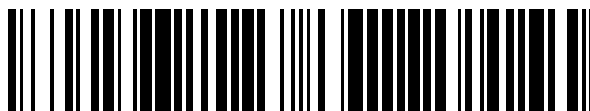


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 637**

51 Int. Cl.:
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06764137 .3**
96 Fecha de presentación: **12.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1907023**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **POLI(ÉTERES-ÉSTERES) RESORBIBLES Y SU UTILIZACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE IMPLANTES MÉDICOS.**

30 Prioridad:
15.07.2005 DE 102005033101

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
**Evonik Röhm GmbH
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
**BUCHHOLZ, Berthold y
ENDERLE, Anja**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 375 637 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

Poli(éteres-ésteres) resorbibles y su utilización para la producción de implantes médicos

5 El presente invento se refiere a unos copolímeros de bloques resorbibles con unidades de poliéteres y de poliésteres, en lo sucesivo denominados poli(éteres-ésteres), y a su utilización para la producción de implantes quirúrgicos o terapéuticos para los organismos humanos o animales. Los copolímeros de bloques conformes al invento y los implantes producidos a partir de ellos se distinguen por una mejorada cinética de resorción al mismo tiempo que por una alta resistencia mecánica. Dentro del marco de descripción del invento, se abordan la producción y la purificación de los copolímeros de bloques conformes al invento.

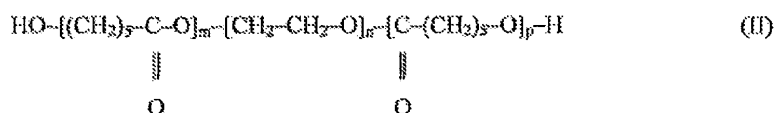
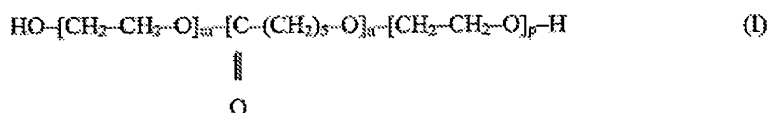
Estado de la técnica

10 En el documento de solicitud de patente internacional WO 2004/009664 se describe un sistema para la administración de sustancias activas, que contiene un hidrogel, el cual es formado a partir de ciclodextrina, de un copolímero anfífilo así como de una sustancia activa. El copolímero se compone en este caso de un bloque A, que comprende un poli(óxido de alquileo), y de un bloque B, que comprende un poli(hidroxiálcanoato). Los copolímeros del presente invento son estructuralmente diferentes.

15 En el documento WO 2004/007588 se describen unos copolímeros de múltiples bloques, que comprenden zonas de un prepolímero blando A y zonas de un prepolímero duro B. Los prepolímeros A y B están unidos entre sí mediante agentes prolongadores de cadenas multifuncionales y presentan estructuras de las fórmulas (1)-(3) en la página 9. Estos copolímeros de múltiples bloques se diferencian estructuralmente de un modo esencial con respecto de los copolímeros de bloques del presente invento.

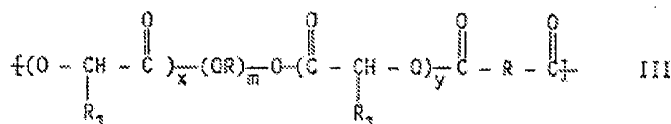
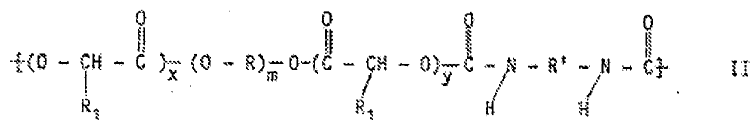
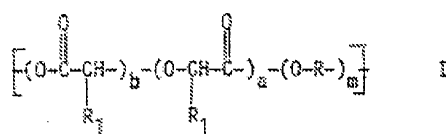
20 En el documento WO 2005/011770 se describen unos revestimientos para dispositivos destinados a la administración de sustancias activas. El revestimiento contiene un copolímero de bloques ABA o AB, realizándose que una de las unidades A o B produce una respuesta biológica y la otra unidad A o B provee al copolímero de bloques de una funcionalidad estructural.

25 Tanto la unidad estructural como también la unidad biológica se pueden escoger entre una lista de diferentes polímeros. Específicamente, en el documento WO 2004/009664 se mencionan solamente los copolímeros de bloques PEG-PCL-PEG (Fórmula I) y PCL PEG-PCL (Fórmula II):



30 El presente invento utiliza como "unidad biocompatible" B comparable solamente un poli(etilenglicol) (PEG), que está contenido en el copolímero de bloques en una proporción de 0,1 a 4 % en peso. Para el bloque A no se utiliza una poli(caprolactona) (PCL) pura. La épsilon-caprolactona es utilizada para el bloque A solamente en mezcla con una L-lactida.

En el documento de patente europea EP 0 295 055 se describen unos polímeros de múltiples bloques, que tienen una de las tres siguientes unidades de repetición:



Ninguna de estas unidades de repetición se encuentra en copolímeros de bloques de las fórmulas I y II del presente invento.

- 5 En el documento EP 0 108 933 se describen unos copolímeros de tres bloques de poli(ácido glicólico) - poli(oxietileno) - ABA con una proporción ponderal del bloque B (= poli(oxialquileno)) de 5-25 %. Estos copolímeros se utilizan para la producción de fibras con un módulo de elasticidad suficientemente bajo.

- 10 Las reivindicaciones del presente invento comprenden unos copolímeros de bloques del tipo AB o ABA, que tienen una proporción extremadamente pequeña del bloque B (poliéter), a saber de 0,1 a 4 % en peso.

Los polímeros resorbibles están ganando importancia de un modo creciente como aditivos en formulaciones farmacéuticas o en implantes biodegradables. Para los diferentes sectores técnicos se necesitan unos polímeros que tengan propiedades físicas y químicas manifiestamente diferentes.

- 15 Así, como aditivos para formulaciones farmacéuticas se utilizan, entre otros, unos copolímeros de bloques con unidades de poliésteres y de poliéteres como materiales de soporte para sustancias activas o como materiales para la microencapsulación de sustancias activas. En este caso, los polímeros se aportan preferiblemente a través de la vía de aplicación parenteral. En el caso de materiales de soporte, este tipo de utilización presupone que los materiales se pueden mezclar, o bien como polvos, en solución o en suspensión, con los otros componentes de la formulación sin pérdidas de calidad. Para las microencapsulaciones es válido asimismo el hecho de que el polímero
 20 utilizado se comporta de un modo neutro desde puntos de vista químicos y físicos frente a los otros componentes de la formulación. Un requisito adicional consiste en que la microcapsula ha de poner en libertad la sustancia activa en el sitio diana. Naturalmente, se desaconsejan en estos usos los materiales frágiles o sólidos. En este sector se han manifestado como apropiados, entre otros, unos poli(éteres-ésteres) del tipo AB, del tipo ABA, del tipo BAB o del tipo ABABAB. Como ejemplos se han de mencionar unos polímeros con la L- o D,L-lactida para el bloque A y un poli(etilenglicol) para el bloque B.
 25

Junto a la utilización para el sector farmacéutico, los polímeros resorbibles se aproximan cada vez más al interés de los profesionales especializados también en la cirugía y en la terapia quirúrgica.

- 30 En caso de la elección de los materiales que aparecen como apropiados en este sector, se deben tomar en consideración, junto a las propiedades toxicológicas, al contrario que en las utilizations farmacéuticas, precisamente las propiedades mecánicas de los materiales. Aquí pasan a emplearse unos materiales sólidos, que por una parte satisfacen el perfil de requisitos toxicológicos y mecánicos, pero también tienen unas propiedades que son necesarias para la producción y la elaboración. Así, los materiales deben de ser accesibles a procedimientos de tratamiento en condiciones termoplásticas, tales como el moldeo por inyección, el prensado de masas fundidas, la extrusión, o han de soportar las exigencias de métodos mecánicos tales como procedimientos con arranque de virutas. Las propiedades esenciales a este respecto son una resistencia mecánica principal en el caso de una
 35 sollicitación por tracción o por flexión así como la velocidad de degradación.

