

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 902**

51 Int. Cl.:
C08G 77/42 (2006.01)
C08G 77/448 (2006.01)
A61B 5/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04752915 .1**
96 Fecha de presentación: **21.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1629028**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

54 Título: **Material de membrana estructuralmente robusto y de permeabilidad selectiva**

30 Prioridad:
21.05.2003 US 473015 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
THE POLYMER TECHNOLOGY GROUP (100.0%)
2810 7TH STREET
BERKELEY, CA 94710, US

72 Inventor/es:
WARD, ROBERT STANTON

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 389 902 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

Material de membrana estructuralmente robusto y de permeabilidad selectiva.

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona, en general, con un multi-polímero de bloques segmentado hidrófilo y biocompatible que se puede conformar como una membrana de permeabilidad selectiva para ser usada como parte de un detector de analitos de alojamiento interno.

10 Técnica anterior

Las patentes de EE.UU. 5.428.123, 5.589.563 y 5.756.632, otorgadas el 27 de junio de 1995, 31 de diciembre de 1996 y 28 de mayo de 1998 respectivamente, describen de forma conjunta un tipo de material y una forma de tratar por ingeniería este material para que tenga permeabilidad selectiva particular. El documento US 5.589.563, por ejemplo, se refiere a polímeros que contienen grupos terminales con actividad superficial para ser usados en la fabricación de dispositivos médicos. El documento US 5962620 describe un polímero útil para la elaboración de películas médicas biocompatibles, teniendo el polímero una absorción de agua intermedia. Sin embargo, cuando se hicieron esfuerzos para usar este material en una aplicación de detector de glucosa de alojamiento interno, se encontró que el requisito de una elevada permeabilidad al oxígeno y a la glucosa entraba en conflicto con el requisito de la resistencia y la integridad estructural tras una exposición a un entorno oxidativo. Más específicamente, se encontró que cuando el material se hacía suficientemente permeable al oxígeno, resultaba demasiado débil y tendía a desprenderse del detector, después de ser colocado en el fluido intersticial del cuerpo durante más de unas pocas horas.

25 En soluciones biológicas como la sangre o el fluido intersticial, existe un cierto número de materiales reactivos y enzimas que llevan a cabo la escisión de las cadenas moleculares del polímero y, por tanto, dan lugar a una pérdida de la resistencia y la integridad de la membrana o fibra. Algunos de los materiales reactivos y enzimas que llevan a cabo la degradación y escisión del polímero incluyen moléculas pequeñas como superóxido (O_2^-) y ácidos y enzimas como proteasas y oxidasas que reaccionan con diversos tipos de conectores en el polímero. Esta pérdida de la integridad de la membrana o fibra es perjudicial para aplicaciones que dependen de la permeabilidad selectiva del material polímero y la exclusión de sólidos y moléculas biológicas más grandes, como la detección de los niveles de glucosa en los fluidos corporales de un cuerpo humano vivo.

35 Exposición de la invención

En una primera realización separada, la presente invención es un multi-polímero de bloques segmentado hidrófilo y biocompatible, que tiene una cadena principal que comprende aproximadamente 10 a 45% en peso de al menos un segmento duro y aproximadamente 55 a 90% en peso de segmentos blandos. Los segmentos blandos se dividen en tres grupos, cinco a 25% p, del peso total de segmentos blandos, de un segmento blando permeable al oxígeno; 5 a 40 25% p, del peso total de segmentos blando, de un segmento blando hidrófilo y 50 a 90% p, del peso total de segmentos blandos, de un segmento blando hidrófilo y bioestable, en que dicho multi-polímero es capaz de formar una membrana que tiene una absorción de agua de 2 a 25% de peso seco.

La invención proporciona de este modo un multi-polímero biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1. Otras ventajas son según las reivindicaciones dependientes.

Los objetivos características y ventajas de la invención que anteceden y otros se comprenderán más fácilmente tras considerar la descripción detallada que sigue de la invención, tomada conjuntamente con los dibujos que se acompañan.

