

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 570**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
C08G 63/685 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
C08G 63/664 (2006.01)
C08L 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 11170539 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2537540**

54 Título: **Materiales poliméricos híbridos para aplicaciones médicas y preparación de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2014

73 Titular/es:

TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ (25.0%)
Rechbauerstrasse 12
8010 Graz, AT;
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ (25.0%);
HERAEUS MEDICAL GMBH (25.0%) y
AT & S AUSTRIA TECHNOLOGIE &
SYSTEMTECHNIK AKTIENGESELLSCHAFT
(25.0%)

72 Inventor/es:

WIESBROCK, FRANK;
EBNER, CLEMENS;
STELZER, FRANZ;
WEINBERG, ANNELIE y
KÜHN, KLAUS-DIETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 465 570 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

Materiales poliméricos híbridos para aplicaciones médicas y preparación de los mismos

La presente invención se refiere a un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada para su uso médico que comprende un material de poliéster biocompatible y a dispositivos médicos que comprenden el material polimérico. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del material polimérico. El nuevo material polimérico con hidrofiliidad mejorada es útil como material biocompatible en una variedad de aplicaciones médicas, incluyendo implantes médicos, implantes biorreabsorbibles, ingeniería de tejidos y liberación controlada.

Los biopolímeros, especialmente los biopoliésteres, han sido objeto de gran interés en las últimas décadas debido a su biorreabsorbilidad y biocompatibilidad, que los convierte en interesantes candidatos como sustitutos de los plásticos convencionales o como biomateriales poliméricos para aplicaciones médicas [G.-Q. Chen, P. Wu, *Biomaterials* 2005, 26, 6565; S. Philip, T. Keshavarz, I. Roy, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2007, 82, 233]. Debido a su precio relativamente alto en comparación con los polímeros a base de aceite, el uso generalizado de los bioplásticos en el día a día todavía es limitado; sin embargo, existe la posibilidad de que los productos de alto precio puedan encontrar aplicaciones, por ejemplo, en la medicina [G.-C. Chen, *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 2434; S. J. Lee, *Biotechnol. Bioeng.* 1996, 49,1].

Los materiales de poliéster biocompatibles son bien conocidos en la técnica. Además de los poli(ácidos lácticos) (PLA), los poli(ácidos glicólicos) (PGA) y las poli(caprolactonas) (PCL), los poli(hidroxicanoatos) (PHA) han adquirido importancia debido a una plétora de diferentes hidroxiácidos que se pueden incorporar en los respectivos polímeros resultantes en una mejor capacidad de control de las propiedades mecánicas y químicas [A. Steinbüchel, H. E. Valentin, *FEMS Microbiol. Lett.* 1995, 128, 219; R. W. Lenz, R. H. Marchessault, *Biomacromolecules* 2005, 6, 1].

Se puede realizar una clasificación general de los PHA con respecto a la longitud de cadena de las unidades de monómero que constituyen el polímero. Los monómeros de PHA de longitud de cadena corta (scl-PHA) consisten en de 3 a 5 átomos de carbono, mientras que las unidades de repetición de PHA de longitud de cadena media (mcl-PHA) contienen de 6 a 14 átomos de carbono [S. J. Lee, *Biotechnol. Bioeng.* 1996, 49, 1; R. W. Lenz, R. H. Marchessault, *Biomacromolecules* 2005, 6, 1]. Mientras que los mcl-PHA tienden a ser suaves o pegajosos con bajo grado de cristalinidad, los scl-PHA son termoplásticos quebradizos y altamente cristalinos [W. J. Orts, M. Romansky, J. E. Guillet, *Macromolecules* 1992, 25, 949; B. Hazer, S. I. Demirel, M. Borcakli, M. S. Eroglu, M. Cakmak, B. Ermann, *Polym. Bull.* 2001, 46, 389].

Para aumentar la resistencia mecánica de los mcl-PHA, de la literatura, se conocen la reticulación inducida por rayos γ , la reticulación inducida por UV y la reticulación química para los mcl-PHA que portan cadenas laterales saturadas [B. Hazer, S. I. Demirel, M. Borcakli, M. S. Eroglu, M. Cakmak, B. Ermann, *Polym. Bull.* 2001, 46, 389; R. D. Ashby, A.-M. Cromwick, T. A. Foglia, *Int. J. Biol. Macromol.* 1998, 23, 61; A. Dufresne, L. Reche, R. H. Marchessault, M. Lacroix, *Int. J. Biol. Macromol.* 2001, 29, 73; S. N. Kim, S. C. Shim, D. Y. Kim, Y. H. Rhee, Y. B. Kim, *Macromol. Rapid. Commun.* 2001, 22, 1066; M. Schmid, A. Ritter, A. Grubelnik, M. Zinn, *Biomacromolecules* 2007, 8, 579].