Las propiedades de un implante son determinadas predominantemente por el material utilizado y menos por su tratamiento o elaboración.

- 40 Los implantes resorbibles ofrecen, frente a materiales no resorbibles tales como metales, la ventaja de que ellos pueden ser descompuestos por hidrólisis desde el cuerpo humano o animal después de haber cumplido su función,

5 y los productos de descomposición pueden ser resorbidos por el cuerpo. Por consiguiente, no se necesita una eliminación del implante en el marco de una segunda operación quirúrgica. Una ventaja adicional de los implantes resorbibles consiste p.ej. en la mejor compatibilidad de los materiales, tal como se muestra en el ejemplo de la osteosíntesis, donde en el caso de implantes no resorbibles existe el peligro de una atrofia por inactividad del hueso, lo cual puede conducir a un peligro aumentado de una fractura renovada del hueso después de haber retirado el implante. Los polímeros que son interesantes para finalidades quirúrgicas deben de tener, junto a la capacidad de resorción, también otras propiedades tales como una alta resistencia mecánica.

10 Unos polímeros resorbibles conocidos, que son apropiados para implantes quirúrgicos, entre otros usos, son por ejemplo poli(ésteres) alifáticos constituidos sobre la base de la lactida (=3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona), la glicolida (= 1,4-dioxano-2,5-diona), la dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), copolímeros a base de la lactida/glicolida con carbonato de trimetileno (= 1,3-dioxan-2-ona) y de la épsilon-caprolactona. En este caso se utilizan de manera preferida unos representantes con altos pesos moleculares. Como ejemplos se mencionan los polímeros de poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(glicolida), poli(L-lactida-co-glicolida), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno) y poli(L-lactida-co-caprolactona).

20 Con los materiales precedentemente mencionados se pueden producir unos implantes resorbibles, que en cuanto a sus propiedades mecánicas cubren un amplio espectro de ellas. Por ejemplo, una poli(L-lactida), junto con una alta resistencia mecánica, tiene también una rigidez y una fragilidad grandes, mientras que mediante copolimerización de la D,L-lactida y del carbonato de trimetileno se pueden producir unos materiales con propiedades viscoelásticas. A causa de una velocidad de descomposición de desde algunos meses hasta de varios años, estos materiales son apropiados especialmente para unos implantes, que deben permanecer dentro del cuerpo durante un período de tiempo correspondientemente largo.

25 Por otro lado, en la cirugía existe con frecuencia una necesidad, hasta ahora no satisfecha, de materiales e implantes que sean degradables con más rapidez. En particular para aplicaciones pediátricas y para implantes destinados a la fijación de un tejido que prolifera con rapidez, se necesitan unos materiales, que son descompuestos de un modo comparativamente rápido, pero que a pesar de todo tienen las necesarias propiedades mecánicas tales como resistencia mecánica, elasticidad, tenacidad, etc.

30 El presente invento presta una contribución a la puesta a disposición de tales materiales. En efecto, se encontró de un modo sorprendente que mediante una polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos en presencia de un poli(etilenglicol) mono- o difuncional, en unas condiciones de síntesis moderadas, se pueden preparar unos copolímeros de bloques de alto peso molecular de los tipos AB y ABA en una escala sencilla, aplicable industrialmente, que son apropiados para producir a partir de ellos implantes con propiedades mejoradas. Estos polímeros, además de esto, se pueden purificar a escala industrial de una forma sencilla, p.ej. mediante procedimientos de extracción, de manera tal que su grado de pureza cumpla los requisitos para una implantación en el cuerpo. Junto a esto, ellos tienen unas propiedades que permiten elaborar los materiales a través de unos sencillos métodos de conformación en condiciones termoplásticas para formar implantes.

Misión del invento

40 Es una misión del presente invento poner a disposición unos materiales para la producción de implantes médicos y quirúrgicos, que sean descompuestos por un organismo humano o animal con mayor rapidez en comparación con los materiales conocidos a partir del estado de la técnica, pero al mismo tiempo tengan una alta resistencia mecánica, tal como por ejemplo una alta resistencia a la tracción.

Una misión adicional consiste en poner a disposición unos materiales para la producción de implantes médicos y quirúrgicos, que posean unas propiedades físicas apropiadas para implantes. Entre éstas se cuentan, por ejemplo, la resistencia mecánica inicial, la elasticidad o la tenacidad.

45 Una misión adicional del invento consiste en poner a disposición los materiales conformes al invento en un grado de pureza que permita el uso en un cuerpo humano o animal. En este caso, se otorga valor en particular a un pequeño contenido de sustancias de partida de síntesis en el material acabado.

50 Una misión adicional del invento consiste en poner a disposición unos materiales para implantes quirúrgicos, que sean resorbidos con suficiente rapidez, para poder ser utilizados en aplicaciones pediátricas o como implantes para la fijación de un tejido que prolifere con rapidez.

Una misión adicional del invento consiste en poner a disposición un procedimiento aplicable industrialmente para la producción de materiales en bruto para los implantes arriba mencionados.

Una misión adicional del invento consiste en poner a disposición unos implantes médicos y unos procedimientos para su producción.

Descripción del invento

Son objeto del invento unos copolímeros de bloques constituidos a base de unidades de poliésteres y de unidades de poliéteres para la producción de implantes quirúrgicos resorbibles.

5 Un objeto preferido del presente invento lo constituyen unos implantes, que contienen un copolímero de bloques conforme al invento.

Dentro del concepto de un implante se entiende un cuerpo moldeado (resorbible), que es apropiado tanto quirúrgica como también mecánicamente para la incorporación en un organismo humano o animal y es toxicológicamente inocuo. Tales cuerpos moldeados pueden ser tornillos, pernos, placas, tuercas para tornillos, anclajes, velos, láminas, membranas, redes, etc. Ellos se pueden emplear para la fijación de fracturas de tejidos duros, como anclaje para un material de sutura, como un implante en la columna vertebral, para el cierre y la unión de vasos sanguíneos y de otro tipo, como un dispositivo de Stent, para el relleno de cavidades o agujeros en el caso de defectos de tejidos, etc.

15 Los copolímeros de bloques conformes al invento son apropiados también para la producción de dispositivos de Stent para elución de fármacos (en inglés "drug eluting stents"). Éstos son unos elementos de sustentación de vasos para la incorporación en vasos arteriales, que ponen en libertad sustancias activas inhibitoras de la proliferación durante un prolongado período de tiempo en el tejido circundante, con el fin de impedir una reestenosis. Se han acreditado en este caso, por ejemplo, sustancias activas tomadas del conjunto de los agentes citostáticos, tales como por ejemplo el paclitaxel.

20 Los implantes conformes al invento se pueden elaborar a partir de los materiales mediante unos procedimientos de conformación y moldeo en condiciones termoplásticas para dar las formas deseadas para el uso médico, tales como por ejemplo la de tornillos. Son apropiados para esto los procedimientos de conformación o moldeo para materiales termoplásticos, que son de por sí conocidos a partir del estado de la técnica, tales como el prensado de masas fundidas, y de manera preferida los procedimientos de extrusión y moldeo por inyección. Es especialmente preferida una conformación mediante procedimientos de moldeo por inyección.

25 Las temperaturas apropiadas para la elaboración por moldeo por inyección dependen de la composición exacta del copolímero y están situadas en el intervalo comprendido entre 110 y 210°C. Para unos copolímeros de bloques con un alto peso molecular y por consiguiente con una alta viscosidad de la masa fundida, se necesitan unas temperaturas de elaboración más altas que para unos polímeros con un peso molecular comparativamente pequeño. A causa de su cristalinidad, para copolímeros de bloques con una alta proporción de unidades de L-lactida se necesitan asimismo unas altas temperaturas de elaboración.

30 A causa de la sensibilidad frente a la descomposición por hidrólisis, es ventajoso además secar los copolímeros de bloques antes de su elaboración así como mantener tan bajas como sean posibles las temperaturas de elaboración.