50 Breve descripción de los dibujos

El dibujo 1 es una ilustración de una posible disposición de los segmentos duros y segmentos blandos de diversas cadenas de polímeros en un multi-polímero biocompatible según la presente invención.

55 Mejores modos para llevar a cabo la invención

En sus realizaciones preferidas, la presente invención es un multi-polímero 10, un material orgánico polímero de peso molecular elevado que consiste en diversos tipos de unidades monómeras, adecuado para ser usado en un detector de glucosa o en un detector de oxígeno que se sumerge durante períodos de tiempo sustanciales en sangre o fluidos intersticiales del cuerpo humano. Haciendo referencia a la Fig. 1, el multi-polímero 10 incluye segmentos duros 1, dominios de poliuretano con una naturaleza altamente cristalina o vítrea que asocia una cadena intermedia con otras para proporcionar la resistencia a la tracción física de las membranas preparadas a partir del polímero. Las asociaciones energéticamente favorables entre las cadenas principales de moléculas individuales proporcionan zonas que mantienen conjuntamente las cadenas y necesitan un aporte de energía sustancial para romperlas. Los

segmentos blandos son los tres segmentos blandos cuatro están situados al azar en las cadenas moleculares individuales. Cualquier tipo de segmento blando puede estar directamente unido a un segmento duro o a otro tipo de segmento blando. Puede haber múltiples dominios de cada tipo de segmento, duro o blando en el material polímero. Los segmentos blandos tienen una baja energía asociativa con otros segmentos blandos o con segmentos duros, por lo que se necesita un grado inferior de fuerza para disociar los segmentos blandos, proporcionando membranas preparadas a partir del polímero con un carácter cauchero o flexible. La menor naturaleza cristalina o vítrea de las zonas que contienen segmentos blandos son las zonas en las que el oxígeno y las soluciones acuosas pueden penetrar libremente por la membrana. Los segmentos blandos 4 de policarbonato son análogamente menos cristalinos o vítreo que los segmentos duros 1, pero su resistencia a la degradación por productos químicos reactivos y enzimas que se encuentran en los fluidos de los tejidos de seres humanos vivos proporciona un mayor grado de bioestabilidad a las membranas preparadas a partir del polímero de la presente invención, que contienen estos dominios de policarbonato.

Haciendo referencia nuevamente a la Fig. 1, más específicamente en una realización preferida, el polímero consiste en (1) segmentos o dominios duros de estructura 1 sustancialmente cristalina o vítrea que tendrían unos puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea si se preparan homopolímeros y (2) segmentos blandos, de estructura 2, 3 y 4 sustancialmente amorfa, que tendrían temperatura de fusión o de transición vítrea bajas si se preparan como homopolímeros, que son permeables a soluciones acuosas que contienen solutos orgánicos como glucosa y al oxígeno disuelto, y son sustancialmente estables a la degradación en un entorno biológico separado de los dominios duros 1 del multi-polímero, que comprende adicionalmente tres tipos o clases distintos de materiales polímeros: (i) dominios polímeros 2 que confieren al material permeabilidad al oxígeno (ii) dominios polímeros 3 que confieren hidrofobicidad al material y (iii) dominios polímeros 4 que confieren bioestabilidad al material, específicamente dominios que comprenden estructuras de tipo policarbonato.

Los dominios duros 1 del multi-polímero confieren resistencia física y durabilidad, permitiendo la extensión de membranas densas, no porosas, semi-permeables o fibras huecas con suficiente resistencia a la tracción y elasticidad para ser usadas durante períodos de tiempo largos sumergidas en fluidos del cuerpo humano. Los dominios duros del multi-polímero comprenden estructuras de poliuretano que pueden contener también algunos enlaces de tipo urea (N-(CO)-N) así como enlaces de tipo uretano (N-(CO)-O). Estos polímeros de tipo poliuretano resultan de la reacción de diversos tipos de isocianatos difuncionales (grupo isocianato: R-N=C=O) con aminas difuncionales (R-NH₂) o alcoholes (ROH), en que R puede ser de naturaleza alifática, cicloalifática, arílica, heteroarílica o alquilarílica. Estas estructuras de poliuretano se conoce que son materiales fuertes y duraderos adecuados para usos en los que están en contacto con soluciones biológicas en organismos vivos, como se describe en la patente de EE.UU. 5.428.123.

