

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 101**

51 Int. Cl.:
C08G 65/333 (2006.01)
C08G 18/28 (2006.01)
C08G 18/80 (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03760030 .1**
96 Fecha de presentación: **13.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1521795**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **Polímeros termosensibles y geles termorreversibles obtenidos a partir de estos polímeros**

30 Prioridad:
14.06.2002 FR 0207463

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2012

73 Titular/es:
Polymerexpert SA
1 allée du Doyen Georges Brus
33600 Pessac, FR

72 Inventor/es:
PAGNOUX, Anne;
DOLATKHANI, Marc y
CHAFFAUX, Patricia

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 101 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

Polímeros termosensibles y geles termorreversibles obtenidos a partir de estos polímeros

La presente invención se refiere a un polímero termosensible apto para formar geles termorreversibles con alto índice de viscosificación así como su preparación. Se refiere también a aplicaciones de estos geles.

- 5 Ámbitos de aplicación considerados para estos geles termorreversibles son, en particular, pero no exclusivamente, composiciones terapéuticas o no terapéuticas, en particular cosméticas, para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 Las composiciones de gelificación reversible se definen como disoluciones cuya variación de viscosidad está vinculada a una modificación de las condiciones medioambientales. Cuando esta modificación de viscosidad se produce durante un cambio de temperatura, se hablará de geles termorreversibles y los polímeros constitutivos de la formulación se identifican como "polímeros termogelificantes" o también "polímeros termosensibles". Estos polímeros están formados por partes hidrófobas, termosensibles, y por partes hidrófilas. La formación de gel se explica por la autoasociación de las porciones termosensibles en microdominios hidrófobos; el conjunto del polímero se mantiene en solución por los segmentos hidrófilos. Las propiedades de viscosificación y las del gel están, por lo tanto, controladas por la longitud respectiva de los distintos segmentos y por el ratio hidrófobo/hidrófilo (L. E. Bromberg, Adv. Drug Delivery Reviews 31 (1998) 197-221).

15 Se conocen polímeros termosensibles destinados a formar geles termorreversibles en solución acuosa, la viscosidad de dichos geles que evolucionan de manera reversible en función de su temperatura. Estos polímeros termosensibles presentan porciones hidrófobas susceptibles de agregarse juntas para formar micelas cuando la temperatura del medio es elevada para alcanzar la de su temperatura crítica de solución; uniendo las porciones hidrófilas entre sí a dichas micelas. De este modo, un aumento de la temperatura del medio acuoso en el cual se disuelven estos polímeros termosensibles es susceptible de transformarlo de un estado líquido a un estado viscoso formando gel.

20 Se conocen bien tales polímeros bajo la denominación genérica de poloxámero. Son copolímeros en bloques de óxido de propileno y de óxido de etileno, o polioxialquilenos, susceptibles de ser sintetizados, en particular, según los procedimientos descritos en las patentes de EE-UU. N° 4.188.373 y 4.478.822. Los polímeros termosensibles así obtenidos permiten formular composiciones acuosas que presentan temperaturas críticas de solución comprendidas entre 24 y 40°C. Sin embargo, tales formulaciones contienen necesariamente de 15 a 50% de polímeros termosensibles para obtener una variación significativa de la viscosidad de modo, que son inicialmente extremadamente viscosas.

25 Además a pesar del elevado porcentaje de polímeros termosensibles que contienen, estas formulaciones sólo presentan variaciones de viscosidad inferiores a una década a su temperatura crítica de solución.

30 Más recientemente, se llevaron algunos trabajos para obtener composiciones que combinaban propiedades de termogelificación y de bioadhesividad. Desde este punto de vista, varias patentes reivindicaron formulaciones de gelificación reversible elaboradas por simples mezclas físicas de un polímero termogelificante (poloxámero) y de un polímero sensible al pH, elegido entre los poliácidos carboxílicos (Carbopol) (Patente de EE.UU. n° 5.252.318, francesa n° 2.802.097 y solicitud de patente europea 0551626). A la temperatura crítica de disolución (LCST - Lower Critical Solution Temperature), la variación de viscosidad observada es de aproximadamente 5 a 8 veces la viscosidad inicial pero la concentración mínima requerida sigue siendo elevada: al menos 12% en masa de polímeros. Los poliácidos acrílicos se emplearon mayoritariamente por su propiedad de adhesividad. En las últimas innovaciones, se asociaron segmentos de poliácidos acrílicos químicamente a segmentos de poloxámeros. Además, el carácter biadhesivo y "pH sensible", la parte de poliácido acrílico confiere al material una mayor solubilidad en el agua. La presencia del segmento hidrófilo favorece la solubilidad del copolímero y limita así la separación de fase. Todo indica que los copolímeros alternados de monómeros termo- y pH sensibles pierden rápidamente su propiedad termogelificante cuando la tasa de monómero sensible a pH aumenta; se prefieren los copolímeros en bloques.

35 La solicitud de patente internacional n° WO95/24430 describe copolímeros injertados o en bloques de poliácidos acrílicos (PAA) y de polímeros termosensibles. El componente termosensible del material se asegura por polímeros Pluronic® o de poli-(isopropilacrilamida) (NIPAm). Según la tasa de ionización de las funciones carboxílicas, la estabilidad de los geles y el valor de la temperatura crítica de gelificación son ligeramente diferentes.

40 La copolimerización se efectúa bien sea por reacción de condensación de las funciones ácidas del PAA con el extremo reactivo modificado del Pluronic (mono-aminación de los extremos hidroxi-) - el copolímero Pluronic-g-poli-(ácido acrílico) presenta injertos termosensibles -, o bien por reacción de condensación entre el poliácido acrílico y el poli-(isopropilacrilamida), ambos modificados en un extremo por funciones inter-condensables (amina y ácido) - el copolímero Pluronic-b-poli (NIPAm) se forma por dos bloques unidos químicamente.

55 Comparativamente a las mezclas físicas de poloxámeros y poliácidos, la gelificación termorreversible de los copolímeros de Hoffman (solicitud de patente internacional n° WO95/24430) se obtiene con composiciones de más

bajas concentraciones en polímero: las formulaciones que contienen de 1 a 3% en masa de copolímero presentan un intervalo de temperatura crítica de gelificación bien definida, entre 20°C y 40°C, para una gama de pH que va de 4 a 8. Se describe también un estado de la técnica anterior en las solicitudes de patentes internacionales nº WO99/47072 y WO95/26993.

5 Sin embargo, la variación de viscosidad para estas composiciones no alcanza una década y se observa una separación de fase en microdominios a la temperatura crítica de gelificación, lo que se traduce en una opacificación del medio. Además, las síntesis se realizan en varias etapas: modificación controlada de las funciones terminales de los polímeros empleados, condensación o copolimerización en cadena y finalmente separación/purificación de los productos deseados.

10 A raíz de estos trabajos, Bromberg et al describieron copolímeros en peine de poliácido acrílico y poloxámero y su nueva vía de obtención (solicitud de patente internacional nº WO 9700275). En una primera etapa, se crean algunos radicales sobre la cadena de poloxámero por extracción de hidrógeno sobre el segmento de poli-(óxido de propileno). La polimerización radical en cadena del ácido acrílico se inicia entonces a partir de los macroradicales poloxámero.

15 El sistema obtenido, denominado Smart Hydrogels™, presenta una perfecta claridad antes y en el punto de gelificación; la transición de fase sol-gel de disoluciones acuosas débilmente concentradas en copolímeros (1 al 5% en masa) se produce en un estrecho intervalo de temperatura (10°C), entre 25 y 40°C y se traduce en un aumento de viscosidad de aproximadamente al menos 30 veces la viscosidad inicial. El gel así formado se comporta como un sólido viscoelástico y conserva su viscosidad cualquiera que sea la velocidad de cizallamiento aplicada.

20 Se reveló por los inventores de la presente invención dos inconvenientes relativos a este sistema: la bioadhesividad del hidrogel es limitada por una mala accesibilidad de las partes poli-(ácido acrílico) y las composiciones tienen una estabilidad reducida debido a la oxidación inicial del polímero Pluronic® para crear el radical iniciador.