Las modificaciones de los scl-PHA por reticulación química apenas se han realizado hasta la fecha. La reticulación inducida por UV del miembro de los scl-PHA poli(3-hidroxitbutirato-co-3-valerato) PHB-HV en películas delgadas usando una azida bifuncional completamente conjugada para producir altos grados de reticulación en tiempos cortos de irradiación se ha desvelado recientemente [B. Rupp, C. Ebner, E. Rossegger, C. Slugovc, F. Stelzer, F. Wiesbrock, *Green Chem.* 2010, 12, 1796].

Otro problema especialmente relacionado con las aplicaciones médicas de los PHA es su carácter hidrófobo, que se traduce en una menor biocompatibilidad, y una cinética de reabsorción lenta y difícilmente controlable en sistemas fisiológicos. Por lo tanto, se han hecho numerosos intentos por aumentar la hidrofiliidad de los PHA hidrófobos, principalmente mediante el injerto sobre el polímero o la introducción de grupos hidrófilos [D. J. Stigers, G. N. Tew, *Biomacromolecules* 2003, 4, 193; M. Y. Lee, W. H. Park, *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 2771; M. Y. Lee, S. Y. Cha, W. H. Park, *Polymer*, 1999, 40, 3787; H. W. Kim, C. W. Chung, Y. H. Rhee, *Int. J. Biol. Macromol.* 2005, 35, 47; C. W. Chung, H. W. Kim, Y. B. Kim, Y. H. Rhee, *Int. J. Biol. Macromol.* 2003, 32, 17; J. Babinot, E. Renard, V. Langlois, *Macromol. Rapid Commun.* 2010, 31, 619; L. Massieu, M. L. Haces, T. Montinel, K. Hernandez-Fonseca, *Neuroscience* 2003, 120, 335] o por formar redes poliméricas hidrófilas [J. Sparks, C. Scholz, *Biomacromolecules*, 2008, 9, 2091; B. Hazer, R. W. Lenz, B. Cakmakli, M. Borcakli, H. Kocer, *Macromol. Chem. Phys.* 1999, 200, 1903; S. Domenek, V. Langlois, E. Renard, *Polym. Degrad. Stab.* 2007, 92, 1384].

Se han realizado modificaciones de scl- y mcl-PHA insaturados y de mcl-PHA saturados con grupos hidroxilo [T. D. Hirt, P. Neuenschwander, U. W. Suter, *Macromol. Chem. Phys.* 1996, 197, 1609], carboxilo [D. J. Stigers, G. N. Tew, *Biomacromolecules* 2003, 4, 193; M. Y. Lee, W. H. Park, *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 2771] y amina [M. Y. Lee, S. Y. Cha, W. H. Park, *Polymer*, 1999, 40, 3787; J. Sparks, C. Scholz, *Biomacromolecules*, 2008, 9, 2091] o polímeros hidrófilos como el poli(etilenglicol) PEG [B. Hazer, R. W. Lenz, B. Cakmakli, M. Borcakli, H. Kocer, *Macromol. Chem. Phys.* 1999, 200, 1903; H. W. Kim, C. W. Chung, Y. H. Rhee, *Int. J. Biol. Macromol.* 2005, 35, 47; C. W. Chung, H. W. Kim, Y. B. Kim, Y. H. Rhee, *Int. J. Biol. Macromol.* 2003, 32, 17; S. Domenek, V. Langlois, E.

Renard, *Polyin. Degrad. Stab.* 2007, 92, 1384; J. Babinot, E. Renard, V. Langlois, *Macromol. Rapid Commun.* 2010, 31, 619].

Además, se ha informado de la incorporación de iones de carboxilato en la superficie de poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi hexanoato) para formar una superficie más hidrófila.

5 El documento EP 0981 381 B1 desvela polímeros de polihidroxialcanoato biocompatibles y procedimientos de preparación para eliminar endotoxinas, así como el uso de los mismos en una variedad de aplicaciones biomédicas *in vivo*, incluyendo la ingeniería tisular, apósitos para heridas, administración de fármacos y en prótesis.