Los copolímeros de bloques utilizados conforme al invento son unos poli(éteres-ésteres) del tipo AB, o respectivamente del tipo ABA.

35 En este caso **A** representa un bloque de polímero con unidades repetidas de ésteres y **B** representa un bloque de polímero con unidades repetidas de éteres.

El bloque de poliéster A se compone de n eslabones, que formalmente se remontan a uno o varios ácidos hidroxicarboxílicos o a un carbonato, de manera preferida a un ácido α -hidroxicarboxílico. Eventualmente un bloque A puede estar constituido formalmente también a base de varios diferentes entre estos eslabones

40 La letra B representa una unidad de poliéter, cuyas unidades de repetición se derivan formalmente del etilenglicol. Las unidades de repetición pueden estar presentes **m** veces.

45 Los polímeros conformes al invento se preparan constituyendo el o los bloques de poliésteres A junto a un bloque de poli(etilenglicol) B con uno o dos grupos OH libres situados en los extremos. Para unos polímeros del tipo ABA se utilizan de modo correspondiente bloques de poli(etilenglicoles) con dos grupos OH libres situados en los extremos, y para polímeros del tipo AB se utilizan bloques de poli(etilenglicoles) que tienen solamente un grupo OH libre situado en un extremo.

Los poli(éteres-ésteres) del tipo AB de acuerdo con el invento se pueden representar por la fórmula general I:

Fórmula I: $E-(O-D-CO-)_n-(O-CH_2-CH_2-)_m-O-F$

La unidad estructural $E-(O-D-CO-)_n$ forma el bloque **A**.

El bloque **A** está unido con el bloque **B** a través de un enlace covalente.

Los **D**, para cada una de las unidades **n**, pueden ser, independientemente entre sí ,

- 5 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-)_x$ o
 $-(\text{CH}_2-)_x$ o
 $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ o
 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)$,

x es 1, 2, 3, 4 o 5.

E es H, metilo o etilo;

n es un número entero mayor que 1.

- 10 La unidad estructural $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_m-\text{O}-\text{F}$ forma el bloque **B**.

F es H, metilo o etilo;

m es un número entero mayor que 1.

- 15 Se ha de hacer mención expresamente al hecho de que los copolímeros de bloques AB son iguales en estructura con los copolímeros de bloques BA, por lo cual, dentro del marco de esta descripción del invento, no se realiza ninguna diferenciación a este respecto.

Los copolímeros de bloques ABA son, sobre la base de las definiciones anteriores, unos polímeros de la fórmula general II:

Fórmula II: $\text{E}-(\text{O}-\text{D}-\text{CO})_n-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_m-\text{O}-(\text{CO}-\text{D}-\text{O})_n-\text{E}$

teniendo todas las variables los significados arriba mencionados y siendo **n'** es un número entero mayor que 1.

- 20 Como es usual en el caso de polímeros, al referirse a los datos **n**, **n'** y **m**, se trata de unos números, que describen la longitud de cadena promediada estadísticamente de ambos bloques. Los números exactos en cada molécula individual están sujetos a una distribución estadística.

- 25 La longitud del bloque B en los copolímeros puede estar situada en promedio entre 500 y 10.000 Dalton. Se prefiere una longitud promediada de los bloques que está situada entre 600 y 8.000 Dalton y se prefiere especialmente una longitud promediada de los bloques que está situada entre 1.000 y 8.000 Dalton.
 Un corto fragmento de poli(etilenglicol), que es puesto en libertad por la descomposición hidrolítica del copolímero de bloques, puede ser segregada desde el cuerpo fácilmente por vía renal.

En este lugar se ha de hacer mención a que todos los datos de intervalos mencionados en esta memoria descriptiva incluyen consigo los valores limitrofes.

- 30 La relación ponderal del bloque A con respecto al bloque B desempeña un cometido esencial para las propiedades de los copolímeros y de los implantes conformes al invento producidos a partir de aquellos. Cuanto más grande sea la proporción del bloque B, tanto más hidrófilo es el material, lo cual sirve como base para unos efectos positivos en lo que se refiere a una rápida resorbibilidad (= velocidad de hidrólisis o descomposición).

- 35 Son preferidos en sumo grado conforme al invento unos polímeros con una proporción de B de 0,1 a 4 % en peso. Esto constituye una ventaja especial, puesto que los cuerpos moldeados, que contienen un copolímero de bloques con alta dominancia en el bloque A, tienen una resistencia mecánica más alta. Por lo tanto, son todavía más preferidas a este respecto unas formas de realización con una proporción de B de 1 a 3 % en peso y en particular de 0,5 a 1,5 % en peso.

- 40 En efecto, se encontró de modo sorprendente que en el caso de estas formas de realización, que tienen solamente unas pequeñas proporciones del bloque B hidrófilo, se acelera manifiestamente la descomposición hidrolítica frente a la de los correspondientes poli(ésteres) A puros.

- 45 Mediante los datos mencionados acerca de la longitud del bloque B y de su proporción ponderal en el polímero global, se establecen forzosamente las longitudes de bloques del o de los bloques A y por consiguiente también el peso molecular global. En el caso de copolímeros de tres bloques del tipo ABA, hay que partir del hecho de que la longitud y la proporción en peso de ambos bloques A son de igual magnitud en promedio. Asimismo, el peso

molecular global del copolímero es establecido por el peso molecular del etilenglicol empleado en el caso de la síntesis y de la relación de empleo de ambos componentes.

5 En este lugar, hay que hacer mención al hecho de que, naturalmente, también a través de la longitud y de la proporción del bloque B se puede determinar conjuntamente de una manera decisiva el peso molecular del copolímero de bloques final.

10 Como otro importante parámetro para la caracterización de los polímeros apropiados para la utilización conforme al invento, se puede hacer uso de la viscosidad inherente (V.I.). La viscosidad inherente de los copolímeros de bloques se puede hacer variar dentro de un amplio intervalo. Se prefiere una viscosidad inherente (medida en un viscosímetro de Ubbelohde en cloroformo a 25°C en una solución al 0,1 por ciento) situada entre 0,1 y 6 dl/g, de manera preferida entre 0,5 y 5 dl/g. Son especialmente preferidos unos valores comprendidos entre 0,6 y 3 dl/g y son preferidos particularmente unos valores comprendidos entre 0,7 y 2,75 dl/g

Se prefieren conforme al invento unos copolímeros de bloques de tipo AB o ABA con las siguientes características:

- la viscosidad inherente (medida en cloroformo a 25°C en una solución al 0,1 por ciento) está situada entre 0,1 y 5,5 dl/g, de manera preferida entre 0,5 y 5,0 dl/g
- 15 - la longitud media de bloques en el bloque B está situada entre 1.000 y 8.000 Dalton.
- la proporción ponderal del bloque B está situada entre 0,1 y 4 % en peso.
- el bloque A tiene preferiblemente los siguientes eslabones de ésteres:
 - 20 - mezclas de la L-lactida y la D,L-lactida, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio), de manera preferida con una proporción molar de la L-lactida comprendida entre 60 y 90 %.
 - mezclas de la L-lactida y la glicolida, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio), de manera preferida con una proporción molar de la L-lactida comprendida entre 85 y 99 %, de modo más aún preferido entre 87 y 95 %.
 - mezclas de la D,L-lactida y la glicolida, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio), de manera preferida en una proporción molar de la D,L-lactida comprendida entre 50 y 80 %.
 - 25 - mezclas de la L-lactida o la D,L-lactida y de unidades de épsilon-caprolactona, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio).
 - mezclas de la L-lactida o la D,L-lactida y de unidades de dioxanona, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio).
 - 30 - mezclas de la L-lactida o D,L-lactida y de unidades de carbonato de trimetileno, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio),.