25 Para mejorar estas propiedades, Bromberg et al elaboraron nuevos copolímeros lineales en bloques guardando el poloxámero y el poli-(ácido acrílico), respectivamente como compuestos termosensibles e hidrófilos. La originalidad de estos copolímeros es que están formados por un bloque central de poloxámero modificado en sus dos extremos por bloques poliácidos. Para su obtención, los dos extremos del poloxámero son previamente funcionalizados por grupos acrílicos o tiol que permite la iniciación de la polimerización radical del ácido acrílico. Estos tribloques muestran una gelificación reversible a temperatura del cuerpo (25-40°C), a un pH comprendido entre 3 y 13. Las disoluciones débilmente concentradas (1 a 4% en masa) sufren entonces un aumento de viscosidad que puede llegar hasta 2 décadas.

30 Pero allí también, la vía de síntesis elegida es multi-etapas y es necesario eliminar, en curso o al final de la fabricación, los monómeros residuales por tratamientos importantes (extracción con Soxhlet, diálisis, múltiples precipitaciones ...).

35 Así, se conocen hasta ahora varios sistemas de gelificación reversibles. No obstante, requieren una elevada tasa de sólido y/o conducen a una ganancia baja en viscosidad de las formulaciones al LCST. Finalmente, los sistemas más recientes se obtienen a partir de poloxámeros de extremos modificados, lo que requiere síntesis multietapas y operaciones de separaciones/purificaciones poco compatibles con un procedimiento de producción industrial.

40 La presente invención proporciona polímeros termosensibles que permiten obtener no solamente geles físicos termorreversibles con una baja concentración en polímero, sino también geles físicos termorreversibles con alto índice de viscosificación, del que la viscosidad aumenta mucho a su temperatura crítica de disolución.

Por gel físico, se entiende un gel que resulta de la asociación de las cadenas poliméricas gracias a la formación de enlaces no covalentes, de tipo iónicos, dipolares, enlaces de hidrógeno o interacciones hidrófobas entre las cadenas.

45 Además un objetivo de la presente invención es también proporcionar polímeros termosensibles que permiten obtener geles termorreversibles a temperaturas sensiblemente iguales a las temperaturas corporales para formular composiciones cosméticas y farmacéuticas eficaces.

50 Más concretamente, la invención se refiere a polímeros que comprenden cadenas poliméricas de tipo terpolímero constituidas de polióxido de etileno (POE) y de polióxido de propileno (PPO) de la forma POE-PPO-POE modificadas en sus extremos por grupos que pueden ser esencialmente de otras cadenas de POE-PPO-POE, segmentos ácidos, grupos aminas o POE, estando estas cadenas unidas a las cadenas de terpolímeros por puentes químicos que están constituidos por puentes de uretano, puentes de urea, puentes de alofanato y puentes de biuret. Todos estos puentes pueden estar presentes bien sea en una misma cadena de polímeros, o bien en cadenas diferentes y, como esto resulta de la exposición que sigue, la proporción de estos diferentes enlaces depende esencialmente de las condiciones operativas. En efecto, tal como esto resulta de la exposición que sigue, en función de las proporciones de los diferentes reactivos, se accede bien sea a polímeros de tipo lineal en los cuales las cadenas polioxialquilenos de tipo terpolímero se alargan esencialmente por medio de grupos químicos que están

unidos a las mismas por puentes de tipo carbamato y de urea, o bien a polímeros ramificados que presentan, por otro lado, grupos de tipo alofanato y/o de biuret.

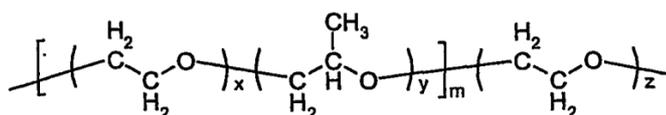
Ahora bien, aparece a los inventores de la presente invención que, la presencia en estos polímeros de enlaces de tipo de urea y eventualmente de tipo de biuret mejoraba en gran parte las propiedades del gel formado a partir de estos polímeros, a causa de la creación de enlaces de hidrógeno adicionales entre las distintas cadenas poliméricas.

Según un primer objeto, la presente invención propone un polímero termosensible hidrosoluble apto para formar geles físicos termoreversibles con alto índice de viscosificación, caracterizado porque comprende a la vez secuencias que comprenden al menos una cadena lineal de tipo polioxialquileno tribloque termosensible constituida de bloques de polióxido de etileno (POE) y de bloques de polióxido de propileno (PPO), estando dicha cadena de la forma POE-PPO-POE y estando alargada en al menos uno de sus extremos por un grupo orgánico mediante un enlace carbamato y secuencias que comprenden al menos una cadena lineal de tipo polioxialquileno tribloque POE-PPO-POE alargada en al menos uno de sus extremos por un grupo orgánico mediante un enlace urea.

Así, una característica del polímero termosensible según la invención, reside en el alargamiento de la cadena lineal de los polioxialquilenos termosensibles y en la introducción de grupos uréicos en la cadena polimérica, de tal modo que les confiera un peso molecular más alto y en aportar nuevas funciones aptas para inducir interacciones suplementarias de tipo enlaces de hidrógeno. Por lo tanto, el alargamiento se realiza uniendo los grupos orgánicos a las cadenas lineales por enlaces carbamato y urea. De este modo, gracias a los polímeros termosensibles de más alto peso molecular, que contienen puentes de urea, se aumenta la viscosidad de los geles que permiten formular, a su temperatura crítica de disolución.

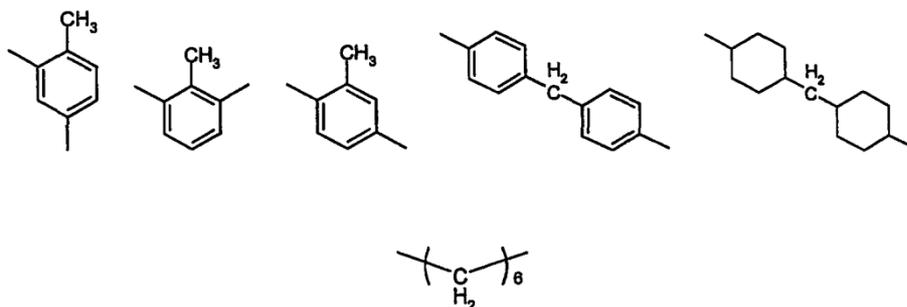
Ventajosamente, la estructura de dicho polímero termosensible incluye al menos una cadena lineal de tipo polioxialquileno termosensible constituido de tres bloques (polióxido de etileno-polióxido de propileno-polióxido de etileno) alargada en cada uno de sus dos extremos por un grupo orgánico mediante un enlace carbamato o urea. De este modo, se aumenta también el peso molecular del polímero y nuevos grupos aptos para formar interacciones de tipo enlaces de hidrógeno se introducen en la cadena polimérica, lo que confiere también una mayor viscosidad a los geles formulados, a la temperatura crítica, sin que la viscosidad del gel sea importante fuera de esta temperatura crítica de disolución.

Según un modo de empleo de la invención especialmente ventajoso, dichas cadenas lineales de tipo polioxialquileno tribloque termosensible responden a la fórmula:



en la cual, $20 < x < 120$, $20 < y < 120$, $20 < z < 120$, y $m > 0$. Así, la cadena polioxialquileno presenta un bloque de óxido de propileno lineal donde cada extremo se une a un bloque de óxido de etileno. De manera preferente, la cadena lineal polioxialquileno es simétrica, siendo m igual a 1 y x siendo sensiblemente igual a z . Son los extremos de la cadena que se unen al grupo orgánico por enlaces carbamato y/o urea.

De manera especialmente ventajosa, dichos grupos orgánicos contienen radicales susceptibles de estar unidos a las cadenas polioxialquileno por un enlace carbamato o urea y se eligen entre:



Así, según esta característica de la invención, los grupos orgánicos contienen al menos uno de dichos radicales, en particular, en uno de sus extremos.

El radical está unido, por una parte a la cadena polioxialquileno por un enlace carbamato o urea, y por otra parte a otra molécula, también por un grupo carbamato o urea.

Según una variante de realización de la invención, los grupos orgánicos contienen al menos uno de dichos radicales

y restos ácidos unidos entre sí por enlaces carbamato o urea. De este modo, el resto ácido es espaciado de la cadena polioxialquileno por uno de dichos radicales, el cual se une a la cadena polioxialquileno y al resto ácido por dos enlaces carbamatos o urea distintos. Se comprende por otro lado que el grupo orgánico es susceptible de estar constituido como alternativa por dichos radicales y por los restos ácidos y que es susceptible de extenderse por cada uno de los extremos de dicha cadena polioxialquileno o que es susceptible de juntarse entre sí dos de dichas cadenas de polioxialquileno. De este modo, gracias a las funciones ácido de dicho resto, el polímero termosensible, objeto de la invención, es susceptible de ver sus propiedades reológicas, no sólo variadas en función de la temperatura sino también en función del pH del medio en el cual se encuentra. Además, la presencia de grupo ácido confiere al polímero termosensible la propiedad de bioadhesividad.

