) monómeros cíclicos o no cíclicos de
- 30 láctido, glicólido, ε-caprolactona, δ-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona, para-dioxanona y/o ácido hidroxialcanoico.
10. Drenajes de acuerdo con las reivindicaciones 7-9, en los cuales el copolímero o los prepolímeros se obtienen mediante una polimerización con apertura de anillo iniciada por un compuesto diol o di-ácido.
- 35 11. Drenajes de acuerdo con las reivindicaciones 7-10, en los cuales los prepolímeros que forman los segmentos están unidos mediante un compuesto alifático difuncional, preferiblemente un diisocianato, más preferiblemente, 1,4-butandiisocianato.
12. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, en el cual el segmento o bloque que tiene la transición de fases con la temperatura más alta (bloque o segmento duro) está formado por prepolímeros de poli-caprolactona, poli-valerolactona, poli-láctido, poli(láctido-glicólido), poli-para-dioxanona, poli(ácido hidroxibutírico), ácido polisebácico,
- 40 poli(anhídrido dodecandioico) y combinaciones de los mismos.
13. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el polímero biodegradable comprende un poliuretano, donde el polímero biodegradable es un copolímero separado en fases con un segmento blando de poliéster, poliéster-carbonato y/o policarbonato y un segmento duro de uretano con una extensión de bloques uniforme.
- 45 14. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el poliuretano está formado por un prepolímero unido a diisocianato y componentes de diol que tienen la fórmula  $[-A-B-C-B-]_n$ , donde A denota la parte del prepolímero, B denota la parte de diisocianato, C denota la parte de diol, que tiene una extensión uniforme de bloques y n representa un número entero mayor que 1.
- 50 15. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el componente de diol es un diol alifático lineal (X) con la estructura general  $HO-(CH_2)_n-OH$ , donde n = 2-8 o  $HO--(CH_2CH_2-O-CH_2CH_2)_n-OH$ , donde n = 2-8 o el diol (XYX) es un producto de reacción de dos moles del diol (X) con el citado diisocianato.
16. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el cual el diisocianato es 1,4-butandiisocianato.
17. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 14-16, en el cual el prepolímero se forma mediante polimerización

con apertura de anillo iniciada por un compuesto de diol o polietilenglicol de monómeros cíclicos de lactido, glicólido, -caprolactona, δ-valerolactona, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, 1,5-dioxepan-2-ona y/o para-dioxanona.

- 5 18. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 13-17, en el cual el poliéster es poli(DL-láctido-ε-caprolactona) y el compuesto de diol es el producto de reacción de dos moles de 1,4-butandiol y un mol de 1,4-butandiisocianato.
19. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 13-17, en el cual el poliéster es una poli(DL-láctido-ε-caprolactona) y el compuesto de diol es el producto de reacción de dos moles de dietilenglicol y un mol de 1,4-butandiisocianato.
20. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 13-20, en el cual el segmento blando es una combinación de un prepolímero con un prepolímero de poliéter, preferiblemente un polietilenglicol.
- 10 21. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1500.
22. Un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 13-14, en el cual el poliuretano contiene 1-25% en peso de polietilenglicol, preferiblemente, 5-15%, que se encuentra presente como un iniciador de prepolímero y el poliéster es una poli(DL-láctido-ε-caprolactona) y el compuesto de diol es el producto de reacción de dos moles de 1,4-butandiol y un mole de 1,4-butanediisocianato.
- 15 23. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1000.
24. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el polímero comprende un poliuretano y un poliéster, carbonato de poliéster o un policarbonato, que puede obtenerse por mezcla de soluciones.
25. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 24, en el cual el poliuretano se basa en un prepolímero de segmentos blandos de DL-láctido-ε-caprolactona y el poliéster es un copolímero de poli(DL-láctido-ε-caprolactona).
- 20 26. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho polímero está cargado con fibras radioopacas y/o componentes farmacéuticos tales como antibióticos, agentes antiinflamatorios, péptidos y proteínas.
27. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está provisto de perforaciones.
28. Un drenaje nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 25 29. Un drenaje, en particular un drenaje nasal, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un espesor de pared de 0,05-5,0 mm.
30. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un largo total de 3-300 mm.
31. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un diámetro externo de 0,5-50 mm.
- 30 32. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un elemento con forma de embudo en al menos un extremo.
33. Un drenaje de acuerdo con la reivindicación 32, que tiene un largo del embudo de 2-20 mm y, preferiblemente, un diámetro del embudo de 3-30 mm.
- 35 34. Un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que puede obtenerse mediante un recubrimiento por inmersión o recubrimiento por aspersion de una solución de polímeros en un mandril o por extrusión de un polímero.
35. El uso de un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 21-24, en la preparación de un medicamento o kit para efectuar anastomosis coloanales.
- 40 36. El uso de un drenaje de acuerdo con las reivindicaciones 1-34, en la preparación de un medicamento o kit para tratar un trastorno relacionado con una disfunción del drenaje natural de los fluidos corporales desde un antro, órgano o tejido, que comprende introducir un drenaje de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en dicho antro, órgano o tejido, de manera tal que el citado antro, órgano o tejido esté conectado con el ambiente u otra ubicación dentro del cuerpo, después de que dicho drenaje se degrada con el tiempo y los productos de degradación de dicho drenaje se eliminan por el canal digestivo y/o el mencionado antro, órgano o tejido y/o se absorben y posteriormente se metabolizan y/o secretan por el cuerpo.
- 45 37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el cual dicho trastorno se selecciona entre sinusitis (crónica), inflamación del oído medio, trastornos hepáticos, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos del conducto lagrimal, drenaje de heridas quirúrgicas y trastorno torácico.
- 50 38. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 36 o 37, en el cual dicho drenaje se introduce en el mencionado antro usando al menos uno de los siguientes: sellador, sutura y grapa.

Fig. 1

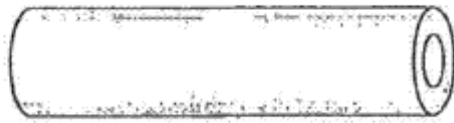


Fig. 2A

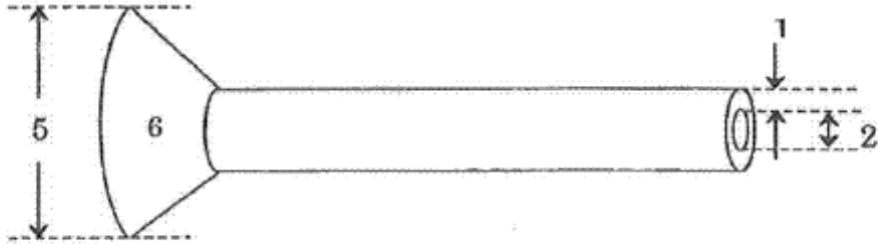


Fig. 2B

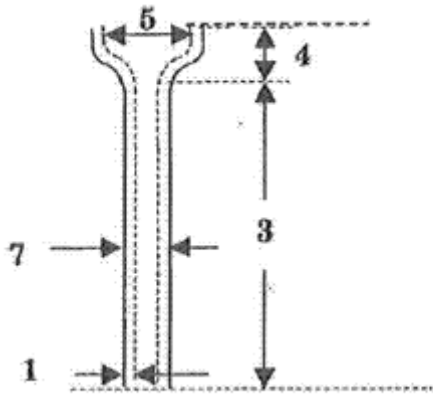


Fig. 3