Se prefieren en mayor grado unos copolímeros de bloques, en los que el bloque A tiene de manera preferida los siguientes eslabones de ésteres:

- mezclas de la L-lactida y la D,L-lactida, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio), de manera preferida con una proporción molar de la L-lactida comprendida entre 60 y 90 %.
- 35 - mezclas de la D,L-lactida y la glicolida, distribuidas estadísticamente (de un modo aleatorio), de manera preferida con una proporción molar de la D,L-lactida comprendida entre 50 y 80 %.

40 Los implantes conformes al invento contienen de manera preferida uno o varios diferentes de los copolímeros de bloques conformes al invento y junto a ellos no contienen ningún otro aditivo, a menos que se trate de impurezas procedentes del proceso de polimerización. En una forma especial de ejecución, los implantes pueden contener también mezclas preparadas (en inglés blends) de copolímeros de bloques de alto peso molecular con otros materiales resorbibles, tales como por ejemplo poli(ésteres) resorbibles tomados del conjunto formado por polímeros de poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(D,L-lactida), poli(meso-lactida), poli(glicolida), poli(carbonato de trimetileno), poli(dioxanona), poli(épsilon-caprolactona) así como copolímeros de los correspondientes heterociclos o de poli(etilenglicol). Se prefieren aquellas mezclas preparadas en las cuales la estructura química del bloque A en el copolímero de bloques corresponde a la que existe en el poli(éster). De este modo se garantiza un buen acoplamiento de fases en la mezcla preparada, lo cual es ventajoso para obtener unas buenas propiedades mecánicas. También pueden pasar a usarse mezclas preparadas a base de diferentes copolímeros de bloques.

50 Los implantes conformes al invento pueden tener un peso comprendido entre 1 y 10.000 mg, de manera preferida un peso comprendido entre 5 y 5.000 mg, y de manera especialmente preferida un peso comprendido entre 10 y 1.000 mg.

La preferida resistencia a la tracción de los implantes, medidos como cuerpos moldeados según la norma ASTM D 638, que se producen conforme al invento a partir de los polímeros descritos más arriba, es de por lo menos 70 MPa, de manera preferida de 75 a 95 MPa, de manera especialmente preferida de 80 a 88 MPa.

55 La preferida velocidad de hidrólisis (velocidad de descomposición) de los implantes, determinada a través de las modificaciones de la viscosidad inherente en cuerpos moldeados según la norma ASTM D 638, que se producen

conforme al invento a partir de los polímeros más arriba descritos, es, en un baño a base de un tampón de fosfato acuoso con un pH de 7,4 a una temperatura de 37°C después de 6 semanas, de por lo menos 30 %, de manera preferida de 40 %, y de manera especialmente preferida de 45 % referida al valor de partida.

5 Otro objeto del invento es un implante, que está caracterizado porque contiene una mezcla preparada que se compone de:

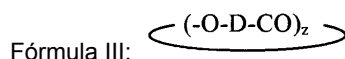
(a) un copolímero de bloques conforme al invento, y

10 (b) un poliéster resorbible A con unidades repetidas de la lactida, seleccionadas entre las de L-lactida, D-lactida, D,L-lactida o meso-lactida, glicolida, carbonato de trimetileno, épsilon caprolactona o dioxanona, pudiendo estar contenidas solamente unidades iguales o diferentes tomadas entre las mencionadas unidades.

Preparación de los copolímeros de bloques

15 Los copolímeros del tipo AB se pueden sintetizar mediante una polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos en presencia de un poli(etilenglicol) con un grupo hidroxilo libre y con un grupo extremo no reactivo, siendo preferidos los grupos metoxi. Los copolímeros del tipo ABA se pueden preparar en presencia de un poli(etilenglicol) que tiene dos grupos hidroxilo libres. En este caso, los dos bloques A no son constituidos paralelamente en la misma etapa de síntesis.

Como eslabones para la polimerización con apertura de anillo para la producción del bloque A o respectivamente de los bloques A, sirven unos ésteres cíclicos de la fórmula general III.



20 pudiendo tener los **D** en cada una de las unidades -O-D-CO, independientemente entre sí, una de las definiciones más arriba mencionadas.

z es un número entero y es por lo menos 1, de manera preferida 1 ó 2. De manera especialmente preferida se utilizan ésteres cíclicos dímeros de ácidos alfa-hidroxycarboxílicos, lactonas monómeras o carbonatos cíclicos.

25 En el caso de la preparación del bloque o de los bloques A no es imperativo que se utilice solamente un tipo de eslabones de acuerdo con la fórmula III. Se pueden utilizar también unas mezclas, que se diferencian del elemento estructural D por la naturaleza química.

30 Unas estructuras preferidas según la fórmula III, o respectivamente unas moléculas preferidas, a partir de las cuales se forman los bloques A mediante una polimerización con apertura de anillo, son a) mezclas de la D- y la L-lactida tales como p.ej. la D,L-lactida racémica, b) mezclas de la L-lactida y la D,L-lactida, c) mezclas de la L-lactida y la glicolida, d) mezclas de la D,L-lactida y la glicolida, e) mezclas de la L-lactida y la épsilon-caprolactona, f) mezclas de la L-lactida y la dioxanona, g) mezclas de la L-lactida y el carbonato de trimetileno.

Se prefieren especialmente a) la L-lactida y la glicolida, b) la L-lactida y la D,L-lactida, c) la D,L-lactida y la glicolida en las relaciones cuantitativas más arriba mencionadas (véase la descripción de los polímeros).

35 Para la preparación de los poli(éteres-ésteres) es recomendable emplear los materiales en bruto en un alto grado de pureza. En particular unos compuestos próticos polares, tales como p.ej. el agua, conducen a una rotura de las cadenas durante la polimerización. Por este motivo es recomendable secar el poli(etilenglicol) antes de su empleo en la polimerización.

40 Para la síntesis, un poli(etilenglicol) se mezcla con uno o varios de los monómeros o respectivamente de los dímeros según la fórmula III y se funde. Después de que los eductos (productos de partida) se hubieron mezclado homogéneamente, se añade luego el catalizador previsto para la polimerización con apertura de anillo. La mezcla de reacción se polimeriza de manera preferida a una temperatura elevada.

45 Para la síntesis se adecuan una serie de catalizadores metálicos diferentes, tales como por ejemplo compuestos de estaño o zinc. De manera preferida se utiliza cloruro de estaño(II) o etil-hexanoato de estaño(II). En lo que se refiere a la utilización prevista en un organismo humano o animal, es ventajoso emplear una cantidad del catalizador lo más pequeña que sea posible. Se prefiere una concentración comprendida entre 30 y 200 ppm (partes por millón) y se prefiere especialmente una concentración comprendida entre 50 y 100 ppm. En tal caso, el dato de concentración del catalizador se refiere en cada caso a partes en peso del ion metálico que cataliza, referido a la masa de reacción global.

5 La temperatura de reacción está situada por encima de la temperatura de fusión de los productos de partida empleados en cada caso y se orienta por lo tanto hacia la estructura del o de los monómero(s) o respectivamente dímero(s) según la fórmula III y hacia el peso molecular del poli(etilenglicol) empleado. Usualmente se trabaja en un intervalo de temperaturas comprendidas entre 100 y 160°C. Se prefiere un intervalo entre 100 y 140°C, y se prefiere especialmente uno situado entre 110 y 130°C. En el caso de unos polímeros, en el caso de los cuales se pretende una buena solubilidad en disolventes orgánicos, la temperatura de la reacción puede ser ajustada a 150°C hasta 170°C. Mediante una temperatura más alta de la reacción, se favorece una buena distribución estadística de las unidades de comonomeros en el bloque A o respectivamente en los bloques A. Así, p.ej. se pueden preparar unos polímeros que contengan la glicolida, que se disuelven bien en acetona.

10 Los necesarios períodos de tiempo de reacción se ajustan a la velocidad de reacción del o de los monómeros o respectivamente dímeros según la fórmula III que se emplean, de la temperatura de reacción y también de la concentración del catalizador, y están situados entre unas pocas horas y varios días. Se prefiere un período de tiempo de reacción comprendido entre 24 horas y 5 días, y se prefiere especialmente un período de tiempo comprendido entre 2 y 5 días. Unos períodos de tiempo de reacción más largos establecen por regla general un grado de conversión más alto, lo cual a su vez contribuye a una reducción de la concentración de los productos de partida en el producto final.