Según otra variante ventajosa, dicho grupo orgánico contiene dichos radicales y restos amina terciaria unidos entre sí por enlaces carbamato o urea. Así, las funciones amina que son susceptibles de captar un protón, permiten hacer variar las propiedades del polímero en función de la acidez del medio.

Además preferentemente, el grupo orgánico contiene como alternativa al menos una secuencia: radical, resto amina, radical y resto ácido, estando los elementos de esta secuencia unidos de dos en dos por un enlace carbamato o urea.

Según otro modo particular de empleo de la invención, dicho grupo orgánico contiene una cadena de tipo polióxido de etileno. Esta cadena polióxido de etileno puede estar espaciada de la cadena polioxialquileno termosensible por uno de dichos radicales y estar unido a este último por un enlace carbamato o urea. Además, la cadena polióxido de etileno que presenta ventajosamente un peso molecular inferior a 1000 es susceptible de asociarse a restos ácidos o amina en el grupo orgánico.

De manera especialmente ventajosa, dicho grupo orgánico presenta ramificaciones constituidas por enlaces alofanato o biuret. Estos enlaces, formados tal como se explicará con más detalle en la descripción del procedimiento de síntesis, por la reacción de una función isocianato sobre un enlace carbamato o urea, generan ramificaciones gracias al nitrógeno trisustituido del enlace carbamato o urea. Así, los radicales son susceptibles de unirse entre sí gracias a los enlaces alofanato o biuret. Además de manera especialmente ventajosa, el polímero termosensible mejorado comprende una pluralidad de cadenas lineales de tipo polioxialquileno tribloque termosensible unidas entre sí por uno o varios grupos orgánicos por medio de enlaces carbamato o urea, bien sea linealmente, estando las cadenas lineales polioxialquileno espaciadas unas de las otras por grupos orgánicos, o bien de manera ramificadas gracias a los enlaces alofanato o biuret.

Además, se comprende que los grupos orgánicos pueden contener restos ácido, amina o cadenas polioxi-etileno.

Según un segundo objeto, la presente invención propone un procedimiento de síntesis de un polímero termosensible mejorado apto para formar geles físicos termorreversibles con alto índice de viscosificación y, muy especialmente polímeros definidos anteriormente, cuyo procedimiento comprende la reacción de al menos un polímero P lineal de tipo polioxialquileno tribloque termosensible que presenta al menos una función hidroxil terminal con al menos una molécula orgánica portadora de al menos una función isocianato de tal modo que los une juntos por enlaces carbamato o urea.

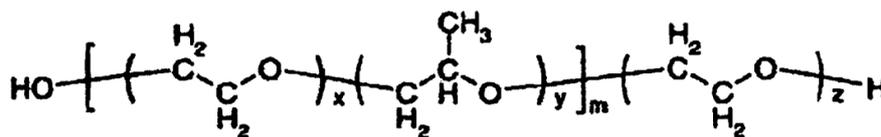
Esta síntesis se efectúa de manera especialmente simple en medio de disolvente en una sola etapa y sin purificación intermedia de polímeros P que contienen generalmente al menos trazas de agua cuya presencia permite introducir durante la reacción enlaces de tipo urea en las cadenas formadas.

Como esto resulta de la exposición que sigue, con el fin de aumentar la proporción de enlaces urea, es posible añadir agua en el medio de la reacción a razón de una cantidad total de agua preferentemente de 0,1% a 0,6% en masa con respecto al terpolímero, preferentemente también de 0,3 a 0,6%.

Así, una característica de la invención es alargar un polímero P lineal de tipo polioxialquileno tribloque termosensible que presenta al menos una función hidroxil terminal haciendo reaccionar funciones isocianato sobre las funciones hidroxil del polímero P en presencia de agua.

De manera ventajosa, dicho polímero P presenta al menos dos funciones hidroxil terminales para poder ser alargado en cada uno de sus extremos.

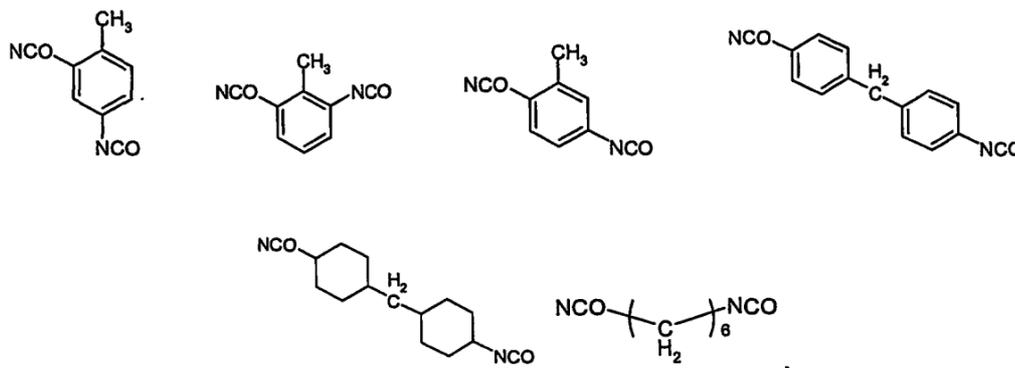
Según un modo de empleo especialmente ventajoso de la invención, dicho polímero P tiene por fórmula genérica:



en la cual, $20 < x < 120$, $20 < y < 120$, $20 < z < 120$, y $m > 0$. Preferentemente, m es igual a 1 y x igual z.

De manera ventajosa, la molécula orgánica comprende dos funciones isocianato, de modo que una sola molécula orgánica pueda unir entre sí dos moléculas que comprenden grupos hidroxilo mediante dos enlaces carbamato o urea obtenidos por reacción de condensación de las funciones isocianato y de las funciones hidroxilo, en presencia de agua.

5 Según un modo preferido de empleo de la invención, la molécula orgánica se elige entre:



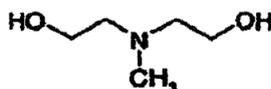
10 La elección de tal o cual molécula orgánica permite obtener una mayor o menor velocidad de reacción de condensación gracias a la elección de una molécula orgánica que presenta al menos un ciclo bencénico o no bencénico y gracias a la posición de la función isocianato sobre el ciclo. De este modo, distintos polímeros termosensibles se pueden obtener.

15 Según otro modo preferido de empleo de la invención, se emplea dicha reacción en presencia de al menos otra molécula orgánica portadora de al menos una función hidroxilo, ventajosamente dos, en presencia de agua. Así, gracias a las dos funciones isocianato de las moléculas orgánicas, dicha otra molécula orgánica es susceptible de estar unida a la molécula orgánica por un enlace carbamato o de urea, que el mismo se une a dicha cadena de dicho polímero P lineal de tipo polioxilalquileno termosensible. Además, cuando dicha otra molécula presenta dos funciones hidroxilo, se comprende que se puede alargar dicho polímero termosensible por cada uno de sus extremos, como alternativa, por una molécula orgánica que presenta dos funciones isocianato y otra molécula, estando las moléculas orgánicas unidas a las otras moléculas orgánicas por enlaces carbamato o urea.

20 En un modo particular de empleo de la dicha invención, según dicho otro modo preferido y de manera preferente, dicha otra molécula orgánica comprende por otro lado al menos una función ácido carboxílico, ventajosamente dos. De este modo, es fácil producir polímeros termosensibles mejorados sensibles a las variaciones de pH y cuya viscosidad del gel que permite realizar evoluciona no sólo con la temperatura, sino también con la acidez del medio. Ventajosamente, dicha otra molécula tiene por fórmula:



25 De manera paralela a dicho modo particular de empleo de la invención anterior, dicha otra molécula orgánica comprende, ventajosamente, al menos una función amina terciaria que proporciona también a los geles formulados con el polímero termosensible mejorado, una sensibilidad a las variaciones de pH. Ventajosamente, dicha otra molécula tiene por fórmula:



30 Según dicho otro modo preferido de empleo de la invención y ventajosamente, dicha otra molécula es un polióxido de etileno monohidroxilado susceptible de aumentar la estabilidad y las propiedades de viscosificación del gel que contiene dicho polímero termosensible mejorado.

