

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 490**

51 Int. Cl.:

A61L 27/58 (2006.01)

D01F 6/76 (2006.01)

A61L 27/00 (2006.01)

C08G 77/02 (2006.01)

C08L 83/02 (2006.01)

C09D 183/02 (2006.01)

C03B 37/00 (2006.01)

C12N 11/14 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08773291 .3**

96 Fecha de presentación: **03.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2152785**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Material de polietoxisiloxano no tóxico para la fabricación de artículos que contienen un material de polietoxisiloxano bioabsorbible y/o bioactivo, su preparación y su uso**

30 Prioridad:
04.06.2007 DE 102007026043

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
**Bayer Innovation GmbH
Merowingerplatz 1
40225 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:
Thierauf, Axel

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 386 490 T3

DESCRIPCIÓN

Material de polietoxisiloxano no tóxico para la fabricación de artículos que contienen un material de polietoxisiloxano bioabsorbible y/o bioactivo, su preparación y su uso

La invención se refiere a un material de polietoxisiloxano (material PES) no tóxico, dado el caso a un material de polietoxisiloxano madurado (material PESm), que está configurado preferentemente como uno o varios materiales de polietoxisiloxano (materiales PES) diferentes. Un material PESm (m representa madurado) de este tipo puede hilarse según la invención, por ejemplo, dando fibras bioabsorbibles y/o bioactivas como uno de los materiales PES y después procesarse adicionalmente dando materiales no tejidos como otros materiales PES. La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de materiales PES, a los materiales PES bioabsorbibles y/o bioactivos y a los usos de estos materiales.

Se están realizando muchos esfuerzos para desarrollar materiales bioabsorbibles para distintas aplicaciones en medicina y en la tecnología médica, pero también en otros sectores técnicos tales como la tecnología de filtros, la biotecnología o la industria de materiales aislantes. En estos sectores se tienen además unos requerimientos constantemente crecientes, en particular con respecto a la actividad biológica y a las propiedades toxicológicas de los materiales.

Los polímeros de Si absorbibles son conocidos en el estado de la técnica. En el documento DE 196 09 551 C1 se describen estructuras de fibra biodegradables y bioabsorbibles. Estas fibras pueden obtenerse en un procedimiento sol-gel estirando un material textil en fibras y, dado el caso, secándolas. El material textil contiene uno o varios compuestos de silicio parcial o totalmente condensados hidrolíticamente, que se derivan de monómeros de la fórmula general SiX_4 mediante condensación hidrolítica. Las fibras tienen la desventaja de que en caso de degradación directamente después del proceso de hilado no muestran unos resultados óptimos en el ensayo de citotoxicidad e incluso deben clasificarse parcialmente como citotóxicos. Una toxicidad de este tipo no se desea en absoluto en el uso en medicina, en la tecnología médica, en la tecnología de filtros, en la biotecnología o en la industria de materiales aislantes, en particular en el sector de la curación de heridas o en la filtración de células a partir de fluidos corporales.

El procedimiento para la fabricación de las fibras según el documento DE 196 09 551 C1 tiene además la desventaja de que la mezcla resultante después de la eliminación del disolvente en la etapa de hidrólisis-condensación es una mezcla multifásica y para eliminar el sólido generado debe someterse a una etapa de filtración. Otros polímeros de Si líquidos que dado el caso son tóxicos, no pueden eliminarse de ninguna manera con una filtración. Además, entre otras cosas, mediante la formación de la fase sólida y mediante la etapa de filtración obligatoria, se pierde una gran cantidad de sol hilable. Según el procedimiento del documento DE 196 09 551 C1, durante la maduración también puede realizarse la formación de una cantidad no insignificante de una fase tipo gel a partir de compuestos de Si muy condensados. Esto reduce aún más la proporción de masa de sol hilable.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un material no tóxico, bioabsorbible y/o bioactivo, materiales que contengan este material y un procedimiento para la preparación de un material no tóxico de este tipo.

Bioactividad significa según la invención una interacción positiva entre material o materiales por una parte y tejido (por ejemplo, tejido dañado) por otra parte con diferenciación posterior del tejido y, como consecuencia de ello, la unión o adhesión de tejido a lo largo de la superficie de contacto material o materiales/tejido (del receptor).

El objetivo se logra mediante un sol o una microemulsión (solución coloidal) según la reivindicación 1, que se denomina también según la invención como material PES. Una microemulsión/solución coloidal de este tipo se obtiene

(a) llevando a cabo una primera reacción de hidrólisis-condensación (RHC) de como máximo un resto X de uno o varios compuestos de Si diferentes de la fórmula I



en la que los restos X son iguales o diferentes y significan hidroxilo, hidrógeno o etoxi (EtO), catalizada con ácido a un valor inicial del pH de $0 \leq 7$, en presencia de etanol (EtOH) o una mezcla de etanol-agua como disolvente, durante un periodo de 1 a 24 h a una temperatura de 0°C a 78°C (punto de ebullición del etanol),

(b) llevando a cabo una segunda reacción RHC del material obtenido en la etapa (a) con eliminación simultánea del disolvente mediante la evaporación secesiva en un recipiente estanco a la difusión de gas (evaporador rotatorio) a una presión definida, preferentemente a una ligera depresión de aproximadamente 500 hPa, a una temperatura de preferentemente $50-78^\circ\text{C}$, de modo particularmente preferentemente de 70°C , hasta un aumento drástico de la viscosidad de aproximadamente 1 Pa·s hasta peso constante y la formación de un ciclotetrasiloxano de masa molar $4 \cdot \text{aprox. } 114 \text{ g} = \text{aprox. } 456 \text{ g}$ de la fórmula general $((\text{SiO}(\text{OH})_{0,75}(\text{OEt})_{1,25} \times 1/64 \text{ H}_2\text{O})_4$;

(c) enfriando este material PES en un recipiente cerrado preferentemente estanco a la difusión de gas rápidamente, en un periodo de pocos minutos a unas horas, preferentemente de media hora, y

(d) convirtiendo el material PES obtenido en (c) mediante una tercera RHC en un material PESm.

5 Debe ponerse de relieve que el material PES o PESm (no tóxico, bioabsorbible y/o bioactivo) puede prepararse sin que el procedimiento de preparación comprenda o deba comprender en modo alguno una o varias etapas de filtración. Ésta es una diferencia esencial con respecto al procedimiento conocido por el documento DE 196 09 551 C1.