15 Resumiendo, los parámetros relevantes de la reacción, a saber la cantidad del catalizador, la temperatura de reacción y el período de tiempo de reacción, se escogen dependiendo de los productos de partida empleados dentro de los aspectos de un contenido de catalizador lo más pequeño que sea posible, de una temperatura moderada de la reacción para la evitación de reacciones de descomposición y descoloraciones en el producto, y de un grado de conversión lo más amplio que sea posible de los monómeros y respectivamente dímeros.

20 Por regla general, el polímero preparado de acuerdo con la descripción más arriba indicada, es sometido todavía a una operación de purificación. Puesto que la polimerización con apertura del anillo de los productos de partida según la fórmula III constituye una reacción en equilibrio, en el polímero en bruto están contenidos todavía unos vestigios de productos de partida no convertidos químicamente, que pueden ser desventajosos para la elaboración ulterior y para la implantación.

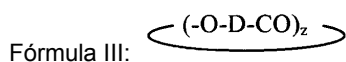
25 La purificación de los polímeros puede tener lugar mediante reprecipitación a partir de diferentes disolventes o mediante extracción.

30 Para la reprecipitación, el polímero en bruto se disuelve en un disolvente miscible con un agente de precipitación, p.ej. acetona, metil-etil-cetona, ácido acético glacial, una mezcla de ácido acético glacial y acetona, DMSO (dimetilsulfóxido), cloruro de metileno, cloroformo o una mezcla de cloruro de metileno y de cloroformo, y la mezcla obtenida es mezclada con agua, metanol, etanol u otros alcoholes como el agente de precipitación. Otros disolventes/agentes de precipitación son concebibles (p.ej. en una precipitación en un éter), pero a causa de las toxicidades o de aspectos técnicos de seguridad no son preferidos a gran escala técnica. Unos polímeros amorfos, que no se pueden purificar o se pueden purificar sólo con dificultades por extracción, se purifican frecuentemente por reprecipitación.

35 Es preferido un procedimiento de extracción. En este caso, el polímero en bruto obtenido es extraído con un disolvente y a continuación es secado. Para la extracción, los polímeros en bruto usualmente son desmenuzados con anterioridad, con el fin de garantizar una suficiente difusión del disolvente en los cuerpos sólidos. Para el procedimiento de purificación son apropiados disolventes orgánicos y gases hipercríticos o licuados a presión, que disuelven al respectivo monómero, pero no al polímero. Se prefieren unos disolventes orgánicos tomados entre el conjunto de los n-alcanos o ciclo-alcanos (ciclo-hexano o n-hexano a la temperatura ambiente) y dióxido de carbono, de manera especialmente preferida se utiliza un dióxido de carbono hipercrítico o licuado a presión.

40 Otro objeto del presente invento es, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de los poli(éteres-ésteres) de los tipos AB y ABA conformes al invento, el cual comprende las etapas de:

- 45 (a) mezclar y fundir un poli(etilenglicol) con uno o dos grupos OH libres situados en los extremos en común con uno o varios monómeros o respectivamente dímeros según la fórmula general III.



50 pudiendo ser los **D** en cada una de las unidades -O-D-CO, independientemente entre sí:

- $\text{(CH(CH}_3\text{))}_x$ o
- $\text{(CH}_2\text{)}_x$ o
- $\text{(CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-)}$ o
- $\text{(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-)}$,

en donde x es 1, 2, 3, 4 ó 5.

y siendo z un número entero de por lo menos 1, de manera preferida 1 ó 2,

- (b) añadir un catalizador metálico a la mezcla homogénea resultante procedente de (a)
- 5 (c) polimerizar la mezcla procedente de (b) a una temperatura de reacción que está situada por encima de la temperatura de fusión de los productos de partida en cada caso empleados, durante un período de tiempo de reacción comprendido entre 24 horas y 5 días;
- (d) purificar los polímeros en bruto obtenidos en la etapa (c) por reprecipitación a partir de un disolvente o por extracción, y
- (e) desmenuzar los polímeros obtenidos en la etapa (d).
- 10 De manera preferida, el poli(etilenglicol) empleado en la etapa (a) es previamente secado. Las formas de realización más preferidas se pueden deducir de las exposiciones precedentemente mencionadas.

Producción de los implantes

Los resultantes copolímeros de bloques de alto peso molecular se pueden elaborar mediante procedimientos de conformación o moldeo en condiciones termoplásticas de una manera fácil para dar implantes quirúrgicos, que en comparación con los implantes conocidos a partir del estado de la técnica tienen el deseado comportamiento de descomposición acelerada y a pesar de todo tienen una alta resistencia mecánica inicial.

Utilización de los implantes conformes al invento

Los implantes conformes al invento se pueden emplear por ejemplo para la fijación de fracturas de tejidos duros (osteosíntesis), para la regeneración regulada del tejido en un tejido blando, para la fijación de hilos de sutura en un hueso (anclaje de un material de sutura), como implantes en la columna vertebral, para la protección del disco intervertebral (p.ej. las denominadas "jaulas espinales", en inglés "spinal cages"), para el cierre y la unión de vasos sanguíneos y de otro tipo, en el caso de roturas de vasos (anastomosis), como dispositivos de Stent, para el relleno de cavidades o agujeros en el caso de defectos de tejidos, por ejemplo en la zona dental o en el caso de defectos en el diafragma cardíaco o también para la fijación de tendones y ligamentos en un hueso. Para esto los copolímeros de bloques son elaborados para dar cuerpos moldeados, cuya forma está adaptada a la correspondiente finalidad de utilización. Así, p.ej. son obtenibles tornillos, pernos, placas, tuercas, anclajes, velos, láminas, membranas, redes, etc. Tales tornillos se pueden estructurar por ejemplo en diferentes dimensionamientos, con diferentes tallados de roscas, con roscas a derechas y a izquierdas y con diferentes cabezas de tornillos, por ejemplo con rendija en cruz o simple. Otras posibilidades de uso se pueden deducir del estado de la técnica.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos sirven a título ejemplificativo para la ilustración y han de entenderse solamente como unas posibilidades, sin restringir el invento en cuanto a su contenido.

1. Estudio de degradación in vitro

Los polímeros conformes al invento se elaboran de acuerdo con procedimientos de moldeo por inyección conocidos a partir del estado de la técnica para dar cuerpos moldeados (cuerpos de probeta). Éstos son fijados en una tela de alambre y de esta manera entran en un baño de hidrólisis atemperado a 37°C. Este se llena con una solución de tampón de fosfato de pH 7,4, que se cambia semanalmente. En momentos de prueba fijamente establecidos se toman muestras. La descomposición de los polímeros es observada en la evolución cronológica a través de la modificación del parámetro de viscosidad inherente (V.I.) (medida en un viscosímetro de Ubbelohde en cloroformo a 25°C en una solución al 0,1 por ciento).

1.1. Copolímeros de dos o tres bloques de poli (L-lactida) - poli(etilenglicol)

Se emplean

- Polímeros del tipo ABA con la L-lactida como un eslabón del bloque A y con 1 a 5 % de poli(etilenglicol) 6.000 (PEG 6.000) como bloque B y
- 45 - Polímeros del tipo AB con la L-lactida como un eslabón del bloque A y con 1 a 5 % de poli(etilenglicol) 2.000 (PEG 2.000) como bloque B. Los números 2.000 y respectivamente 6.000 indican las masas moleculares del PEG en Dalton.

El valor determinado para la viscosidad inherente en el momento 0 es normalizado como 100 %. Esto corresponde al valor existente antes de que el cuerpo de probeta haya sido sumergido en el baño de hidrólisis. Con el fin de determinar la descomposición, los valores de medición se registran en %haciendo referencia al valor de partida.

Como polímeros AB se emplean:

Muestra 1: Uno de L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 1 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 198.000 Dalton.