35 Según un tercer objeto, la presente invención propone un polímero termosensible mejorado que presenta en disolución una baja viscosidad a temperatura ambiente y apta para formar geles físicos termorreversibles con alto índice de viscosificación para temperaturas superiores a 25°C. Su estructura comprende al menos una cadena lineal de tipo polioxilalquileno tribloque termosensible alargada en uno de sus extremos al menos por un grupo orgánico

mediante un enlace carbamato o urea. Es susceptible de ser obtenida por un procedimiento de síntesis que comprende la reacción de al menos un polímero P lineal de tipo polioxilalquileno tribloque termosensible que presenta al menos una función hidroxil terminal con al menos una molécula orgánica portadora de al menos una función isocianato, en presencia de agua, de tal modo que los une juntos por dicha enlace carbamato o urea.

- 5 Según un cuarto objeto, la presente invención propone un gel termorreversible, que comprende al menos un polímero termosensible conforme al primer objeto o al menos un polímero termosensible obtenido según un procedimiento de síntesis conforme al segundo objeto.

El gel formado es un gel físico.

- 10 El gel termorreversible de la invención contiene de 1 a 10% en peso de dicho polímero termosensible mejorado y más ventajosamente de 1 a 5% de dicho polímero termosensible mejorado obtenido en presencia de agua y que contiene así grupos urea.

- 15 Según un quinto objeto, la presente invención propone una composición farmacéutica o no farmacéutica, en particular una composición cosmética, destinada al tratamiento o al cuidado del cuerpo humano que comprende un producto en disolución de baja viscosidad a temperatura y apto para formar un gel físico termorreversible de alta viscosidad a temperaturas superiores a 25°C según dicho cuarto objeto.

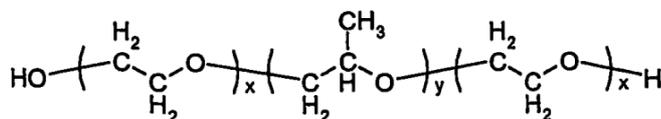
Según un sexto objeto, la invención se refiere a un elemento protésico susceptible de ser insertado en un órgano del cuerpo humano, caracterizado porque comprende un gel termorreversible según dicho cuarto objeto.

- 20 Otras particularidades y ventajas de la invención resultarán por la lectura de la descripción detallada presentada a continuación en modos de realización particulares de la invención, dados a título indicativo pero no limitativo, así como en ejemplos y figuras.

- La Figura 1 ilustra la curva de viscosidad de un gel obtenido según el ejemplo 1.
- La Figura 2 ilustra las curvas de viscosidad de un gel obtenido según el ejemplo 3.
- La figura 3 presenta la curva de viscosidad de un gel obtenido según el ejemplo 4.
- La figura 4 presenta la curva de viscosidad de un gel obtenido según el ejemplo 5.

- 25 La invención se refiere a copolímeros hidrosolubles termosensibles mejorados, lineales o ramificados que presentan en disolución una baja viscosidad a temperatura ambiente y que son aptos para formar geles termorreversibles con alto índice de viscosificación a temperaturas superiores a 26°C y un procedimiento de síntesis de tales polímeros. Además se refiere también al empleo de tal gel termorreversible.

- 30 Según la invención, se sintetizan polímeros hidrosolubles termosensibles mejorados, que permiten obtener geles termorreversibles de los que la viscosidad aumenta al menos en un factor 1000 cuando la temperatura supera los 25°C para concentraciones en polímeros termosensibles en el agua inferior a 10%. La síntesis de los polímeros termosensibles mejorados se efectúa a partir de copolímeros termosensibles bien conocidos: los polioxilalquilenos o poloxámeros, con funciones hidroxil terminal. Los copolímeros elegidos son tribloque y tienen por fórmula genérica:



- 35 en la cual, $20 < x < 120$ y $20 < y < 120$. Estos polímeros termosensibles, comercializados por ejemplo bajo la denominación de Pluronic, contienen un 25% en moles de resto de óxido de propileno y permiten un aumento de la viscosidad únicamente de un factor 10 cuando la temperatura pasa de 20°C a 30°C para concentraciones superiores a 15% en el agua.

- 40 Obviamente, una mezcla de estos tipos de polímeros termosensibles se puede utilizar para realizar polímeros termosensibles mejorados.

- 45 El concepto inventivo de la invención reside, en particular, en el acoplamiento de los polímeros termosensibles bien conocidos con grupos orgánicos cuyo tamaño es inferior a la de dichos polímeros. Estos acoplamientos son susceptibles de ser obtenidos por reacción de compuestos orgánicos de tipo di-isocianato sobre las funciones hidroxil del polímero termosensible en presencia de agua para formar enlaces uretano y/o urea así como grupos alofanato y/o biuret. Además, los procedimientos de empleo se simplifican, ya que se pueden efectuar las síntesis en un mismo reactor, los di-isocianato que reaccionan por policondensación sobre las funciones hidroxil de los polímeros termosensibles, sin etapa de eliminación de las trazas de agua habitualmente presentes en los copolímeros de tipo polioxilalquileno.

urea susceptibles de formar por enlace de hidrógeno interacciones suplementarias entre las cadenas de polímeros termosensibles.

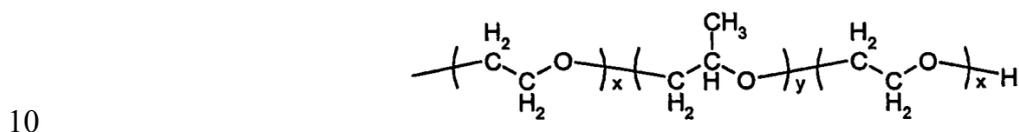
Tal como se expuso anteriormente, los polímeros de la invención son bien sea lineales o bien ramificados.

5 Se describirá en primer lugar la estructura de polímeros termosensibles mejorados lineales de manera general y se dan a continuación ejemplos particulares de procedimientos de síntesis. A continuación, se describirán polímeros termosensibles mejorados ramificados en la parte ejemplo de los ejemplos particulares.

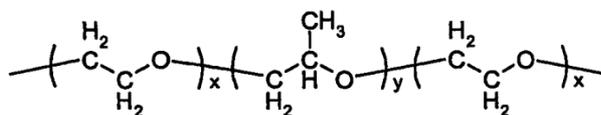
Un primer tipo de polímero termosensible mejorado presenta la fórmula general:

P-(L-P)_m, o L-(P-L)_m, en las cuales 1 ≤ m ≤ 5.

El símbolo P representa el polímero termosensible y es de la forma:

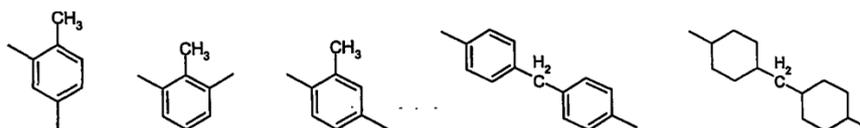


si se sitúa al final de la cadena o de la forma:



si se sitúa en la cadena del polímero.

El símbolo L, que corresponde al grupo orgánico, en este primer tipo de polímero, se elige entre los:



El grupo L y los polímeros termosensibles P se unen entre sí por funciones carbamato, y más concretamente uretano, de forma general:



20 y/o por funciones urea de forma general -NH-CO-NH. En el extremo de la cadena, el grupo L es susceptible de estar terminado por un grupo nitrogenado.

25 Un primer ejemplo de síntesis de polímero termosensible mejorado que corresponde al primer tipo de polímero descrito más arriba se da en el ejemplo 1. Las proporciones de los distintos constituyentes y las condiciones de empleo se dan para síntesis de laboratorio, pero son susceptibles de ser adaptados a condiciones industriales aumentando las proporciones y adaptando el empleo. Esto será el caso para todos los ejemplos de síntesis descritos en lo sucesivo.

Un segundo ejemplo de síntesis de polímero termosensible mejorado que corresponde a este primer tipo de polímero se describe en el ejemplo 2.