10 Dado el caso a la etapa (d) le sigue una cuarta RHC como una de las etapas (e1) a (e4) siguientes, por medio de la que, a partir del material PESm obtenido en la etapa (d), se puede producir uno de los materiales PES tal como fibra (e1), polvo (e2), monolito (e3) o recubrimiento (e4). Por consiguiente, estas etapas contienen las medidas siguientes:

(e1) hilar el material PESm dando fibras bioabsorbibles y/o bioactivas;

(e2) procesar el material de la etapa (d) dando un polvo, sometiendo el material PESm obtenido a un secado, en particular a una liofilación, y triturando (moliendo) el material PES secado para dar un polvo;

(e3) verter el material PESm de la etapa (d) en un molde y secar;

15 (e4) aplicar el material PESm de la etapa (d) sobre un cuerpo que se desea recubrir o sumergir éste en el material PESm.

20 Es particularmente preferente que el material PESm/los materiales PESm presente o presenten un valor del pH de 5 a 7, en particular ≥ 6 , por lo que el mismo/los mismos posee/n una tolerancia (fisiológica) aceptable. Con un pH inferior a 5 el material ya no es tolerable debido a su carácter ácido. Debido a que en la etapa (b) se evapora hasta un peso constante, es decir, hasta que no haya presencia o casi no haya presencia de agua, no puede definirse la fuerza del ácido en el sistema acuoso como un valor de pH determinado. Más bien debe realizarse el tamponado opcional (es decir, la adición de un tampón adecuado o de una lejía) o la reducción de la fuerza del ácido (por ejemplo, en el caso del ácido nítrico mediante la eliminación/evaporación de NO_2) en (b) de tal modo que el material PESm obtenido finalmente después de (e) o los materiales PES moldeados a partir del mismo presente/presenten en la hidratación un valor del pH de 5 a 7, en particular ≥ 6 .

30 Para lograrlo es preferente reducir la fuerza del ácido en la etapa (b) o tamponar la actividad del ácido. Sin embargo, si esto no se realiza ya en la etapa (b) o no se realiza hasta un nivel preferente, puede realizarse también posteriormente en la etapa (c) o (e) o también inmediatamente antes de la aplicación del material PES (por ejemplo, sobre la piel o la herida). No obstante, el ajuste de la fuerza o actividad del ácido correcta en la etapa (b) es claramente preferente según la invención.

La reducción de la actividad del ácido en una de las etapas (b), (c) o (e) o durante la hidratación de los materiales PES puede realizarse particularmente mediante Tris (tris(hidroximetil)-aminometano) en forma de su base libre o de una sal (acetato de Tris, fosfato de Tris).

A continuación se exponen con más detalle las etapas individuales de las reacciones anteriores.

35 Etapas (a)

Preferentemente, según la invención se usa tetraetoxisilano (TEOS) como único compuesto de Si de la fórmula I en la (primera) RHC según la invención.

40 El pH inicial de 0 a ≤ 7 , preferentemente de 2-3,5, se ajusta, por ejemplo, con ácido nítrico diluido (por ejemplo con HNO_3 1 N, preferentemente 0,01 N). No obstante, básicamente son adecuadas todas las mezclas y disoluciones que sean adecuadas para producir localmente NO o NO_2 . Éstas pueden ser también, por ejemplo, mezclas y disoluciones que produzcan enzimáticamente en el entorno fisiológico con oxígeno molecular (por medio de una nitróxido sintasa, NOS) monóxido de nitrógeno (NO), que a su vez reacciona en el organismo dando NO_2 o pueden ser también nitratos orgánicos o ésteres de nitratos (denominados donantes de NO), por ejemplo nitrato de etilo, que formen NO con ayuda de una nitratorreductasa orgánica. Para esta liberación enzimática de NO son necesarios grupos tiol (cisteína).

50 Además del ácido nítrico diluido es adecuada también según la invención, por lo tanto, una solución acuosa o alcohólica (de modo particularmente preferente: una solución etanólica diluida con agua) de un ácido fisiológicamente aceptable (por ejemplo ácido cítrico, succínico, tartárico, acético o ascórbico) y al menos un aminoácido esencial (por ejemplo, L-arginina, de modo particularmente preferente; L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-fenilalanina, L-tiroxina, L-metionina, L-licina o L-triptofano) o un aminoácido no esencial (por ejemplo, L-glutamina, ácido L-glutámico, L-asparagina, ácido L-asparagínico, L-cisteína, L-glicina, L-alanina, L-prolina, L-histidina, L-tirosina) como sustrato de la NOS adecuado para ajustar el pH al valor deseado en el intervalo de acidez débil a semifuerte.

Si se usa ácido nítrico diluido (por ejemplo, 0,01 N) para ajustar el pH, éste se usa preferentemente en una relación molar de compuesto(s) de Si de la fórmula I/ácido nítrico de 110:1 a 90:1, de modo particularmente preferente de 100:1. El ácido nítrico se usa adecuadamente de modo que la relación molar de compuesto de Si de la fórmula I (por ejemplo, TEOS)/HNO₃ sea aproximadamente de 100:1.

- 5 El disolvente que se usa preferentemente según la invención en la etapa (a) es una mezcla de etanol-agua, que tiene el objetivo de disolver o al menos emulsionar el compuesto o los compuestos de Si de la fórmula I. Si el compuesto de Si de la fórmula I es TEOS, el agua no disuelve/emulsiona el compuesto de Si de la fórmula I y, por lo tanto, se mezcla preferentemente con EtOH como solubilizante. La cantidad preferente de EtOH se encuentra en 1 a 1,5 mol/mol de TEOS y es según una forma de realización particularmente preferente de 1,26 mol/mol de TEOS.
- 10 Una mezcla de reacción muy particularmente preferente se lleva a cabo según la invención de la siguiente manera. En el recipiente de reacción se dispone 1 mol de TEOS, por lo que después se añaden 1,26 mol de EtOH. Esta mezcla se agita de modo que el EtOH disuelva el TEOS. Aparte, se diluyen 27,81 g de HNO₃ 1 N (correspondientes a 1,75 g de HNO₃) con 60,38 g de H₂O (la masa total de ácido nítrico diluido es de 88,19 g, de los que corresponden 86,44 g al H₂O, que corresponden a 4,8 mol, y 1,75 g al HNO₃, que corresponden a 0,028 mol; siendo la relación molar de H₂O/HNO₃ de 4,8/0,028 = 172). Del ácido nítrico diluido se añaden 33,07 g a la solución etanólica de TEOS (de modo que se usan 1,8 mol de H₂O y 0,01 mol de HNO₃ por 1 mol de TEOS).