5 Muestra 2: Uno de L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 38.000 Dalton.

Como polímeros ABA se emplean:

10 Muestra 3: Uno de L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 1 % y con una masa molar de 6.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera como en cada caso de 297.000 Dalton.

Muestra 4: Uno de L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 6.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera en cada caso como de 57.000 Dalton.

15 Resultado:

La siguiente Tabla I ofrece una recopilación acerca de las tasas de descomposición de los polímeros empleados:

Duración [semanas]	Poli(L-lactida) (de comparación)		Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3		Muestra 4	
	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%
0	2,64	100	1,96	100	1,12	100	2,49	100	1,55	100
2	2,45	93	1,88	96	1,07	96	2,02	81	1,31	85
4	n.d.	n.d.	1,78	91	0,96	86	1,57	63	0,99	64
5	2,27	86	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	n.d.,	n.d.	1,70	87	0,84	75	1,25	50	0,79	51
8	n.d.	n.d.	1,50	77	0,73	65	1,05	42	0,66	43
10	n.d.	n.d.	1,41	72	0,67	60	0,95	38	0,58	37
11	1,92	73	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.	1,28	65	0,59	53	0,80	32	0,50	32
14	n.d.	n.d.	1,22	62	0,54	48	0,72	29	0,48	31
15	1,70	65	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
16	n.d.	n.d.	1,10	56	0,45	40	0,61	24	0,38	25
18	n.d.	n.d.	1,02	52	0,42	38	0,56	22	0,36	23
20	1,57	59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

V.I. viscosidad inherente (medida en un viscosímetro de Ubbelohde en cloroformo a 25°C a una solución al 0,1 por ciento).

20 n.d. no determinada

En el caso de los copolímeros de dos bloques AB resultan después de 18 semanas los siguientes valores:

Muestra 1: 52 % del valor de partida

Muestra 2: 38 % del valor de partida

25 En el caso de los copolímeros de tres bloques ABA (muestras 3 y 4) la descomposición hidrolítica después de 18 semanas, independientemente de que se haya escogido una proporción de 1 o 5 % de PEG, conduce a una V.i. que constituye solamente alrededor de un 25 % del valor de partida.

Como comparación: el valor para una poli(L-lactida) está situado después de 20 semanas en la región de escasamente 60 %.

1.2. Copolímeros de dos o tres bloques de poli(L-lactida - co - D,L-lactida) - poli(etilenglicol))

30 Se emplean:

- un polímero del tipo ABA con L-lactida - co - D,L-lactida como eslabón del bloque A y 5 % de poli(etilenglicol) 2.000 (PEG 2.000) como bloque B y

- unos polímeros del tipo AB con L-lactida -co - D,L-lactida como eslabón del bloque A y 5 % de poli(etilenglicol) - MME 5.000 (PEG-MME 5.000) como bloque B. Los números 2.000 y respectivamente 5.000 indican la masa molar de PEG o respectivamente de PEG-MME en Dalton.

5 El valor determinado para la viscosidad inherente en el momento 0 es normalizado como 100 %. Este corresponde al valor existente antes de que el cuerpo de probeta haya sido sumergido en el baño de hidrólisis. Con el fin de determinar la descomposición, los valores de medición se registran en % haciendo referencia al valor de partida.

Como polímeros ABA se emplean:

10 Muestra 5: Uno de L-lactida - co - D,L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida - co-D,L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera en cada caso como de 19.000 Dalton.

Como polímeros AB se emplean:

Muestra 6: Uno de L-lactida - co - D,L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5% y con una masa molar de 5.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 95.000 Dalton.

15 Resultado:

En el caso del polímero de tres bloques ABA la descomposición hidrolítica después de 18 semanas conduce a una V.I., que solamente constituye aproximadamente un 30 % del valor de partida.

En el caso del copolímero de dos bloques AB (muestra 6), después de 18 semanas se establece un valor de la viscosidad de un 9 % del valor inicial.

20 1.3. Copolímeros de dos o tres bloques de poli (L-lactida - co - glicolida) - poli(etilenglicol)).

Se emplean:

- un polímero del tipo ABA con L-lactida - co - glicolida como eslabón del bloque A y 5 % de poli(etilenglicol) 2.000 (PEG 2.000) como bloque B y
- polímeros del tipo AB con L-lactida - co - glicolida como eslabón del bloque A y 5 % de poli(etilenglicol)-MME 5.000 (PEG-PEG MME 5.000) como bloque B. Los números 2.000 y respectivamente 5.000 indican la masa molar del PEG y respectivamente del PEG-MME en Dalton.

30 El valor determinado para la viscosidad inherente en el momento 0 es normalizado como de 100 %. Esto corresponde al valor existente antes de que el cuerpo de probeta haya sido sumergido dentro del baño de hidrólisis. Con el fin de poder determinar la descomposición, los valores de medición se registran en % haciendo referencia al valor de partida.

Como polímeros ABA se emplean:

Muestra 7: uno de L-lactida - co - glicolida - poli(etilenglicol) - L - lactida - co - glicolida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera en cada caso como de 19.000 Dalton.

35 Como polímeros AB se emplean:

Muestra 8: uno de L-lactida - co - glicolida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 5.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 95.000 Dalton.

Resultados:

40 La siguiente Tabla 2 ofrece una recopilación acerca de las tasas de descomposición de los polímeros empleados:

Duración [semanas]	Muestra 5		Muestra 6		Muestra 7		Muestra 8	
	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%	V.I. [dl/g]	%
0	0,86	100	1,49	100	0,89	100	1,24	100
2	0,83	97	1,35	91	0,81	91	0,93	75

4	0,79	92	1,12	75	0,67	75	0,62	50
6	0,72	84	0,85	57	0,50	56	0,46	37
8	0,62	72	0,55	37	0,38	43	0,29	23
10	0,52	60	0,42	28	0,25	28	0,20	16
12	0,41	48	0,29	19	0,18	20	0,17	14
14	0,34	40	0,21	14	0,14	16	0,13	10
16	0,28	33	0,18	12	0,11	12	0,10	8
18	0,25	29	0,14	9	0,10	11	0,13	10

V.i. viscosidad inherente (medida en un viscosímetro de Ubbelohde en cloroformo a 25°C en una solución al 0,1 por ciento).

5 Tanto en el caso del copolímero de tres bloques ABA como también en el del copolímero de dos bloques AB, la descomposición hidrolítica después de 18 semanas conduce a una viscosidad inherente, que constituye solamente alrededor de un 10 % del valor de partida.

2. Investigaciones mecánicas

Para la determinación de la resistencia a la tracción, los cuerpos de probeta enumerados a continuación se producen y miden de acuerdo con la norma ASTM D 638.

10 Muestra 1: uno de L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 1 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 198.000 Dalton.

15 Muestra 2: uno de L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton. La longitud del bloque A se calcula de esta manera como de 38.000 Dalton.

Muestra 3: uno de L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 1 % y con una masa molar de 6.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera en cada caso como de 297.000 Dalton.

20 Muestra 4: uno de L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 6.000 Dalton. La longitud de los bloques A se calcula de esta manera en cada caso como de 57.000 Dalton.

Muestra 5: uno de L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 15 % y con una masa molar de 6.000 Dalton.

25 Muestra 6: uno de L-lactida - co - D,L-lactida - poli(etilenglicol) - L-lactida - co - D,L-lactida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton y con una relación de la L-lactida a la D,L-lactida = 70:30.

30 Muestra 7: uno de L-lactida - co - D,L-lactida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 5.000 Dalton y con una relación de la L-lactida a la D,L-lactida = 70:30

Muestra 8: uno de L-lactida - co - glicolida - poli(etilenglicol) - L-lactida - co - glicolida con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 2.000 Dalton y con una relación de la L-lactida a la glicolida = 85:15.

35 Muestra 9: uno de L-lactida - co - glicolida - poli(etilenglicol) con una proporción ponderal de poli(etilenglicol) (PEG) de 5 % y con una masa molar de 5.000 Dalton y con una relación de la L-lactida a la glicolida = 85:15.