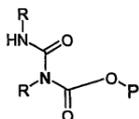
30 Un segundo tipo de polímero termosensible mejorado, según la invención, presenta la fórmula general: (A-L)_{r1}-(P-L)_m, -(A-L)_{r2}, o (A-L)_{r1}-[(P-L)_{m'}-(A-L)_{r2}]_n-(P-L)_{m'}-(A-L), en la cual m', r1, r2 ≥ 1. P y L corresponden a las estructuras anteriormente descritas. Preferentemente, r1 y r2 están comprendidos independientemente uno del otro entre 1 y 1000.

El símbolo A, por su parte, corresponde bien sea a bloques ácido o bien a bloques amina terciaria o también a polioxido de etileno. Este segundo tipo de polímero puede también contener dos de estos distintos bloques o los tres.

5 Se comprende que el grupo orgánico que une los polímeros termosensibles es susceptible de estar constituido por una secuencia de molécula de tipo L y A unidas unas a las otras por funciones carbamato. Una ventaja de estos grupos orgánicos es que son ionizables y que la viscosidad del gel formulado con este segundo tipo de polímero varía con el pH del medio.

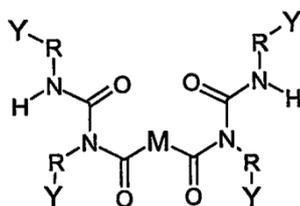
Los ejemplos 3 y 4 descritos más abajo corresponden a ejemplos de síntesis de polímeros termosensibles mejorados que corresponden a este segundo tipo de polímero.

10 Un tercer tipo de polímero termosensible mejorado que presenta ramificaciones es susceptible de ser obtenido de acuerdo con la invención. Estas ramificaciones están formadas por reacción de funciones isocianato sobre funciones carbamato y/o urea para formar enlaces alofanato que tienen la siguiente estructura:



15 y/o biuret donde el nitrógeno N de la función isocianato que haya reaccionado inicialmente sobre la función hidroxilo del polioxialquileño se une al carbono hibridado sp^2 de una segunda función isocianato.

Según este tercer tipo de polímero cuyos ejemplos se dan en los ejemplos 5, 6, 7 y 8 una forma general se puede dar por la siguiente fórmula:



20 en la cual M es susceptible de corresponder al primer o al segundo tipo de polímeros termosensibles mejorados tal como se describe en los ejemplos correspondientes a los dos tipos de polímeros anteriores. R corresponde al radical del di-isocianato anteriormente descrito e Y puede corresponder a una función terminal etilo o metilo, a un grupo amino o también a otro polímero termosensible mejorado.

25 Así, se comprende que no solamente estos polímeros son susceptibles de estar ramificados gracias a los enlaces alofanato o biuret, sino también que pueden comprender una pluralidad de polioxialquileño unidos entre sí por grupos orgánicos susceptibles de incluir di-isocianato solos o di-isocianato acoplados con bloques ácidos, básico u otros.

30 Los polímeros termosensibles mejorados que son objeto de la presente invención presentan la doble ventaja de formar geles termorreversibles que presentan un fuerte aumento de su viscosidad para concentraciones relativamente bajas, ventajosamente del orden de un 5%. Además, gracias a las distintas posibilidades de síntesis, los intervalos de temperatura en los cuales la viscosidad aumenta son susceptibles de ser ajustados y se pueden modular en función del pH.

Los geles se obtienen a partir de una disolución que contiene de 1 a 10% del polímero según la invención, preferentemente de 1 a 5%, preferentemente de 3,5 a 5%.

35 La disolución acuosa del polímero se puede obtener de dos maneras: a partir del polímero precipitado o gracias a un intercambio de disolvente al final de la síntesis de dicho polímero.

En el primer caso, el polímero precipitado y secado se añade en agua a un pH preferentemente del orden de 7 y se realiza la disolución a temperatura próxima al ambiente (15-23°C) durante 12 a 24 horas. Agentes antiespumantes se pueden añadir para limitar la formación de espuma y acelerar así la disolución.

40 En el segundo caso, al final de la síntesis, cuando se hayan consumido todas las funciones isocianato, se añade agua en el medio de la reacción y se elimina al vacío el disolvente orgánico de la reacción. La cantidad de agua a pH 7 inicialmente introducida se calcula de tal modo que se obtenga después de la evaporación del disolvente de la reacción un extracto seco de 3,5 a 5%. Esta operación de transferencia de disolvente permite franquearse de la disolución lenta del polímero.

5 Las soluciones acuosas de polímeros termogelificante mejorado así preparadas son líquidas a temperatura ambiente [viscosidad dinámica entre 35 y 100cP (entre $35 \cdot 10^{-3}$ y $0,1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$)] y se gelifican cuando su temperatura se sitúa entre 25°C y 40°C . La gelificación de la solución se traduce en un aumento de la viscosidad de al menos 3 décadas (medida realizada bajo un cizallamiento de $0,3 \text{ s}^{-1}$) y la formación de una masa que no se puede ya tratar. Tengamos en cuenta que el gel formado puede estar rápidamente desestructurado si se lo somete a un cizallamiento importante: es reofluidificante. Esta propiedad es una ventaja, en particular, para las aplicaciones cosméticas en las cuales la solución acuosa termogelificante se difunde en forma de pulverizador. En efecto, durante esta operación, la solución de polímero termosensible mejorado es fuertemente cizallada y, en consecuencia, muy líquida, luego al contactar con la piel la solución se gelifica.

10 Para aplicaciones farmacéuticas o cosméticas, los distintos principios activos y agentes específicos se pueden formular con 3,5 a 5% del polímero termosensible, en solución acuosa, a temperatura ambiente. Las formulaciones líquidas por debajo de 25°C se pueden entonces aplicar en forma de un pulverizador sobre la piel, sobre las mucosas vaginales o nasales; las formulaciones se gelificarán al contacto. Las formulaciones cremosas se podrán extender sobre la piel y se espesarán durante la detención de la fricción. En estos dos ejemplos, la gelificación de la formulación permitirá una liberación controlada y progresiva de los principios activos.

15 El aumento de viscosidad se podrá también aprovechar para estabilizar la viscosidad de cremas solares o de pinturas. En efecto, si el calor fluidifica los productos citados, la presencia del polímero termosensible de la invención en los productos permite compensar la disminución de viscosidad por su gelificación (o aquí su viscosidad).

20 Estos polímeros están formulados en solución acuosa para formar composiciones farmacéuticas o no farmacéuticas, en particular cosméticas, susceptibles, en particular, de ser aplicadas a baja viscosidad sobre el cuerpo y de gelificar a continuación gracias al aumento de la temperatura.

25 Un primer ejemplo de aplicación se refiere a las preparaciones farmacéuticas que incluyen un polímero termosensible mejorado conforme a la invención en solución en el agua y un principio activo. Este tipo de preparación se aplica bajo forma sensiblemente líquida sobre el cuerpo y se gelifica a continuación de modo que el principio activo se reparte sobre toda la superficie de aplicación e y se mantiene por el gel. Los colirios, por ejemplo, son susceptibles de ser formulados así. Según una variante de empleo estas preparaciones, que contienen un principio activo, son susceptibles de ser aplicadas sobre las mucosas, en particular, sobre las mucosas vaginales, nasales, las del estómago o del esófago.

30 Un segundo ejemplo se refiere a las preparaciones destinadas a ser aplicadas por vía subcutánea para liberar un principio activo de manera lenta o para colmar espacios o cavidades, por ejemplo las arrugas. Algunas prótesis mamarias son también susceptibles de estar constituidas por un gel formulado con un polímero termosensible conforme a la invención. Así, la prótesis se puede introducir bajo una forma líquida lo que disminuye la anchura de la incisión necesaria.

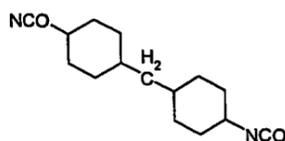
35 Otro ejemplo de aplicación se refiere a los tapones meaticos, destinados a taponar el canal lacrimal. El tapón se realiza introduciendo en el fondo de la cavidad una solución que contiene un polímero conforme a la invención bajo forma líquida a la temperatura ambiente cercana a 20°C y dejándolo calentarse a la temperatura del cuerpo cercana a 37°C para que forme un tapón en el fondo de la cavidad.