- La primera RHC discurre de forma exotérmica. La primera RHC significa según la invención, explicada por ejemplo para TEOS, que se hidroliza cada grupo EtO en cada molécula de TEOS y el grupo OH resultante se condensa con agitación constante mediante dimerización y disociación de agua. Es decir, se reúnen ambas soluciones (por ejemplo TEOS en EtOH y ácido diluido) a temperatura ambiente (TA), aumentando la temperatura durante la reacción de 2 SiX₄ (es decir, por ejemplo, de 2 TEOS) mediante hidrólisis y condensación de cada uno de los restos EtO dando X₃Si-O-SiX₃ (por ejemplo (EtO)₃-Si-OSi-(EtO)₃) a aproximadamente 50-60 °C. A este respecto, en la primera RHC, esto no depende esencialmente de la temperatura inicial (debido a que la reacción discurre exotérmicamente de todas las maneras). Ésta puede ser TA, pero también puede ser inferior a superior a la TA correspondiente, encontrarse por ejemplo en 5, 10, 15, 20, 35, 45, 60 o 70 °C. Debe ser únicamente lo suficientemente alta para que pueda discurrir la primera RHC.
- 20
- 25

- Según la invención, de modo particularmente preferente se evita la hidrólisis de más de un grupo EtO por molécula de TEOS. La TA (aproximadamente 20 °C, dado el caso 18-25 °C) es por lo tanto, por motivos económicos y prácticos, preferente. Temperaturas altas de hasta 78 °C son también adecuadas, siempre que se encuentren en el intervalo de 0 °C al 78 °C, preferentemente en el intervalo de 10 °C a 70 °C o en el intervalo de 20 °C al 60 °C. Tiene validez para la temperatura, naturalmente, la relación habitual en química de que una temperatura baja precisa de tiempos de reacción más largos y viceversa. En una forma de realización preferente de la presente invención se lleva a cabo esta primera RHC en un periodo de 1-12 horas. Es particularmente preferente un periodo de 5-8 h.
- 30

- El sol se enfría durante la agitación a TA. Cuando el sol alcanza la TA y se ha concluido la agitación, se debe continuar con la etapa (b). Por lo tanto, la mezcla de reacción no debe estar innecesariamente a TA sin agitación sin llevar a cabo la etapa (b). En caso contrario, la RHC continúa discurriendo y la mezcla forma compuestos muy condensados de tipo gel.
- 35

- La primera RHC se lleva a cabo preferentemente de forma discontinua en un recipiente con agitación. Preferentemente se disponen el compuesto de Si de la fórmula I (por ejemplo, TEOS) y el disolvente (por ejemplo, etanol). A continuación se realiza la adición rápida del ácido, preferentemente en forma de HNO₃ 0,01 N (por ejemplo 0,01 mol de HNO₃ por mol de TEOS)). Debido a la fuerza del ácido en la mezcla de reacción la primera RHC discurre rápidamente, y el contenido del recipiente se calienta a de 50 °C a 60 °C, antes de que la temperatura aún durante el tiempo de reacción (es decir, en la etapa (a)) comience a disminuir (como consecuencia de un enfriamiento natural a la temperatura ambiente, es decir, sin refrigeración exterior).
- 40

45 Etapa (b)

- Mediante una segunda RHC del material obtenido en la etapa (a) en un recipiente cerrado estanco a la difusión de gas (evaporador rotatorio) con eliminación simultánea del disolvente (agua, etanol) mediante evaporaciones sucesivas a una presión de 100 a 1013 hPa, preferentemente a de 500 a 800 hPa, a una temperatura de reacción de TA a 70 °C, preferentemente a 60-70 °C y de modo preferente a 20 rpm se forma con aumento drástico de la viscosidad el ciclotetrasiloxano de la fórmula general: ((SiO(OH)_{0,75}(OEt)_{1,25} × 1/64 H₂O)₄ con una masa molar de 4 x aprox. 114 g = aprox. 456 g.
- 50

- La etapa (b) debe discurrir necesariamente en ausencia de agua, con lo que no puede realizarse otra hidrólisis. Ausencia de agua en el presente contexto significa en el presente documento que no se añade nada de agua adicional desde el exterior o que ésta, por medio de la humedad del aire, no llega a la mezcla de reacción; no obstante, debido a la reacción de condensación, en la que se forma agua, y del agua dado el caso usada como disolvente en la etapa (a), la mezcla de reacción no está en la etapa (b) exenta de agua.
- 55

La temperatura de evaporación no debe sobrepasar los 78 °C (punto de ebullición del EtOH) debido a que el disolvente (mezcla), si no, forma burbujas. Son particularmente preferentes temperaturas de 60 °C, debido a que a temperaturas más bajas el ácido, en el caso del HNO₃ el NO₂, no se puede eliminar más por evaporación en una masa suficiente y la otra RHC discurriría de forma esencialmente ácida y finalmente permanecería una concentración alta de ácido en el material.

De forma correspondiente con este asunto conocido por el experto es particularmente preferente dejar discurrir la etapa (b), la etapa de la denominada evaporación reactiva, hasta que la viscosidad aumente bruscamente a aproximadamente 1 Pa·s y se alcance un peso constante, alternativamente mientras esté presente un ciclotetrasiloxano, preferentemente con reducción simultánea, lo más amplia posible, de la fuerza del ácido (mediante evaporación del ácido nítrico o del NO₂). El experto reconoce el final de la etapa (b) por la viscosidad, que comienza a aumentar fuertemente y alcanza valores de 0,5 – 2 Pa·s.

Preferentemente se finaliza (b) mediante enfriamiento a temperaturas inferiores a 10 °C, véase más adelante en la etapa (c)), cuando la viscosidad de la mezcla de reacción se encuentra aproximadamente en 1 Pa·s. Se obtiene entonces una microemulsión monofásica "caliente" o un sol monofásico "caliente" con una viscosidad de 0,5 a 2 Pa·s a una velocidad de cizallamiento de 10 s⁻¹ a 4 °C (material PES).

La evaporación reactiva se realiza a temperaturas que permiten la eliminación de agua, EtOH y dado el caso, en el caso de usar ácido nítrico, de NO₂, 70 °C son preferentes desde un punto de vista práctico, pero también son preferentes temperaturas ligeramente inferiores tales como 50 °C o 60 °C. Sin que los inventores se si entan unidos a su consideración teórica, apoyada por unos primeros datos experimentales, postulan para el material PES obtenido en la etapa (b) (microemulsión "caliente" o sol "caliente") una composición de ((SiO(OH)_{0,75}(OC₂H₅)_{1,25} × 1/64 H₂O)₄ (MG = 4 × 113,28 g = 453,12 g) en forma de formaciones cuádruples que son cuatro unidades de Si-O, es decir representan anillos de ocho miembros.

El lector atento se ha dado cuenta hace tiempo que durante la etapa (b) los intermedios obtenidos en (a) reaccionan adicionalmente con disociación de EtOH o agua y su eliminación posterior. Si la etapa (b) no se lleva a cabo en un recipiente cerrado o no se lleva a cabo hasta peso constante o no se lleva a cabo hasta un aumento de la viscosidad (preferentemente a 1 Pa·s), permanecen en el material PES sustancias no deseadas fisiológicamente que no pueden eliminarse, o no pueden eliminarse fácilmente, durante las etapas (c), (d) y/o (e1)-(e4).