Muestra 10: una poli(L-lactida - co - glicolida) con una relación molar de la L-lactida a la glicolida de 85:15*

Muestra 11: una poli(L-lactida - co - glicolida) con una relación molar de la L-lactida a la DL-lactida de 70:30*.

40 *: La resistencia a la tracción de estos materiales de referencia se determinó de acuerdo con la norma DIN 53455 y los correspondientes cuerpos de probeta se produjeron de acuerdo con la norma DIN 53452.

La siguiente Tabla 3 ofrece una recopilación acerca de los valores determinados de la resistencia a la tracción de los cuerpos de probeta empleados.

Nombre	V.i. [dl/g]	Resistencia a la tracción [MPa]
Muestra 1	1,96	84
Muestra 2	1,12	68
Muestra 3	2,49	85
Muestra 4	1,55	73
Muestra 5	0,6	23
Muestra 6	0,86	49
Muestra 7	1,5	55
Muestra 8	0,89	52
Muestra 9	1,7	65
Muestra 10	2,99	84
Muestra 11	3,06	74

5 V.i. viscosidad inherente (medida en un viscosímetro de Ubbelohde en cloroformo a 25°C en una solución al 0,1 por ciento).

3. Polímeros

3.1 Copolímero de tres bloques de polilactida - poli(etilenglicol) - polilactida

10 35 g de un PEG 6.000 (un poli(etilenglicol) con un peso molecular de 6.000 Dalton, con dos grupos OH situados en los extremos) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 3,5 kg de la L-Lactida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 965 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 3 días a 120°C. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído con las condiciones que más abajo se indican. El polímero tiene una V.i. de 2,63 dl/g y un contenido de monómeros residuales en cuanto a lactida situado por debajo de 0,5%. El contenido de PEG en el copolímero es de 0,9 % (según ¹H-RMN). Esto corresponde a una masa molar del bloque A, referida al PEG 6.000, de 338.000 g/mol por cada bloque A. La temperatura de transición vítrea (T_g) (a través de una medición por DSC [por calorimetría de barrido diferencial], DSC 200 PC de la entidad Netsch, (velocidad de calentamiento: 10°K/min) está situada en 60,8°C.

3.2 Copolímero de tres bloques de poli-(D,L-lactida - co - L-lactida) - poli(etilenglicol) - poli-(D,L-lactida - co - L-lactida)

20 175 g de PEG 2.000 (un poli(etilenglicol) con un peso molecular de 2.000 Dalton, con dos grupos OH situados en los extremos) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 2.520 g de la L-lactida y 980 g de la D,L-lactida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 1.003 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 3 días a 120°C. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído con las condiciones que más abajo se indican. El polímero tiene una V.i. de 0,86 dl/g y un contenido de monómeros residuales en cuanto a la lactida de menos que 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 4,8 % (según ¹H-RMN).

3.3. Copolímero de dos bloques de poli-(L-lactida - co - glicolida) - poli(etilenglicol)

30 125 g de PEG-MME 2.000 (un poli(etilenglicol) con un peso molecular de 2.000 Dalton, con un grupo OH situado en un extremo y con un grupo metoxi situado en un extremo) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 2.135,2 g de la L-lactida y 364,8 g de la glicolida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 717 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 3 días a 150°C. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído. El polímero tiene una V.i. de 1,7 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 5,3 % (según ¹H-RMN).

3.4. Copolímero de dos bloques de poli-(D,L-lactida - co - glicolida) - poli(etilenglicol)

35 236,7 g de PEG-MME 5.000 (un poli(etilenglicol) con un peso molecular de 5.000 Dalton, con un grupo OH situado en un extremo y con un grupo metoxi situado en un extremo) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 2.537 g de la D,L-lactida y 1.936 g de la glicolida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 1.293 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 3 días a 150°C. El polímero en bruto resultante es purificado por disolución en acetona y precipitación en agua y a continuación es secado. El polímero tiene una V.i. de 1,1 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 4,9 % (según ¹H-RMN).

3.5. Copolímero de dos bloques de poli-(L-lactida) - poli(etilenglicol)-MME

5 35 g de PEG-MME 2.000 (un poli(etilenglicol)) con un peso molecular de 2.000 Dalton, con un grupo OH situado en un extremo y con un grupo metoxi situado en un extremo) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 3.500 g de la L-lactida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 965 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 5-7 días a 120°C. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído. El polímero tiene una V.i. de 1,91 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 0,94 % (según ¹H-RMN).

3.6 Copolímero de dos bloques de poli-(L-lactida - co - D,L-lactida) - poli(etilenglicol)-MME

10 175 g de PEG-MME 5.000 (un poli(etilenglicol)) con un peso molecular de 5.000 Dalton, con un grupo OH situado en un extremo y con un grupo metoxi situado en un extremo) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 2.520,0 g de la L-lactida y 980 g de la D,L-lactida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 1.003 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla es polimerizada en la masa durante 3 días a 120°C. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído. El polímero tiene una V.i. de 1,55 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 4,84 % (según ¹H-RMN).

15 3.7. Copolímero de tres bloques de poli-(L-lactida - co - glicolida) - poli(etilenglicol) - poli-(L-lactida -co - glicolida)

20 65 g de un PEG-6.000 (poli(etilenglicol)) con un peso molecular de 6.000 Dalton, con dos grupos OH situados en los extremos) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 5.496,1 g de la L-lactida y 938,9 g de la glicolida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 1.775 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza a 150°C durante 3 días en la masa. El polímero en bruto resultante es desmenuzado y extraído. El polímero tiene una V.i. de 2,7 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5 %. El contenido de PEG en el copolímero es de 1,0 % (según ¹H-RMN).

3.8 Copolímero de tres bloques de poli-(D,L-lactida - co - glicolida) - poli(etilenglicol) - poli-(D,L-lactida - co - glicolida)

25 499,5 g de un PEG 6.000 (un poli(etilenglicol)) con un peso molecular de 6.000 Dalton, dos grupos OH situados en los extremos) se secan a 85°C y 50 mbar / durante 2 horas. Se añaden 2.537,0 g de la D,L-lactida y 1.963,0 g de la glicolida. A 112°C se añaden a los productos de partida fundidos 1.365 mg de 2-etil-hexanoato de estaño(II). La mezcla se polimeriza en la masa durante 3 días a 150°C. El polímero en bruto resultante es purificado por disolución en acetona y precipitación en agua y a continuación es secado. El polímero tiene una V.i. de 0,75 dl/g y un contenido de monómeros residuales situado por debajo de 0,5%. El contenido de PEG en el copolímero es de 10,05 % (según ¹H-RMN).

4. Purificación

Los productos molidos procedentes de los Ejemplos 3.1 hasta 3.3 y 3.5 hasta 3.7 se rellenan dentro de un cartucho de extracción de 16 l de capacidad. El cartucho es cerrado y el contenido es extraído a continuación con dióxido de carbono licuado a presión.

35 Condiciones de extracción:

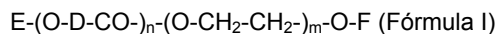
Tiempo/presión:	1 h a 90 bar, a continuación 4 h a 300 bar
Temperatura:	≤ 10°C
Circulación de dióxido de carbono:	aproximadamente 120 kg/h

Este ejemplo de purificación se puede llevar a cabo de una manera análoga para otros polímeros.

40

REIVINDICACIONES

1. Polímero de bloques del tipo AB o ABA siendo **A** un bloque de poliéster y **B** un bloque de poliéter, en el que el tipo AB es representado por la fórmula I:



5 realizándose que

la unidad estructural $E-(O-D-CO-)_n$ forma el bloque **A**.

la $-(O-CH_2-CH_2-)_m-$ forma el bloque **B**

los **D**, para cada una de las unidades **n**, pueden ser, independientemente entre sí,

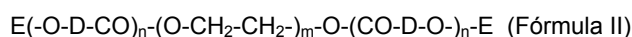
10 $-(CH(CH_3)-)_x$ o
 $-(CH_2-)_x$ o
 $-(CH_2-O-CH_2-CH_2-)$ o
 $-(CH_2-CH_2-CH_2-O-),$

x es 1, 2, 3, 4 o 5.