40 También otro ejemplo de aplicación se refiere a una prenda de vestir o a una prenda interior que comprende al menos una parte que contiene un gel termorreversible obtenido a partir de una solución acuosa que incluye un polímero termosensible mejorado según la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1:

45 En este ejemplo, $3,8 \cdot 10^{-3}$ moles de un polímero que lleva la referencia F127 comercializado bajo la denominación de Pluronic se disuelve en 150 ml de 2-butanona, siendo el conjunto llevado a 70°C . El polímero F127 se introduce sin purificación y contiene 0,3% en peso de agua ($7,6 \cdot 10^{-3}$ moles). A continuación, $11,4 \cdot 10^{-3}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato que corresponde a la fórmula general:



50 se añaden, gota a gota, a la mezcla durante 10 minutos bajo flujo continuo de nitrógeno. Se introduce un catalizador a base de estaño (a razón de 500 ppm) en la mezcla que se mantiene al reflujo del solvente durante 20 horas aproximadamente.

Después de que la mezcla haya alcanzado la temperatura ambiente, del orden de 20°C, se añade una cantidad de agua determinada a la mezcla de la reacción de tal modo que el porcentaje de polímero termosensible así sintetizado corresponda a 5% del peso total. El 2-butanona contenida en la mezcla se elimina al vacío. La solución a 5% en masa de polímero termogelificante mejorado así obtenida está lista para su uso.

- 5 La Figura 1 ilustra la curva de viscosidad del gel termorreversible obtenida según este primer ejemplo, en función de la temperatura bajo una velocidad de cizallamiento de 0,4/s. Así, una ventaja de este primer ejemplo de empleo de la invención reside en el aumento de la viscosidad del gel de un valor superior a 10 Pa.s en un intervalo de temperatura comprendido entre 29 y 34°C con un valor máximo de la viscosidad para aproximadamente 32°C.

EJEMPLO 2:

- 10 Este segundo ejemplo de síntesis de polímero termosensible mejorado corresponde al primer tipo de polímero descrito más arriba.

Sólo la estequiometría de la reacción es sensiblemente modificada, siendo el empleo idéntico al primer ejemplo. En este ejemplo, se introducen $8,0 \cdot 10^{-3}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato en la mezcla.

- 15 La solución de este polímero mejorado es caracterizada por su transparencia y por un aumento de 5 décadas de la viscosidad, bajo una velocidad de cizallamiento de $0,01 \text{ s}^{-1}$, cuando su temperatura alcanza 35°C.

EXEMPLE 3:

Este ejemplo de síntesis de polímero termosensible mejorado corresponde al segundo tipo de polímero descrito más arriba.

El polímero termosensible mejorado comprende bloques de poliácido y bloques amino-terciarios.

- 20 La síntesis se efectúa en dos etapas. En una primera etapa, $3,8 \cdot 10^{-3}$ moles de polímero F127 Pluronic no secado que contienen 0,3% en peso de agua se disuelve con $7,7 \cdot 10^{-3}$ moles de N-metil dietanolamina en 150 ml de 2-butanona. A continuación, se añade gota a gota $2,3 \cdot 10^{-2}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato durante 10 minutos bajo flujo continuo de nitrógeno. Luego, $1,2 \cdot 10^{-2}$ moles de ácido tartárico en solución en la 2-butanona se añaden después de seis horas de reacción a 70°C. La policondensación se continúa durante 2 horas hasta la desaparición completa de las funciones isocianato. El polímero se recoge bien sea directamente en fase acuosa, o bien después de la transferencia del disolvente o también por precipitación en éter o en hexano.
- 25

La Figura 2 ilustra las variaciones de viscosidad del gel obtenido con 5% en peso del polímero termosensible mejorado y sintetizado de acuerdo con este ejemplo. La Figura 2 presenta 3 curvas que corresponden a tres valores diferentes del pH de la solución que forma el gel 3,7; 5,8; y 1,8.

- 30 Al valor de pH de 5,8, la viscosidad del gel en función de la temperatura se incluye de manera similar al gel obtenido con el polímero termosensible mejorado del primer ejemplo, excepto que la viscosidad máxima es más importante y que alcanza sensiblemente 100 Pa.s a 29°C bajo una velocidad de cizallamiento de $0,4 \text{ s}^{-1}$.

En cambio, a un pH de 3,7, la viscosidad máxima del gel es menor puesto que es inferior a 30 Pa.s, la curva forma una meseta que se extiende sensiblemente entre 28 y 34°C.

- 35 A un pH de 1,8, la curva de viscosidad tiene sensiblemente la misma forma desplazada hacia temperaturas más elevadas puesto que la meseta se extiende entre 30 y 36°C.

Así, gracias a los bloques ionizables del polímero termosensible mejorado, es posible ajustar la viscosidad del gel en función de la acidez de la solución en la cual se disuelve.

EJEMPLO 4:

- 40 En este ejemplo de síntesis de polímero termosensible mejorado que corresponde al segundo tipo de polímero descrito más arriba, se describe un polímero termosensible mejorado que comprende bloques poliácidos ionizables que confieren un carácter bioadhesivo marcado al gel.

- 45 La síntesis se efectúa en dos etapas. En una primera etapa, $3,8 \cdot 10^{-3}$ moles de polímero F127 Pluronic no secado que contiene 0,3% en peso de agua, se disuelve en 150 ml de 2-butanona. A continuación, se añade, gota a gota, $1,5 \cdot 10^{-2}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato durante 10 minutos bajo flujo continuo de nitrógeno. Cuando se hayan consumido aproximadamente el 81% de las funciones isocianato, se añaden moles $2,9 \cdot 10^{-3}$ de ácido 2,2-(bis hidroximetil)-butírico. La policondensación se continúa durante 24 horas a 70°C hasta la desaparición completa de las funciones isocianato. El polímero es recogido por precipitación en el éter dietílico; la viscosidad dinámica de una solución a 5% de este polímero pasa de 80 mPa.s a temperatura ambiente a 2400 Pa.s a 35°C, bajo una velocidad de cizallamiento de $0,003 \text{ s}^{-1}$.
- 50

La Figura 3 da las variaciones de viscosidad del gel obtenido con 5% en peso del polímero termosensible sintetizado

de acuerdo con este ejemplo, en función de la temperatura bajo una velocidad de cizallamiento de 0,3/s.

EJEMPLO 5:

En este ejemplo de síntesis, se realiza un polímero termosensible mejorado que presenta ramificaciones; las cuales llevan segmentos de polióxido de etileno de masa molar de 750 g.

- 5 La síntesis se efectúa en dos etapas; una primera etapa que consiste en realizar un primer polímero de acuerdo con la primera etapa del ejemplo 4 y una segunda etapas durante la cual se introduce el polióxido de etileno monohidroxilado cuando ya no queda más que un 26% de las funciones isocianato iniciales. La reacción se continúa durante 24 horas. El gel formulado con 5% de este polímero presenta una viscosidad máxima a 37°C y es muy denso.
- 10 La Figura 4 da la curva de viscosidad del gel termorreversible obtenido según este ejemplo, en función de la temperatura bajo una velocidad de cizallamiento de 0,3/s.

EJEMPLO 6:

Este ejemplo de síntesis permite producir un polímero termosensible mejorado que presenta ramificaciones que llevan aminas alifáticas de cadena larga.

- 15 La síntesis comprende una primera etapa idéntica a la primera etapa del ejemplo anterior y una segunda etapa en la cual se introduce octadecil amina en cuanto ya no queda más que 18% de las funciones isocianato iniciales. El gel formulado con 8% de dicho polímero presenta una viscosidad máxima a 37°C y es muy denso.

EJEMPLO 7:

- 20 $3,8 \cdot 10^{-3}$ moles de un polímero que lleva la referencia F127 comercializado bajo la denominación de Pluronic se disuelve en 150 ml de 2-butanona, siendo el conjunto llevado a 70°C. El polímero F127 se introduce sin purificación y contiene 0,3% en peso de agua ($7,6 \cdot 10^{-3}$ moles). A continuación, se añaden, gota a gota, $1,7 \cdot 10^{-2}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato a la mezcla durante 10 minutos bajo flujo continuo de nitrógeno. Se introduce un catalizador a base de estaño 30 minutos después del final de la adición de los isocianatos, a razón de 2000 ppm en la mezcla que se mantiene al reflujo del disolvente durante 48 horas aproximadamente.
- 25 Cuando la totalidad de las funciones NCO se haya consumido, el polímero es recogido por precipitación en el éter dietílico.

EJEMPLO 8:

Este ejemplo de síntesis permite producir un polímero termosensible mejorado que presenta una más fuerte proporción de grupos urea así como ramificaciones.