Si se usa en la etapa (a) ácido nítrico diluido como ácido, se produce la reducción posible y preferente de la fuerza del ácido en la etapa (b) disociándose el ácido durante la evaporación reactiva dando NO₂, O₂ y agua. El NO₂ (p.eb. ~ 21,2 °C) es eliminado entonces, no obstante, solo en parte (la mayor parte); una parte (muy pequeña) permanece incorporada en la microemulsión/en el sol. No obstante, si se usa el sistema de ácido orgánico/arginina en vez de ácido nítrico, se realiza el aumento del pH o la disminución de la fuerza del ácido, en caso deseado, por ejemplo, por medio de solución de Tris (en tanto el ácido, por ejemplo, ácido acético, no pueda eliminarse).

Se ha determinado ahora, sorprendentemente, que con el cumplimiento de las condiciones tal como se han descrito anteriormente para las etapas (a) y (b) y después de la eliminación del disolvente en la etapa (b) se obtiene una microemulsión que antes de la maduración de la etapa (d) no necesita ya ningún tipo de filtración, es decir, es monofásica.

Etapla (c)

Esta etapa, que es un proceso de enfriamiento, se caracteriza en la práctica porque la microemulsión "caliente" obtenida en la etapa (b) se transfiere rápidamente, es decir, en el intervalo de unos pocos minutos a algunas horas, preferentemente en media hora, a un recipiente cerrado, preferentemente a un recipiente estanco a la difusión de gas, y se enfría a la temperatura en la que se lleve a cabo la etapa (d).

Correspondientemente, las temperaturas a las que preferentemente se enfría son de -20 °C a 10 °C, preferentemente de 2 °C a 4 °C, de modo particularmente a 4 °C. La entrada de humedad, por ejemplo como humedad del aire o humedad adherida al recipiente, debe evitarse a toda costa. Dado el caso, en esta etapa se realiza también el ajuste del material de modo que el valor del pH de los materiales que se usarán posteriormente en el cuerpo se encuentre en un pH de 5 a 7 y preferentemente sea un pH > 6.

Etapla (d)

La maduración controlada cinética es un componente del procedimiento según la invención y posibilita ya, en general, la procesabilidad en forma de, por ejemplo, hilabilidad o también la capacidad de recubrir de la mezcla de reacción (material PES) obtenida después de la etapa (c). En esta etapa (d) se realiza una tercera RHC, aumentándose la viscosidad de la mezcla de reacción de modo que las formaciones cuádruples (ciclotetrasiloxanos) producidas en la etapa (b), pueden condensarse formando cubos o jaulas (silsesquioxanos) de la fórmula general Si₈O₁₂(OH)₂(EtO)₆ con ocho átomos de Si en las esquinas y doce puentes de oxígeno en los bordes. En función de la viscosidad que se desea obtener, se forman también a partir de los silsesquioxanos cadenas de cubos/jaulas u oligosilsesquioxanos.

La etapa (d) se realiza según la invención en recipientes cerrados preferentemente estancos a la difusión de gas, por ejemplo en los denominados recipientes de maduración, preferentemente en los recipientes que ya se usaron para la etapa (c). La entrada de humedad u otros gases, en el presente documento se puede mencionar también CO₂, debe evitarse a toda costa. La realización preferente de la etapa (d) se lleva a cabo según la invención a una temperatura de (más de) -20 °C a 10 °C en un periodo de 1 día a 4 semanas, preferentemente de 2 °C a 4 °C y en un periodo de 3 a 18 días. De modo particularmente preferente, la maduración se lleva a cabo en un periodo de 3 a 5 días a 4 °C en particular mediante el almacenamiento sin sacudidas de la mezcla de reacción en recipientes cerrados preferentemente estancos a la difusión de gas. No obstante, la maduración también puede realizarse de la misma manera preferentemente a cualquier temperatura en el intervalo de (más de) -20 °C a 10 °C.

El experto reconoce que la temperatura y el tiempo de reacción son dos magnitudes dependientes una de la otra que se ajustan entre sí, preferentemente de modo que el material obtenido en la etapa (c) se convierta totalmente en un silsesquioxano de la fórmula general $\text{Si}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_6$ y de modo que el material PESm obtenido en la etapa (d) presente una viscosidad dinámica que sea adecuada para la realización de una de las etapas (e1) a (e4) y esté preparado. Si el material debe hilarse en una etapa (e1) dando fibras, la viscosidad dinámica al finalizar la etapa (d) debería ser de 30 a 55 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a 4 °C) con un factor de pérdida de 3,5 (el factor de pérdida es el cociente entre las proporciones elástica y no elástica de la viscosidad dinámica). Si el material, por el contrario, debe procesarse en una etapa (e2) dando un polvo, la viscosidad dinámica al finalizar la etapa (d) es de 60 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a 4 °C). En caso de un procesamiento del material para dar un monolito (en una etapa (e3)), la viscosidad dinámica al finalizar (d) es preferentemente superior o igual a 70 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a 4 °C). Y si el material se debe usar en una etapa (e4) para el recubrimiento de cuerpos o superficies, la viscosidad dinámica, según el espesor de capa deseado, es inferior o igual a 10 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a 4 °C).

Mediante la temperatura baja durante la maduración en el recipiente de maduración discurre, partiendo de la formación cuádruple (ciclotetrasiloxano), una hidrólisis y condensación controladas cinéticamente (la tercera RHC), de modo que se forman silsesquioxanos de la fórmula general: $\text{Si}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_6$. Estos silsesquioxanos forman agregaciones mediante enlaces de puente de hidrógeno.

Sin que los inventores se sientan unidos a su consideración teórica, apoyada por unos primeros datos experimentales, postulan para el material PESm obtenido en la etapa (d) una composición del tipo siguiente: Durante la agregación discurre la tercera RHC de modo que los silsesquioxanos (cubos) se condensan formando oligosilsesquioxanos (cadenas de cubos) de la fórmula general $[\text{OSi}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_5]$ y conducen a la formación de cadenas preferentemente unidimensionales. Estas cadenas de cubos forman estructuras lineales (casi unidimensionales) oligoméricas que pueden alcanzar fácilmente una longitud de 100-1000 nm. Las cadenas de cubos forman agregaciones entre sí en cada caso mediante puentes de hidrógeno y contienen aún grupos etoxi remanentes. Macroscópicamente la estructura de cadena unidimensional se expresa en una forma particular de la viscosidad, la denominada viscosidad estructural. Mediante la RHC creciente de los cubos para dar cadenas de cubos aumenta la viscosidad adicionalmente. A este respecto, la formación de cadenas de cubos se realiza hasta alcanzar la viscosidad deseada.