Los dominios blandos 2, 3 y 4 del copolímero de bloques confieren permeabilidad para soluciones acuosas de compuestos y para oxígeno, pero la naturaleza no porosa densa de las membranas extendidas a partir de estos polímeros son adecuadas para excluir materiales insolubles como células y suspensiones de materiales sólidos. Por tanto, las membranas o fibras preparadas a partir de los multi-polímeros de la presente invención permiten que los solutos acuosos y el oxígeno penetren por las membranas mientras que no permiten que los materiales sólidos pasen a través de las mismas, como se describe en la patente de EE.UU. 5.428.123.

En la presente invención, la resistencia del multi-polímero y, por tanto, la resistencia de las membranas y fibras preparadas a partir del multi-polímero respecto a la degradación biológica es aumentada mediante la inclusión de dominios de segmentos 4 relativamente hidrófobos, bioestables y blandos que consisten en materiales de tipo policarbonato (R-O-(CO)-O-R). Los policarbonatos son materiales oligómeros o polímeros en los que los alcoholes difuncionales están unidos a través del grupo carbonato disfuncional, en los que se forman ésteres de carbonatos unidos a los alcoholes difuncionales a través de ambos átomos de oxígeno disponibles del resto carbonato.

En la presente invención, se ha descubierto que los multi-polímeros sintetizados con proporciones especificadas de los materiales 1 de segmento duro y de los distintos tipos de materiales 2, 3 y 4 de segmento blando poseen las propiedades deseadas de resistencia y durabilidad, permeabilidad a solutos acuosos y al oxígeno y estabilidad química/física mientras están en contacto con fluidos biológicos en organismos vivos. La presente invención comprende copolímeros o multi-polímeros de bloques en los que los segmentos duros 1 comprenden 10-45% p del total y los segmentos blandos 55-90% del total, en que entre los segmentos blandos, los tres componentes necesarios comprenden 5-25% p del peso seco de segmento blando total de materiales 2 permeables al oxígeno, 5-25% p de peso seco de segmento blando total de materiales hidrófilos 3 y 50-90% de peso seco de segmento blando total de materiales 4 bioestables y relativamente hidrófobos, específicamente materiales de tipo policarbonato.

La primera realización preferida de la presente invención para ser usada en detectores de glucosa en contacto con sangre o fluidos intersticiales del cuerpo humano se caracteriza por diversos tipos de tipos adecuados de material de segmento blando para el dominio de segmento blando del multi-polímero. Estos incluyen para los segmentos blandos 2 permeables al oxígeno, dominios de polisiloxano oligómero en que la cadena principal de silicio-oxígeno puede estar sustituida con diversos grupos funcionales que contienen carbono (-O-Si(R₂)-) en que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o heteroarilo y en que el oligómero está terminado

con restos siloxi (Si-OH) que pueden estar combinados a través de enlaces como éster, éter o uretano, con otros segmentos de la cadena principal del polímero; para los segmentos 3 blandos hidrófilos, materiales polímeros u oligómeros de cadenas de polioxiálquilenos como polioxiétileno $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ o materiales oligómeros o polímeros de polioxitetrametileno $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_n$; para los segmentos blandos 4 bioestables y relativamente hidrófobos, cadenas de policarbonato en que los ésteres de carbonato difuncionales se unen a alcoholes difuncionales como etileno, propileno, butileno y glicoles superiores $(-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CO})-)_m$.