- 30 La síntesis se efectúa en dos etapas; una primera etapa que consiste en realizar un primer polímero por reacción de $3,8 \cdot 10^{-3}$ moles de polímero F127 Pluronic no secado que contiene 0,3% en peso de agua ($7,6 \cdot 10^{-3}$ moles) y 0,14 g de agua añadida ($7,6 \cdot 10^{-3}$ moles) con $4,4 \cdot 10^{-2}$ moles de 4,4'-metileno bisciclohexil di-isocianato añadido gota a gota durante 10 minutos bajo flujo continuo de nitrógeno. Se introduce un catalizador a base de estaño 30 minutos después del final de la adición de los isocianatos, a razón de 500 ppm en la mezcla que se mantiene al reflujo del disolvente.
- 35 Cuando se hayan consumido aproximadamente 81% de las funciones isocianato, se añadieron $2,9 \cdot 10^{-3}$ moles de ácido 2,2- (bis hidroximetil) butírico. La policondensación se continúa durante 24 horas a 70°C hasta la desaparición completa de las funciones isocianato iniciales. El polímero es recogido por precipitación en el éter dietílico. El gel formulado con 5% de este polímero presenta en solución una viscosidad dinámica de 3000 Pa.s bajo una velocidad de cizallamiento de $0,003 \text{ s}^{-1}$.

40

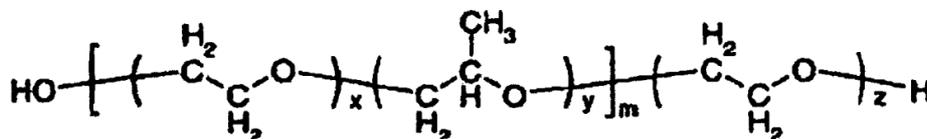
REIVINDICACIONES

1.- Polímero termosensible hidrosoluble que comprende cadenas lineales de tipo polioxialquileno tribloque termosensibles constituidas de bloques de polióxido de etileno (POE) y de bloques polióxido de propileno (PPO), estando dichas cadenas de la forma POE-PPO-POE, caracterizado porque

- dicho polímero consiste en una pluralidad de cadenas lineales de tipo polioxialquileno tribloque POE-PPO-POE termosensible unidas entre sí,

- comprende secuencias constituidas de al menos una cadena POE-PPO-POE alargada en al menos uno de sus extremos por un grupo orgánico mediante un enlace carbamato y secuencias constituidas de al menos una cadena POE-PPO-POE alargada en al menos uno de sus extremos por un grupo orgánico mediante un enlace urea;

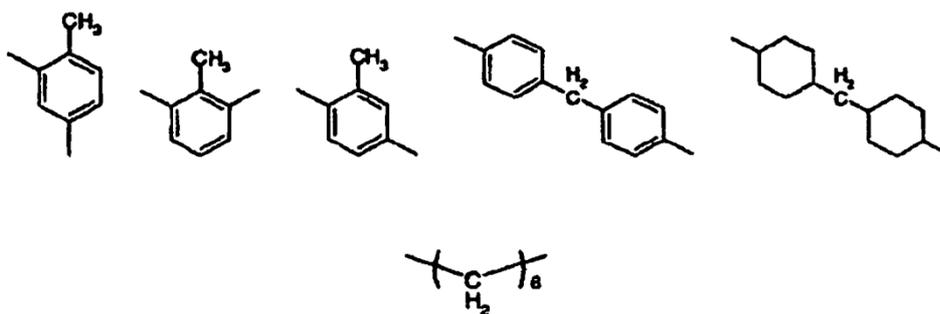
- dicha cadena POE-PPO-POE responde a la fórmula:



en la cual $20 < x < 120$, $20 < y < 120$, $20 < z < 120$ y $m > 0$,

- dicho polímero presenta en solución en agua a una concentración inferior a 10% una baja viscosidad a temperatura ambiente y es apto para formar geles físicos con alto índice de viscosificación a una temperatura superior a 25°.

2.- Polímero termosensible según la reivindicación 1, caracterizado porque dichos grupos orgánicos contienen radicales susceptibles de estar unidos a dichas cadenas mediante un enlace carbamato y se eligen entre:



3.- Polímero termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dichos grupos orgánicos contienen dichos radicales y restos ácidos unidos entre sí por enlaces carbamato y/o urea.

4.- Polímero termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dichos grupos orgánicos contienen dichos radicales y restos de amina terciaria unidos entre sí por enlaces carbamato o urea.

5.- Polímero termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dichos grupos orgánicos contienen una cadena de tipo polióxido de etileno monohidroxilado.

6.- Polímero termosensible según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dichos grupos orgánicos presentan ramificaciones constituidas por enlaces alofanato y/o biuret.

7.- Procedimiento de síntesis de un polímero termosensible hidrosoluble, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, estando dicho procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar, en medio de disolvente, al menos un polímero P lineal de tipo polioxialquileno tribloque POE-PPO-POE termosensible que presenta al menos una función hidroxil terminal con al menos una molécula orgánica portadora de al menos una función isocianato, en presencia de agua en el medio de la reacción, de tal modo que se unen juntos por enlaces carbamatos y urea.

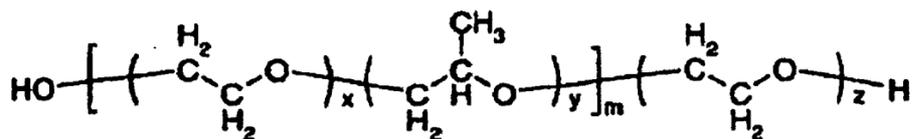
8.- Procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque se emplea en presencia de 0,1% a 0,6%, preferentemente de 0,3 a 0,6%, de agua en peso con respecto al terpolímero.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se añade agua al medio de la reacción a razón de

una cantidad total de agua de 0,1% a 0,6%, preferentemente de 0,3 a 0,6%, en masa con respecto al terpolímero.

10.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 ó 8, caracterizado porque dicho polímero P presenta al menos dos funciones hidroxilo terminales.

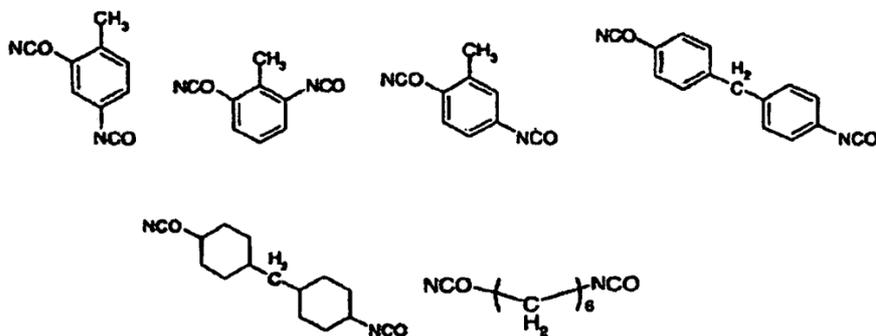
5 11.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado porque dicho polímero P tiene por fórmula genérica:



en la cual, $20 < x < 120$, $20 < y < 120$, $20 < z < 120$, y $m > 0$.

12.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado porque la molécula orgánica comprende dos funciones isocianato.

10 13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la molécula orgánica se elige entre:



14.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque se añade al menos otra molécula orgánica portadora de al menos una función hidroxilo, ventajosamente dos, en presencia de agua.

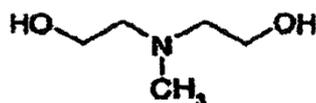
15 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha otra molécula orgánica comprende por otro lado al menos una función de ácido carboxílico, ventajosamente dos.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque dicha otra molécula tiene por fórmula:



17.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha otra molécula orgánica comprende al menos una función amina terciaria.