El producto final de la maduración en el recipiente de maduración es correspondientemente un sol conservable ilimitadamente (el material PESm) con una viscosidad estructural determinada. La viscosidad estructural es la propiedad de un fluido de mostrar una viscosidad reducida en caso de fuerzas de cizallamiento elevadas; cuanto más fuerte es el cizallamiento que actúa sobre el fluido, menos viscoso (espeso) es éste. La reducción de la viscosidad se produce mediante el efecto de la fuerza sobre los oligómeros presentes en el sol, que se ocupa de que las partículas individuales de sol (en el presente documento oligosilsesquioxanos) se orienten y, por lo tanto, puedan deslizarse mejor unas sobre otras; para más información, en particular sobre el tamaño y forma de las estructuras que constituyen la capacidad de hilado, véase Sakka en *Sol-Gel Technology for Thin Films, Fibers, Preforms, Electronics and Specialty Shapes*, ed. L. C. Klein, Ncyes, Park Ridge, N. Y., 1988, página 140 y figura 2.7.).

Ventajosamente, según la invención, se suprime (ampliamente) la formación competidora de una red de gel polimérica tridimensional; el producto final del procedimiento según la invención después de la etapa (d) es preferentemente, por lo tanto, un sol monofásico hidrófobo que presenta grupos etoxi de oligosilsesquioxanos (cadenas de cubos) sin proporción de gel, que está (ampliamente) exento de agua y es muy adecuado para el almacenamiento a largo plazo, transporte y distribución.

Debido a que la maduración controlada cinéticamente, es decir, la etapa (d), no discurre por debajo de -20 °C de ninguna manera, o en todo caso de forma mínima, el material PES se "congela" a -20 °C después de la etapa (c) (también es conservable ilimitadamente a esta temperatura). En este sentido es de todas formas una variante preferente que el material PES (antes de la etapa (d)) pueda almacenarse y transportarse del mismo modo que el material PESm después de la etapa (d).

De nuevo sin que los inventores se sientan unidos a consideraciones teóricas y a datos experimentales provisionales, postulan para el material PESm obtenido en la etapa (d) un silsesquioxano de la fórmula general $\text{Si}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_6$ o un oligosilsesquioxano con la composición $[\text{OSi}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_5]$.

Los silsesquioxanos obtienen su nombre del oxígeno con una estequiometría de 1,5, o sesqui-estequiométrico, por átomo de silicio. Para este tipo de compuestos se conoce una serie de estructuras geométricas, entre otras estructuras de escalera, cubo o jaula. Un silsesquioxano totalmente condensado tiene la estructura $[\text{RSiO}_{1,5}]_n$ y se denomina silsesquioxano oligomérico poliédrico (POSS). Los POSS totalmente condensados son conocidos por la bibliografía y están disponibles comercialmente (por ejemplo en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EEUU) con un gran número de sustituyentes. Sigma-Aldrich comercializa un octametil-POSS de la fórmula $(\text{CH}_3)_8\text{Si}_8\text{O}_{12}$ así como un ciclopentil-POSSsilanol de la fórmula $(\text{C}_5\text{H}_9)_7\text{Si}_8\text{O}_{12}(\text{OH})$, siendo ambos bastante diferentes del oligosilsesquioxano $[\text{OSi}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_5]$ según la invención. Un pentaetoxi-POSS-silanol de este tipo tampoco es conocido en la bibliografía (para una vista general véase http://www.sigmaaldrich.com/aldrich/brochure/al_chemfile_v1_no6.pdf).

- 10 También son conocidos silsesquioxanos de la fórmula empírica $\text{RSiO}_{1,5}$, pudiendo ser los sustituyentes R en teoría los grupos siguientes: hidrógeno, hidroxilo, restos alquilo, alquenilo, alcoxi y arilo. En la bibliografía son conocidos entre otros silsesquioxanos con los sustituyentes R siguientes: metilo, propilo, alilo, metacrilo, fenilo, hidrógeno, hidroxilo.

Etapas (e1)

- 15 El proceso de hilado para el procesamiento del sol para dar fibras se lleva a cabo en condiciones habituales, tal como se describen, por ejemplo, en los documentos DE 196 09 551 C1 y DE 10 2004 063 599 A1. La viscosidad dinámica del sol es preferentemente de 30 a 55 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a $4 \text{ }^\circ\text{C}$), el factor de pérdida de 3,5. En el proceso de hilado se expulsa mediante soplado el PESm usando un recipiente a presión a través de una cabeza de boquillas con hasta 100 boquillas individuales (presión en el recipiente 100 - 10000 kPa, preferentemente 2000 kPa). La fibra resultante finalmente está constituida generalmente por cadenas de cubos (oligosilsesquioxanos) de la fórmula general $[\text{OSi}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_5]$, que durante el proceso de hilado se reticular entre sí transversalmente. El sol emergente por las boquillas (frías) experimenta al caer por la columna refrigerante (templada) otra (una cuarta) RCH, que es responsable de que el haz emergente de la boquilla reaccione mediante reticulación transversal (molecular) de los oligosilsesquioxanos dando fibras (estables). La columna refrigerante tiene habitualmente una longitud de 1-5 m, preferentemente de 2 m. La climatización de la columna refrigerante se ajusta de forma controlada con respecto a la temperatura y a la humedad, dado el caso puede realizarse también aquí un ajuste atmosférico (aproximadamente $20 \text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente el 35 % (33-37 %) de humedad del aire) con otros reactantes (por ejemplo nitrato de etilo).

- 30 Las fibras, después de pasar a través de la columna refrigerante, son redondas en su sección transversal (no ovales o con forma de hueso), no tienen ningún perfil ondulado en la sección longitudinal y son de forma estable. Se depositan sobre una mesa de movimiento alternativo. El ancho de malla de la disposición de fibras se ajusta mediante la velocidad del movimiento alternativo. Éste es de algunos cm/min. Mediante un avance lento se producen de este modo disposiciones de fibras (material no tejido) de malla estrecha, en las que, con respecto a TEOS con compuesto de partida que contiene Si, están presentes aún más del 30 % de los grupos etoxi.

- 35 Las fibras preparadas según la invención en la etapa (e1) presentan debido a los grupos etoxi aún presentes una determinada hidrofobicidad. Están por lo tanto (ampliamente) exentas de disolvente (agua, etanol) y son muy adecuadas para un almacenamiento duradero, el transporte y la distribución. Realmente una forma de realización preferente de la invención consiste en fabricar las fibras o material no tejido según la etapa (e1) o el polvo, el monolito y los cuerpos/superficies recubiertos según la etapa (e2), (e3) y (e4) y almacenar, transportar y distribuir estas formas de realización según la invención.