Las propiedades específicas de los polímeros y de las membranas o fibras preparadas a partir de ellos pueden variar según la naturaleza y proporciones específicas de los diversos dominios del copolímero de bloques, por ejemplo, si se desea una permeabilidad mejorada al oxígeno para un uso dado, puede ser aumentada la proporción de segmento blando 2 de polisiloxano permeable al oxígeno; si se desea una bioestabilidad aumentada, se puede aumentar la proporción de material 4 de segmento blando de policarbonato bioestable en el multi-polímero. Sin embargo, en todos los casos, los multi-polímeros de la presente invención preparados según estas especificaciones poseen propiedades de bioestabilidad mejorada con relación a las composiciones polímeras previamente descritas en aplicaciones en las que son necesarias una permeabilidad selectiva de solutos acuosos y oxígeno y un carácter adecuado para una exposición a largo plazo a fluidos biológicos en organismos vivos.

En una segunda realización preferida de la presente invención, el multi-polímero puede ser usado en detectores usados para detectar el contenido de oxígeno de diversos fluidos biológicos en el cuerpo humano. En esta realización de la invención, un electrodo detector de oxígeno puede estar contenido en un revestimiento del multi-polímero, en el que la proporción de componente 2 de segmento blando permeable al oxígeno ha sido ajustada para proporcionar un grado elevado de permeabilidad al oxígeno que haga posible una detección exacta del nivel de oxígeno, y en el que la proporción de componente 3 de segmento blando hidrófilo ha sido ajustada para permitir una difusión libre de las soluciones acuosas de fluidos corporales que contienen el oxígeno disuelto a través de la membrana de multi-polímero y en el que el componente 4 de segmento blando de policarbonato bioestable ha sido ajustada para proporcionar estabilidad de la membrana en presencia de materiales reactivos y enzimas contenidos en el fluido corporal en el que se sumerge el detector.

Estos multi-polímeros pueden ser preparados como se indica a continuación en el ejemplo 1. Más generalmente, los dominios de segmento blando de policarbonato oligómero pueden ser incluidos en el multi-polímero a través de la introducción de materiales de policarbonatos oligómeros en las mezclas de reacción que forman el multi-polímero; los oligómeros de policarbonatos poseen grupos hidroxilos reactivos terminales que pueden reaccionar con los grupos isocianatos de los oligómeros de segmento duro formando enlaces de uretanos. Las proporciones de los segmentos blandos de policarbonatos en el multi-polímero de la presente invención pueden ser contraladas solo para los otros segmentos blandos de polisiloxanos y polioxiálquilenos, como se describe en los mismos, a través del control de las proporciones relativas de estos componentes en la reacción de formación del multi-polímero.

Los multi-polímeros anteriormente descritos pueden tener una suficiente permeabilidad al oxígeno y la glucosa y una resistencia física y durabilidad adecuadas para ser usados en detectores biológicos de diversos tipos y con resistencia a la degradación biológica y la descomposición oxidativa en el cuerpo humano.

Síntesis: consideraciones generales

Se presenta a continuación un ejemplo de método sintético, basado en la química de poliuretanos, del modo de preparar los polímeros de esta invención. Sin embargo, los expertos en la técnica comprenderán fácilmente, basándose en esta descripción, cómo anexar grupos terminales modificadores de la superficie (SME) a otros copolímeros segmentados y de bloques, copolímeros al azar, copolímeros injertados y homopolímeros. Los polímeros de esta invención pueden ser preparados en forma de polímeros basados en soluciones (disueltos en un disolvente orgánico), en forma de polímeros termoplásticos (100 % sólidos, sin disolvente), en forma de emulsiones o dispersiones portadas en agua (polímero dispersado en una fase acuosa) o en forma de polímeros extensibles de dos componentes. Se describen a continuación procedimientos sintéticos que harían posible la preparación de una multitud de polímeros cambiando los segmentos blandos, isocianatos, extensores de cadena y/o grupos terminales. Más detalles relativos a los métodos sintéticos que pueden ser empleados para preparar los polímeros que contienen SME de esta invención se pueden encontrar en el documento US 5.589.563.