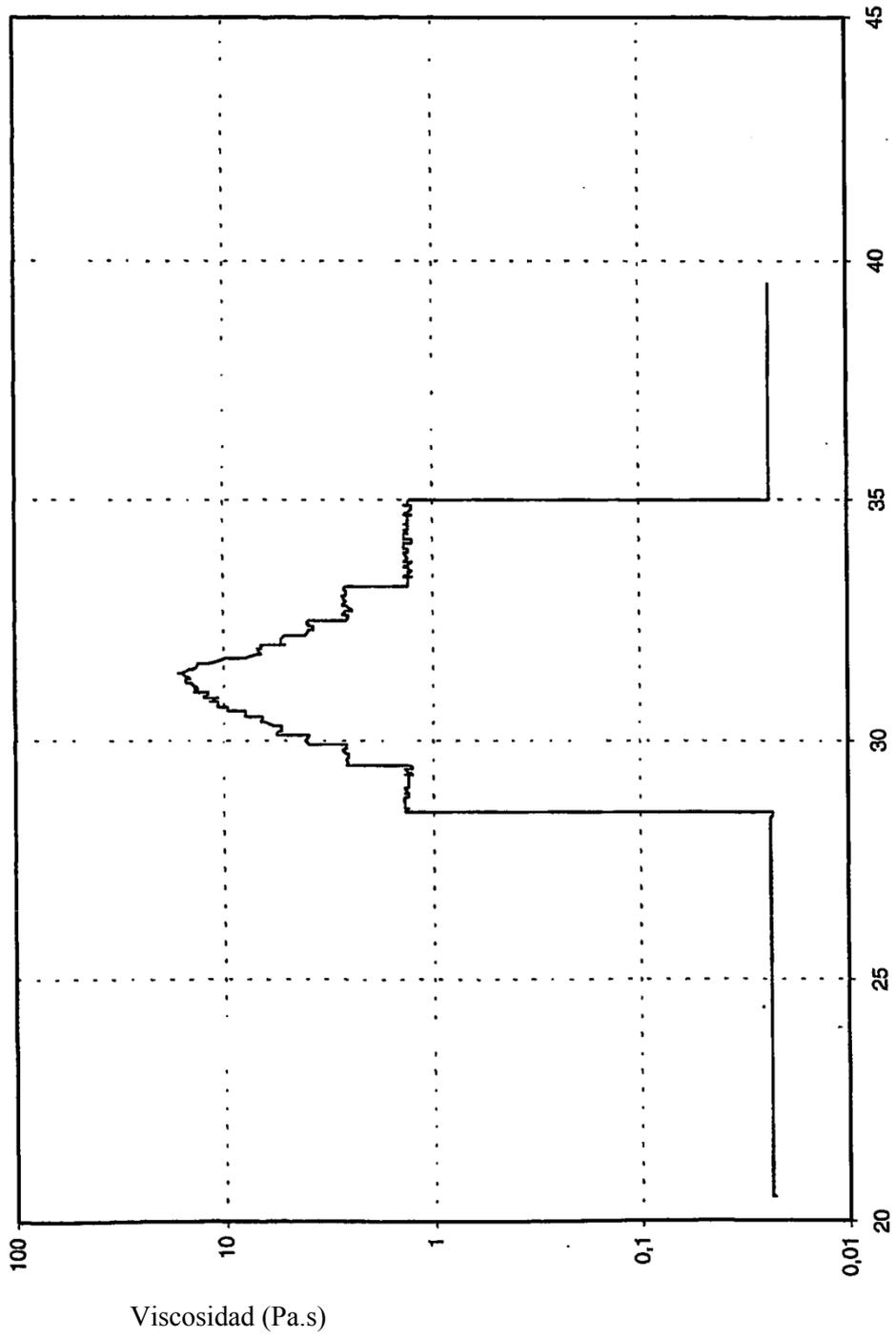
20 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque dicha otra molécula tiene por fórmula:



19.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha otra molécula es un polióxido de etileno monohidroxilado.

25 20.- Gel termorreversible, caracterizado porque se obtiene a partir de una solución de al menos un polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de al menos un polímero termosensible obtenido por un procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 19.

- 21.- Gel termorreversible según la reivindicación 20, caracterizado porque comprende de 1 a 10% en peso de dicho polímero termosensible, preferentemente de 1 a 5%.
- 22.- Gel termorreversible según la reivindicación 20, caracterizado porque contiene de 0,05 a 0,1% en peso de poliácido carboxílico reticulado.
- 5 23.- Gel termorreversible según la reivindicación 22, caracterizado porque contiene de 1 a 2,5% de polímero termosensible.
- 24.- Composición farmacéutica o no farmacéutica, en particular cosmética, destinada al tratamiento del cuerpo humano, caracterizada porque comprende un gel termorreversible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23.
- 10 25.- Elemento prostético susceptible de ser insertado en un órgano del cuerpo humano, caracterizado porque comprende un gel termorreversible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23.
- 26.- Prenda de vestir o prenda interior, caracterizada porque comprende al menos una parte que contiene un gel termorreversible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23.



Temperatura (°C)

FIG. 1

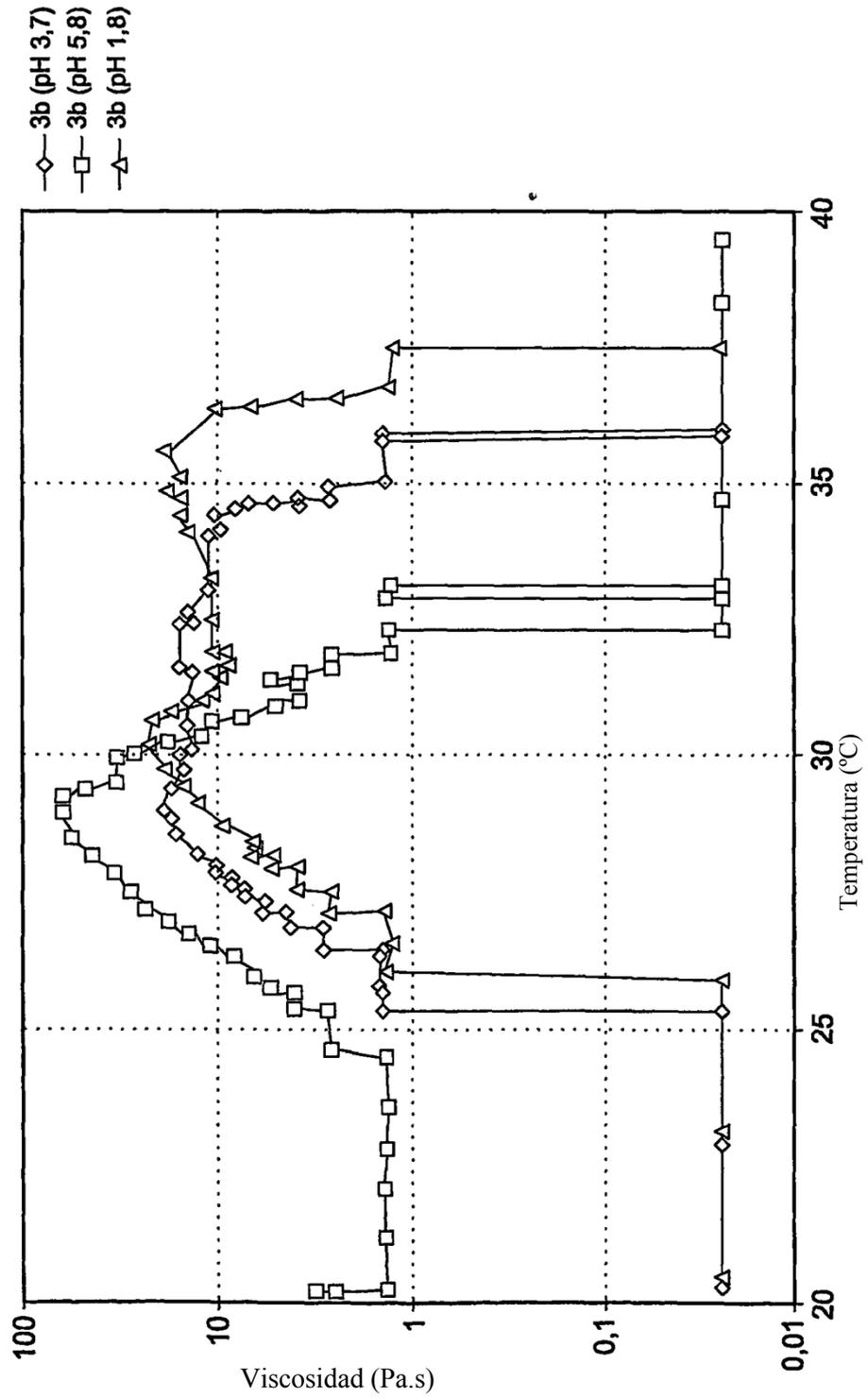


FIG. 2