- 45 Si en la etapa (a) se usa ácido nítrico como ácido, se realiza la reducción posible y preferente de la fuerza del ácido en la etapa (e1), (e2), (e3) y (e4) eliminándose la parte remanente presente del NO_2 (p. eb. $\sim 21,2 \text{ }^\circ\text{C}$) después mediante expulsión del gas a $30 \text{ }^\circ\text{C}$. No obstante, si se usa el sistema de ácido orgánico/arginina en vez de ácido nítrico, se realiza el aumento del pH o la disminución de la fuerza del ácido, en caso deseado, por ejemplo, por medio de solución de Tris (por lo que el ácido, por ejemplo, ácido acético, no puede eliminarse) poco antes de la aplicación mediante lavado en una solución de Tris acuosa.

Es obvio que en el caso de (e4) el almacenamiento y transporte se realizan preferentemente en el estado "congelado" del material PES después de la etapa (c).

Etapas (e2)

- 50 Antes o también durante el secado puede añadirse al material PESm con una viscosidad dinámica de aproximadamente 60 Pa·s (velocidad de cizallamiento 10 s^{-1} a $4 \text{ }^\circ\text{C}$), obtenido de la etapa (d) (que por motivo de su bioactividad puede considerarse como principio activo), principios activos discretos (adicionales), por ejemplo sustancias con actividad farmacéutica o unirse covalentemente con otra, cuarta, RHC (en adelante con el uso de la expresión "principio activo" no se pretende indicar, sin embargo, por regla general, el material PESm procedente de la etapa (d), sino el otro principio activo). Preferentemente se realiza produciendo una mezcla homogénea. En particular, en caso de mezclar principios activos sensibles a la temperatura, la mezcla de material PES y principio(s) activo(s) se somete después de la cuarta RHC a un secado cuidadoso, por ejemplo un secado por pulverización o a una liofilización. Si el principio activo no es sensible a la temperatura o no se ha añadido ninguno, el secado puede

producirse también a temperaturas (claramente) aumentadas. A este respecto se forma preferentemente una matriz bioabsorbible y/o bioactiva alrededor del principio activo. Esta matriz es particularmente también adecuada para la encapsulación de principios activos líquidos (los líquidos pueden incorporarse a la matriz de forma estable a largo plazo y liberarse de nuevo de forma controlada). La encapsulación posibilita la estabilización mecánica y química de los principios activos, una mejor manejabilidad de dichos principios activos y medicamentos líquidos y ayuda a evitar una volatilización no controlada de los principios activos. Pueden estar presentes, por supuesto, otras sustancias y/o coadyuvantes adaptadas a los usos correspondientes en la formulación final (polvo). Las aplicaciones sin principios activos adicionales son, por ejemplo aditivos para cremas dérmicas, etc, tal como se describen, por ejemplo, en <http://www.photolagen.com/>.

- 10 El polvo puede ser un micropolvo y/o un nanopolvo. Las partículas de un micropolvo según la invención tienen preferentemente un tamaño (un diámetro promedio) de 0,01 μm a 100 μm , en particular de 0,1 a 20 μm . Las partículas del nanopolvo tienen generalmente un tamaño (un diámetro promedio) ≤ 100 nm.

Etapas (e3)

- 15 En otra realización, al material PESm (viscosidad dinámica al finalizar (d) preferentemente superior a 70 Pa·s a una tasa de cizallamiento de 10 s^{-1} a 4 °C) procedente de la etapa (d) (de nuevo antes o durante el secado) puede añadirse (otro) principio activo, por ejemplo una sustancia con actividad farmacéutica, o el material PESm puede unirse al mismo covalentemente por medio de una cuarta RHC. A continuación se realiza, independientemente de la presencia de (otro) principio activo, el vertido del material PESm de un molde. Después del secado puede obtenerse de este modo un monolito. Dichos monolitos pueden usarse en forma de implantes macizos como sistema de abastecimiento de principio activo, por ejemplo subcutáneamente. Pueden usarse, por ejemplo, como depósito para anticonceptivos y liberar los principios activos durante un periodo largo. Dichos implantes según la invención presentan una buena tolerancia biológica. Los monolitos pueden presentar preferentemente un diámetro $\geq 0,5$ mm. Alternativamente, los monolitos también pueden triturarse y molerse dando un polvo.

Etapas (e4)

- 25 No obstante, el material madurado de la etapa (d) también pueden procesarse para dar un recubrimiento. Para ello se recubre el cuerpo que se desea recubrir mediante inmersión en el material PESm (viscosidad dinámica inferior o igual a 10 Pa·s; velocidad de cizallamiento: 10 s^{-1} a 4 °C), mediante vertido del material PESm o proyectando o pulverizando el material PESm. Son preferentes como recubrimientos los realizados sobre grageas o cápsulas, con lo que se provee a la mezcla de medicamentos en polvo prensada de un recubrimiento bioabsorbible y/o bioactivo del material PESm. Con ello se controla la liberación de (otros) principios activos (por ejemplo mediante el espesor de la capa y/o sucesión de capas) dentro de la formulación. No obstante, también puede aplicarse un recubrimiento de este tipo sobre implantes de partes del cuerpo (por ejemplo sobre titanio), con lo que se mejora la tolerancia (biológica) del implante; por ejemplo, se reducen o se impiden reacciones de rechazo.

- 35 Según otra forma de realización de la invención pueden añadirse a soles muy viscosos, en particular hidrogeles, el material PESm según la invención o reemplazarlos por el mismo. Los soles muy viscosos y los hidrogeles se usan en medicina y en cosmética como principios activos o vehículos. Generalmente se usan hidrogeles con frecuencia en el cuidado de heridas de gran superficie (tratamiento de heridas y curación de heridas). Ventajosamente, puede mejorarse, mediante la adición del material PES, la tolerancia biológica y con ello la curación de la herida. Los hidrogeles según la invención pueden usarse en este sentido ventajosamente como productos bioabsorbibles y/o bioactivos en medicina, en particular en medicina humana o en la tecnología médica.

Procesamiento posterior o uso posterior de las fibras

- Las fibras como productos finales de un procedimiento preferente según la invención (que comprende las etapas (a) a (d) y (e1)) pueden usarse como fibras pero también como material no tejido. Estos materiales PES presentan, como también el material PES y PESm, una capacidad de bioabsorción y/o una bioactividad sobresalientes. Estos materiales PES también son muy adecuados para el almacenamiento a largo plazo, el transporte y la distribución.

- Antes de usar los materiales PES, preferentemente inmediatamente antes de su uso, por ejemplo como materiales bioabsorbibles y/o bioactivos en medicina o tecnología médica (por ejemplo para el tratamiento de heridas, curación de heridas, como material quirúrgico para coser o como fibra de refuerzo; véase también el siguiente párrafo) los materiales PES (fibra, polvos, monolito, solución de recubrimiento) preferentemente se hidratan, de modo particularmente preferente se hidratan con una ligera presión exterior. Por medio de la hidratación se hidrolizan totalmente los grupos epoxi aún presentes, haciendo los materiales, con ello, hidrófilos. Tal como se ha indicado ya anteriormente, esta hidratación puede realizarse en condiciones de pH aumentado (por ejemplo, en un tampón de fosfatos $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$), en particular cuando no se ha realizado ya el aumento del valor del pH en una etapa anterior. A este respecto, tiene lugar la quinta y última RHC, durante la cual se eliminan de los materiales PES los grupos etoxi no hidrolizados aún presentes.