Ejemplo sintético 1 - Síntesis basada en solución

En este ejemplo, los segmentos blandos son polihexil-etil-carbonato-diol (PHECD) que tiene un peso molecular de 2.000, polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular de 1.500 y polidimetilsiloxano-diol (PDMSD) que tiene un peso molecular de 1.000, el segmento duro está compuesto por 4,4'-difenilmetano-diisocianato (MDI) que tiene un peso molecular de 250,26 y etilendiamina (ED) que tiene un peso molecular de 60,1 y los grupos terminales son metoxi-polietilenglicol (mPEG) que tiene un peso molecular 2.000 y polidimetilsiloxano monofuncional terminado en OH (mPDMS) que tiene un peso molecular de 2.000. En un reactor se introducen 8,6 moles de PHECD, 6,9 moles de PDMSD, 0,044 moles de mPDMS y 3,8 moles de PEG. Los reactantes se secan bajo vacío con una purga de nitrógeno. Seguidamente se añaden al reactor 32,7 moles de solución de 4,4'-difenilmetano-diisocianato y el contenido del reactor se diluye adicionalmente con disolvente de dimetilacetamida adicional. Los ingredientes se

ES 2 389 902 T3

agitan durante 3 horas a 55°C. Seguidamente el contenido del reactor se diluye con más disolvente de dimetilacetamida y se enfría a 40°C. La síntesis del polímero se completa añadiendo 12,5 moles de etilendiamina en disolvente de dimetilacetamida y agitando a 40°C durante 30 minutos.

5 El polímero resultante tiene las siguientes características.

Reactante	Peso molecular	% en peso	Moles
PDMSD	1000	18,8	6,9
MDI	250,6	22,3	32,7
ED	60,1	2,1	12,5
mPDMS	2000	0,24	0,044

REIVINDICACIONES

1. Un multi-polímero biocompatible adecuado para ser usado en un detector de solutos acuosos adaptado para una inmersión en un fluido corporal, que tiene una cadena principal que comprende:
- 5 (a) 10 a 45% p de al menos un segmento duro;
- (b) 55 a 90% p de segmentos blandos, que incluyen:
- 10 (i) 5 a 25% p, del peso total de segmento duro, de un segmento blando permeable al oxígeno que comprende polidimetilsiloxano;
- (ii) 5 a 25% p, de peso de segmento blando total, de un segmento blando hidrófilo que tiene la forma química $[O(CH_2)_N]_M$, en que $N < 4$;
- 15 (iii) 50 a 90% p, de peso de segmento blando total, de un segmento blando hidrófobo bioestable que comprende un policarbonato.
2. El multi-polímero de la reivindicación 1, en el que dicho segmento blando hidrófilo comprende poli(óxido de etileno).
- 20 3. El multi-polímero de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente grupos terminales de remate.
4. El multi-polímero de la reivindicación 3, en el que dichos grupos terminales de remate comprenden menos de aproximadamente 10% p de dicho multi-polímero.
- 25 5. El multi-polímero de la reivindicación 1, capaz de formar una membrana que tiene una resistencia a la tracción de 21,1 a 70,3 kg/cm².
- 30 6. El multi-polímero de la reivindicación 1, capaz de formar una membrana que tiene un alargamiento final de 100 a 1.000%.
7. El multi-polímero de la reivindicación 1, capaz de formar una membrana que tiene una absorción de agua de 2 a 25% de peso seco.
- 35 8. El multi-polímero de la reivindicación 1, capaz de formar una membrana que tiene la característica de que su absorción de agua y su volumen de segmento blando hidrófilo son de menos de un 75% del volumen de polímero seco total.
- 40 9. El multi-polímero de la reivindicación 1, en el que dicho soluto acuoso comprende glucosa.