E y **F**, independientemente entre sí, son H, metilo o etilo;

15 **n** y **m** promediados estadísticamente e independientemente entre sí, son un número entero mayor que 1.

y el bloque **B** constituye una proporción comprendida entre 0,1 y 4 % en peso, y en el que el tipo ABA es representado por la fórmula II:



realizándose que las unidades estructurales $E-(O-D-CO-)_n-$ y $E-(O-D-CO-)_n-$ forman los bloques **A**,

20 y la $-(O-CH_2-CH_2-)_m-$ forma el bloque **B**

los **D**, para cada una de las unidades **n** o **n'** pueden ser, independientemente entre sí,

25 $-(CH(CH_3)-)_x$ o
 $-(CH_2-)_x$ o
 $-(CH_2-O-CH_2-CH_2-)$ o
 $-(CH_2-CH_2-CH_2-O-),$

x es 1, 2, 3, 4 ó 5,

E es H, metilo o etilo,

n, **n'** y **m**, promediados estadísticamente e independientemente entre sí, son un número entero mayor que 1,

30 y el bloque **B** constituye una proporción comprendida entre 0,1 y 4 % en peso, caracterizado porque

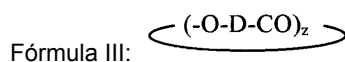
A está constituido a base de una mezcla de eslabones monómeros seleccionados entre el conjunto formado por a) D- y L-lactida, b) L-lactida y glicolida, c) D,L-lactida y glicolida, d) L-lactida y épsilon-caprolactona, e) L-lactida y dioxanona, f) L-lactida y carbonato de trimetileno.

35 2. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción ponderal del bloque **B** está situada entre 1 y 3 % en peso.

3. Copolímero de bloques del tipo AB o ABA, caracterizado porque es representado por la fórmula I o por la fórmula II según la reivindicación 1, y porque el bloque **A** está constituido a base de unidades distribuidas estadísticamente de la L-lactida y de la DL-lactida.

40 4. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la proporción molar de la L-lactida en el bloque **A** está situada entre 60 y 90 %.

5. Copolímero de bloques del tipo AB o ABA, caracterizado porque es representado por la fórmula I o por la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 1, y porque el bloque **A** se compone de unidades distribuidas estadísticamente de la L-lactida y de la glicolida con una proporción molar de la L-lactida comprendida entre 85 y 99%.
- 5 6. Copolímeros de bloques de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la proporción molar de la L-lactida en el bloque **A** está situada entre 87 y 95 %.
7. Copolímero de bloques del tipo AB o ABA, caracterizado porque es representado por la fórmula I o por la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 1, y porque el bloque **A** se compone de unidades distribuidas estadísticamente de la DL-lactida y de la glicolida y porque la viscosidad inherente tiene un valor mayor que 0,8 dl/g.
- 10 8. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la proporción molar de la DL-lactida en el bloque **A** está situada entre 50 y 80 %.
9. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el bloque **A** se compone de unidades distribuidas estadísticamente de la L-lactida o la DL-lactida y de la dioxanona.
10. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el bloque **A** se compone de unidades distribuidas estadísticamente de la L-lactida o la DL-lactida y del carbonato de trimetileno.
- 15 11. Copolímero de bloques de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizado porque la longitud media numérica de los bloques **B** está situada entre 500 y 10.000 Dalton.
12. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la longitud media numérica de los bloques **B** está situada entre 600 y 8.000 Dalton
- 20 13. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la longitud media numérica de los bloques **B** está situada entre 1.000 y 8.000 Dalton.
14. Copolímero de bloques de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizado porque la viscosidad inherente está situada entre 0,1 y 6 dl/g.
15. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la viscosidad inherente está situada entre 0,5 y 5 dl/g.
- 25 16. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque la viscosidad inherente está situada entre 0,6 y 3 dl/g.
17. Copolímero de bloques de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la viscosidad inherente está situada entre 0,7 y 2,75 dl/g.
- 30 18. Procedimiento para la preparación de poli(éteres-ésteres) de los tipos AB y ABA de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 17, que comprende las etapas de:
- (a) mezclar y fundir un poli(etilenglicol) con uno o dos grupos OH libres situados en los extremos, en común con uno o varios monómeros o respectivamente dímeros de **acuerdo** con la fórmula III.



- 35 pudiendo los **D**, en cada una de las unidades -O-D-CO ser, independientemente entre sí:
- $(\text{CH}(\text{CH}_3))_x$ o
 - $(\text{CH}_2)_x$ o
 - $(\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})$ o
 - $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-})$,
- y siendo **x** 1, 2, 3, 4 ó 5,

- 40 y siendo **z** un número entero de por lo menos 1, de manera preferida 1 ó 2,

- (b) añadir un catalizador metálico a la mezcla homogénea resultante procedente de (a)

- (c) polimerizar la mezcla procedente de (b) a una temperatura de reacción, que está situada por encima de la temperatura de fusión de los productos de partida en cada caso empleados, durante un período de tiempo de reacción comprendido entre 24 horas y 5 días;
- 5 (d) purificar los polímeros en bruto obtenidos en la etapa (c) por reprecipitación a partir de un disolvente o por extracción, y
- (e) desmenuzar de los polímeros obtenidos en la etapa (d).
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el poli(etilenglicol) empleado en la etapa (a) es secado previamente.
- 10 20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque como catalizador metálico en la etapa (b) se utiliza cloruro de estaño(II) o etil-hexanoato de estaño(II) en una concentración comprendida entre 30 y 200 ppm.
21. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque como catalizador metálico en la etapa (b) se utiliza cloruro de estaño(II) o etil-hexanoato de estaño(II) en una concentración comprendida entre 50 y 100 ppm.
- 15 22. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la polimerización en la etapa (c) se efectúa en un intervalo de temperaturas comprendidas entre 100 y 160°C.
23. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la polimerización en la etapa (c) se efectúa en un intervalo de temperaturas comprendidas entre 100 y 140°C.
- 20 24. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la polimerización en la etapa (c) se efectúa en un intervalo de temperaturas comprendidas entre 110 y 130°C.
25. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la polimerización en la etapa (c) se efectúa durante un período de tiempo de reacción comprendido entre 2 y 5 días.
- 25 26. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la purificación en la etapa (d) se efectúa por extracción, siendo extraído el polímero en bruto, obtenido en la etapa (c), con un disolvente tomado del conjunto de los n- o ciclo-alcanos o con dióxido de carbono.
27. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la purificación en la etapa (d) se efectúa por extracción, siendo extraído el polímero en bruto, obtenido en la etapa (c), con dióxido de carbono.
28. Implante que contiene un copolímero de bloques de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 17.
- 30 29. Implante de acuerdo con la reivindicación 28, estando caracterizado el implante porque es producido exclusivamente a partir de un solo material.
30. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones 28 hasta 29 para la fijación de fracturas de tejidos duros, como anclaje de un material de sutura, como implante en la columna vertebral, para el cierre y la unión de vasos sanguíneos y de otros tipos, como dispositivo de Stent, para el relleno de cavidades o agujeros en el caso de defectos de tejidos.
- 35 31. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones 28 hasta 30 como dispositivo de Stent, caracterizado porque éste contiene una sustancia activa que está seleccionada entre el conjunto de los agente citostáticos.
32. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones 28 hasta 30, en forma de un tornillo, un perno, una placa, una tuerca, un anclaje, un velo, una lámina, una membrana o una red.
- 40 33. Procedimiento para la producción de un implante de acuerdo con una de las reivindicaciones 28 hasta 32, que comprende las etapas de:
- (a) secar un copolímero de bloques de la fórmula I o II de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 17,
- (b) transformar el copolímero de bloques en el estado fundido en una máquina de moldeo por inyección

- (c) inyectar la masa fundida de polímero en un molde con el dimensionamiento deseado
- (d) enfriar la masa fundida de polímero en el molde para moldeo por inyección y
- (e) aislar el cuerpo moldeado con respecto del molde para moldeo por inyección.