Otra ventaja es que el material PES o PESm producido según la invención y los materiales derivados del mismo presentan frente a las fibras o materiales de fibra que se obtuvieron según el procedimiento del documento DE 196

09 551 C1 unos valores en el ensayo de citotoxicidad claramente mejorados. Esta mejora se comprobó en ensayos en presencia de fibroplastos de ratón L929. Los materiales que se obtienen según la invención en las etapas (e1) a (e4) destacan por lo tanto por una tolerancia biológica particularmente buena.

Las fibras o materiales no tejidos preparados según la invención pueden usarse ventajosamente en este sentido como materiales bioabsorbibles y/o bioactivos en medicina, en la tecnología médica, la tecnología de filtros, la biotecnología o la industria de materiales aislantes. En particular, los materiales preparados según la invención pueden usarse ventajosamente en el sector del tratamiento de heridas y la curación de heridas. Las fibras pueden usarse como material quirúrgico para coser o como fibras de refuerzo. Los materiales no tejidos pueden usarse de modo particularmente ventajoso en el cuidado de heridas superficiales, en la filtración de líquidos corporales (por ejemplo sangre) o en el sector de biorreactores como ayuda para el cultivo.

Los materiales PES según la invención procedentes de (e1), (e2), (e3) y (e4), que pueden cargarse con una sustancia biológicamente activa, es decir, además del polímero de Si bioactivo contienen otro principio activo, pueden transportarlo al sitio de actuación adecuado o influir en la liberación del principio activo en el sitio de actuación. Estos materiales se denominan en adelante vehículos de principios activos (drug delivery system, sistema de liberación de fármaco).

El uso de los materiales PES madurados según la invención y de los materiales PES según la invención tiene la ventaja de que ambos pueden procesarse de forma múltiple, usarse y combinarse con (otros) principios activos diferentes. Es particularmente preferente que el material PESm según la invención, a este respecto, no forme ningún producto de reacción con los (otros) principios activos. Los materiales PES según la invención son bioabsorbibles y/o bioactivos y presentan una citotoxicidad mejorada, lo que contribuye a una tolerancia biológica mejorada de los materiales que es justo lo que se necesita en el sector de la medicina y la tecnología médica.

La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes, sin estar limitada a los mismos

Todas las viscosidades indicadas se midieron con un viscosímetro MCR 300 de la empresa Physika a una velocidad de cizallamiento de 10 s^{-1} a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 1: Material PESm (sol) bioabsorbible y/o bioactivo y su procesamiento dando fibras y materiales no tejidos

Se dispusieron como material de partida para la reacción de hidrólisis-condensación 2,7 mol de TEOS (tetraetoxisilano) (562,4 g) en un recipiente de reacción. Se añadieron 3,4 ($2,7 \times 1,26$) mol de EtOH (156,8 g) como disolvente. La mezcla se agitó. Aparte, se diluyó HNO_3 1 N (27,81 g) con H_2O (60,38 g). De este ácido nítrico diluido se añadieron 89,28 g a la mezcla TEOS-EtOH completa a TA, de tal modo que la mezcla de reacción resultante contenía 1,8 mol de H_2O y 0,01 mol de HNO_3 por mol de TEOS. La mezcla se agitó 5 horas.

La mezcla obtenida después de la etapa (a) se liberó del agua y del etanol casi totalmente mediante evaporación en el evaporador rotatorio (etapa b) a $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$ aplicando un vacío de 500 hPa con una agitación lenta (20 rpm). Debido a la alta temperatura se redujo fuertemente el HNO_3 en la forma reducida NO_2 . El sol presentaba una viscosidad de aproximadamente $1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (velocidad de cizallamiento de 10 s^{-1} a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$), la fuerza del ácido se redujo fuertemente.

La solución se enfrió en la etapa (c) en un recipiente de polipropileno (recipiente de maduración) en un periodo de 30 minutos a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y se sometió a esa temperatura en la etapa (d) en el recipiente de maduración a una maduración de 8 días. Se obtuvo una masa de sol monofásica homogénea con una viscosidad de $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (velocidad de cizallamiento de 10 s^{-1} a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$). El sol no presentaba ninguna proporción de fase sólida reconocible.

El sol pudo hilarse en la etapa (e1) dando fibras. Se denomina también masa de hilado o material PESm. La fabricación de las fibras se realizó en una instalación de hilado habitual. Para ello se cargó la masa de hilado en un cilindro a presión enfriado a $-15 \text{ }^{\circ}\text{C}$, que se sometió a una presión de 2000 kPa. La fuerza resultante de la misma comprimó la masa de hilado a través de las boquillas. La masa de hilado emergente (haz) presentó según el diámetro de la boquilla un diámetro de 50 a $100 \text{ }\mu\text{m}$. El haz fundido con consistencia similar a la miel cae por su propio peso a una columna refrigerante situada por debajo del cilindro a presión con 2 m de longitud y reacciona allí con la humedad del aire dando una fibra con forma estable con sección transversal redonda (no ovalada o con forma de hueso) sin perfil ondulado. En la columna refrigerante se ajustaron temperatura y humedad de forma controlada. La temperatura fue de $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y la humedad del aire del 35 %. Se formaron fibras con forma estable. Las fibras eran en su superficie aún ligeramente reactivas. La composición postulada de las fibras es $[\text{OSi}_8\text{O}_{12}(\text{OH})_2(\text{EtO})_5]$ (oligosilsesquioxano). Al caer sobre la mesa de movimiento alternativo las fibras se adhirieron entre sí en las superficies de contacto formando disposiciones de fibras (materiales no tejidos). Los materiales no tejidos se ventilaron a continuación en un armario de secado a aproximadamente $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y el NO_2 presente se redujo de nuevo. La fuerza del ácido se redujo, a este respecto, a una medida fisiológicamente aceptable.

El material no tejido fabricado en el ejemplo 1 se sometió a un ensayo de citotoxicidad según las normas ISO 10993-5 (1999); EN 30993-5 (1994). La citotoxicidad medida dio como resultado, en comparación con los valores determinados para los controles, que el material no tejido según la invención no presentaba propiedades de citotoxicidad.