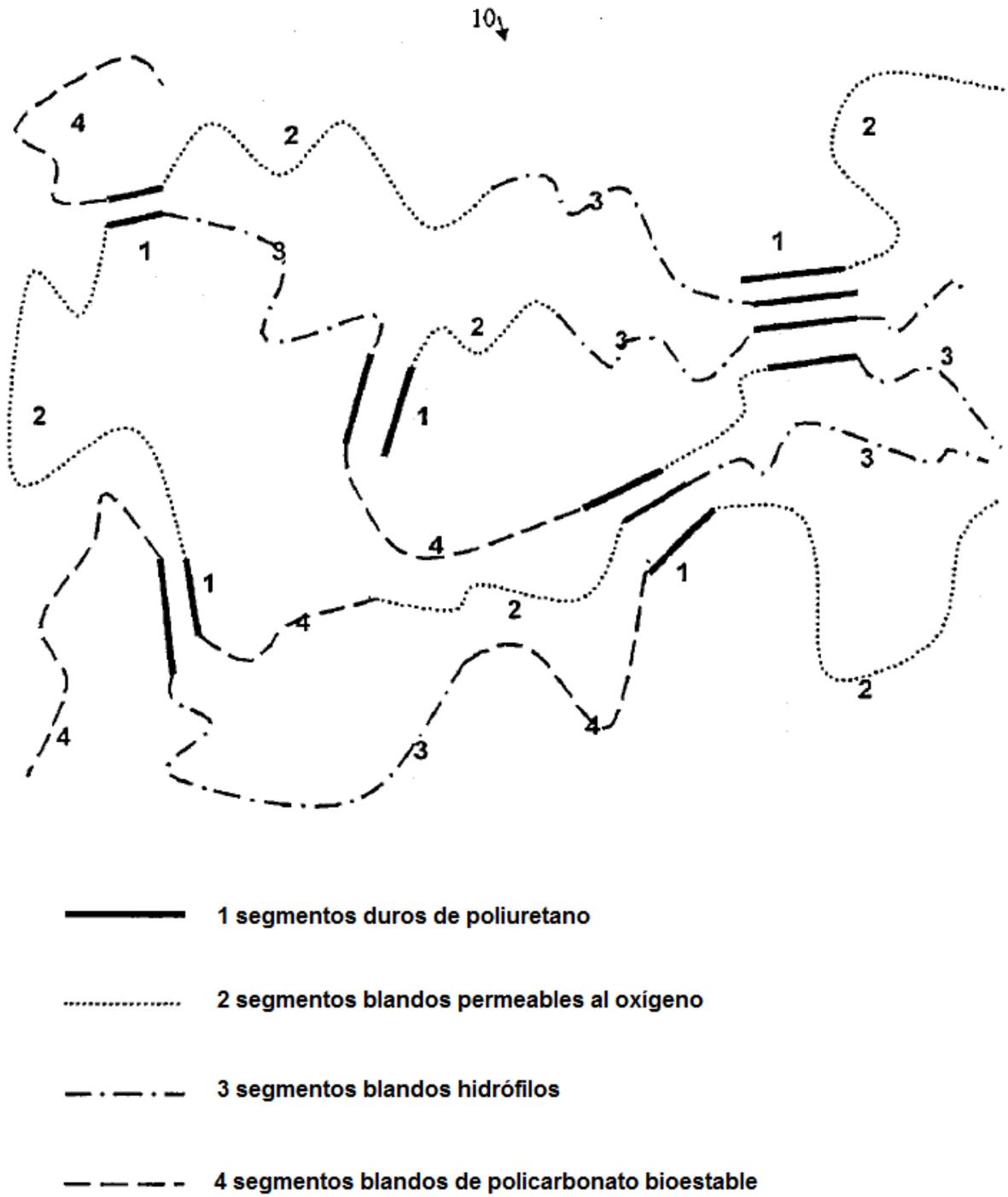


FIG. 1