Ejemplo comparativo

5 Los materiales de partida TEOS (tetraetoxisilano), EtOH, H₂O y HNO₃ se mezclaron en una relación molar de 1 : 1,26 : X : 0,01 (con X = 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 y 2,0) y se agitaron 5 horas vigorosamente a temperatura ambiente. Las soluciones resultantes se colgaron en recipientes abiertos en un baño calentado a 70 °C, permaneciendo hasta una pérdida de peso definida. A continuación se enfriaron y se filtraron a través de una red de acero noble con un ancho de malla de 1 mm x 1mm. El filtrado se sometió en un recipiente cerrado a una temperatura de 3 °C durante un tiempo de maduración de 6 horas a 6 meses, dependiendo de la pérdida de peso.

10 La masa de hilado resultante era muy homogénea y durante algún tiempo estable e hilable. La fabricación de las fibras se realizó en una instalación de hilado en seco. Para ello se carga la masa de hilado en una cabeza de hilado enfriada a -15 °C, se comprime a una presión de 100 0 a 1500 kPa para expulsarla primeramente a través de una red de acero noble con un ancho de malla de 80 x 80 µm y después a través de una boquilla con un diámetro de 100 µm. El hilo continuo resultante se enrolló después de un tramo de secado de 1 m alrededor de un cilindro rotatorio. Las fibras resultantes muestran en función de la preparación, es decir, de la cantidad de agua añadida, formas transversales redondas, ovaladas o con forma de hueso con diámetros entre 5 µm y 30 µm. Las áreas de la sección transversal se encuentran entre 100 µm² y 400 µm².

20 La superficie de la fibra es lisa y no muestra de ninguna forma un perfil ondulado. La medida de la resistencia a la tracción de las fibras dio valores de 100 MPa a 800 MPa. Los espectros IR realizados sobre el material de fibra muestran una banda de Si-OH a 950 cm⁻¹ y señales de C-H a 3000 cm⁻¹. Por lo tanto, se tiene una fibra de etoxisilanol parcialmente hidrolizado y parcialmente condensado. Después de aproximadamente 2 meses de almacenamiento a temperatura ambiente no se aprecia ya en el espectro IR ninguna banda de vibración C-H. Las fibras se han transformado en fibras de silanol parcialmente condensado, que es estable durante un periodo de varios meses.

25 Con las fibras fabricadas de este modo se llevaron a cabo mediciones de la citotoxicidad. En el caso del material de fibra producido de este modo se determinaron efectos citotóxicos en el ensayo de toxicidad según las normas ISO 10993-5 (1999); EN 30993-5 (1994).

A este respecto, también, sólo pudo hilarse el 50 % de las preparaciones de reacción mencionadas.

REIVINDICACIONES

1. Material de polietoxisiloxano (PES) que se obtiene

(a) llevando a cabo una primera reacción de hidrólisis-condensación (RHC) de como máximo un resto X de uno o varios compuestos de Si diferentes de la fórmula I



en la que los restos X son iguales o diferentes y significan hidroxilo, hidrógeno o etoxi (EtO), catalizada con ácido a un valor inicial del pH de 0 a ≤ 7 , en presencia de etanol (EtOH) o una mezcla de etanol-agua como disolvente, durante un periodo de 1 a 24 h a una temperatura de 0 °C a 78 °C (punto de ebullición del etanol),

10 (b) llevando a cabo una segunda reacción RHC del material obtenido en la etapa (a) con eliminación simultánea del disolvente mediante la evaporación sucesiva en un recipiente estanco a la difusión de gas a una presión de 100 a 1013 hPa, preferentemente a una ligera depresión de 300 hPa a 800 hPa, a una temperatura de 50-78 °C, preferentemente de 70 °C, hasta un aumento drástico de la viscosidad de 0,5 a 2, preferentemente 1 Pa·s a una velocidad de cizallamiento de 10 s^{-1} a 4 °C hasta peso constante y hasta la formación de un ciclotetrasiloxano de la fórmula general $((\text{SiO}(\text{OH})_{0,75}(\text{OEt})_{1,25} \times 1/64 \text{ H}_2\text{O})_4$ y de masa molar $4 \times \text{aprox. } 114 \text{ g} = \text{aprox. } 456 \text{ g}$;

15 (c) enfriando este material PES en un recipiente cerrado preferentemente estanco a la difusión de gas en un periodo de 2 a 5 minutos a 0,2 a 5, preferentemente 0,5, horas, y

(d) convirtiendo el material PES obtenido en (c) mediante una tercera RHC en un material PESm (PES madurado).

20 2. Material según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el pH de 0 a ≤ 7 en la etapa (a) se ajusta con ácido nítrico diluido o con una mezcla de ácidos o solución de (i) un ácido fisiológicamente aceptable tal como ácido cítrico, succínico, tartárico, acético o ascórbico y (ii) un sustrato de nitróxido sintasa (NOS) tal como arginina.

3. Material según la reivindicación 2, **caracterizado porque** el ácido nítrico diluido se usa en una relación molar de compuesto(s) de Si de la fórmula (I) con respecto al ácido nítrico de 90:1 a 110:1, preferentemente de 100:1.

4. Material según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa (b) se reduce la fuerza del ácido, lo que se realiza particularmente mediante la evaporación de NO_2 o por medio de una solución de Tris.

25 5. Material según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sol se enfría en la etapa (c) a de -20 °C a +10 °C, preferentemente a de +2 °C a +4 °C o a de -20 °C a -10 °C, de modo particularmente preferente a +4 °C.

30 6. Material según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la maduración se realiza en la etapa (d) a una temperatura de -20 °C a 10 °C, preferente mente de 2 °C a 4 °C, de modo particularmente prefe rente a 4 °C.

7. Material según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la etapa (d) se lleva a cabo hasta una viscosidad (a una velocidad de cizallamiento de 10 s^{-1} a 4 °C) del material de 30 a 55 Pa·s, preferentemente de aproximadamente 40 Pa·s.

35 8. Material según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el material PES madurado se hila en una etapa (e1) dando fibras bioabsorbibles y/o bioactivas.

9. Material según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** el material PES madurado se procesa en una etapa adicional (e2), (e3) o (e4) dando un polvo, monolito o recubrimiento bioabsorbible y/o bioactivo.

40 10. Material según la reivindicación 8 ó 9, **caracterizado porque** en las etapas (e1), (e2), (e3) o (e4) se reduce la fuerza del ácido, lo que se realiza particularmente mediante la evaporación de NO_2 o por medio de una solución de Tris.

11. Material según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el compuesto de Si usado en la etapa (a) es tetraetoxisilano (TEOS).

12. Uso del material según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de materiales PES bioabsorbibles y/o bioactivos.

45 13. Uso según la reivindicación 12, siendo los materiales PES fibras, materiales no tejidos, polvos, monolitos o soluciones de recubrimiento.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que las fibras, materiales no tejidos, polvos, monolitos o soluciones de recubrimiento se hidratan inmediatamente antes de su uso.