10 El documento US 7.553.923 B2 se refiere a biopolímeros de polihidroxialcanoato con tasas de degradación controladas, y a los usos médicos y a la aplicación de estos materiales, por ejemplo, como materiales médicos implantables y en la administración de fármacos.

El documento WO 2008071796 A1 desvela un procedimiento para la preparación de un elemento de dispositivo médico que incluye poli(óxido de etileno).

15 El documento US 2005/0070688 A1 desvela composiciones oligoméricas reticulables hidrófilas que incluyen grupos de poli(óxido de alquileno) y artículos preparados a partir de las mismas, en particular, recubrimientos o capas de gel hidrófilo para dispositivos médicos.

El documento US 3.284.421 desvela un procedimiento de reticulación de polímeros con diferentes tipos de azidoformiatos por medio de calor o irradiación.

El documento US 3.211.752 desvela agentes de reticulación de azidoformiatos y su uso en la reticulación de polímeros.

20 El documento US20090325292 desvela micelas unimoleculares o nanopartículas reticuladas de polímeros de poli(glicólido) para su uso en aplicaciones biomédicas. Los polímeros tienen una estructura principal polimérica a base de glicólido que incluye uno o más grupos funcionales tales como grupos alquínilo que proporcionan sitios reactivos con derivados de azida, incluyendo polioxi alquilenos sustituidos con azida.

25 Un inconveniente principal de los poliésteres alifáticos conocidos en aplicaciones médicas es su baja hidrofiliidad. Esto es de una importancia crucial para el comportamiento de hinchamiento en los sistemas fisiológicos. Las energías superficiales de la mayoría de los poliésteres son bastante bajas, lo que indica su carácter no hidrófilo, generando una baja humectabilidad y tasas de degradación demasiado bajas. La baja humectabilidad induce una baja biocompatibilidad y una interacción insuficiente entre el material del implante y el tejido vivo. Otro inconveniente en el uso de los poliésteres biorreabsorbibles conocidos es su capacidad de control de la cinética de reabsorción relativamente baja, que conduce a un impacto negativo en las aplicaciones médicas. Debido a la erosión en volumen de los materiales conocidos, las cinéticas de reabsorción son difíciles de controlar y pueden conducir a tasas de degradación bajas o altas desfavorables y no deseadas. Se sabe de las tasas de degradación bajas de los PHA y las poli(caprolactonas).

30 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo material polimérico para su uso médico, en el que el material tenga una mayor hidrofiliidad y una mejor humectabilidad. Es otro objeto proporcionar un material polimérico que tenga un mejor comportamiento de hinchamiento y una mejor capacidad de control de la cinética de reabsorción en sistemas fisiológicos. Es otro objeto adicional proporcionar un dispositivo médico biocompatible que comprenda el material polimérico con una hidrofiliidad mejorada.

35 Este objeto se consigue mediante un material polimérico que tiene una mayor hidrofiliidad para su uso médico, que comprende un material de poliéster biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poli(hidroxialcanoatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(caprolactonas), y copolímeros y mezclas de los mismos, en el que el material de poliéster biocompatible es reticulado con un poli(óxido de alquileno) funcionalizado que tiene al menos dos grupos funcionales seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida.

40 Sorprendentemente, se ha encontrado que la modificación de un material de poliéster biocompatible con un poli(óxido de alquileno) funcionalizado, como se define en las reivindicaciones, genera un nuevo material híbrido de poliéster/poliéter biocompatible que proporciona beneficios significativos frente a los biopolíesteres conocidos en la técnica:

- 45 - El material polimérico de acuerdo con la invención tiene una mayor hidrofiliidad y humectabilidad en comparación con los biopolíesteres no reticulados. Esto es de una importancia crucial para las aplicaciones médicas.
- 50 - Se observa un mejor comportamiento de hinchamiento en un entorno acuoso para el material polimérico de acuerdo con la invención. El hinchamiento en sistemas fisiológicos proporciona una mayor biocompatibilidad y una interacción óptima entre, por ejemplo, un implante médico fabricado con un material polimérico de acuerdo con la invención y los tejidos vivos u otros entornos fisiológicos.
- 55 - En contraste con los biopolíesteres conocidos, por ejemplo, los PHA no reticulados, el material polimérico de

acuerdo con la invención proporciona una mejor adaptación geométrica de los implantes y otros artículos conformados a su entorno en aplicaciones *in vivo*.

- Las superficies hinchadas del material polimérico de acuerdo con la invención implican mayores superficies y conducen a mayores tasas de biorreabsorción. Las tasas de biorreabsorción de los PHA convencionales son generalmente demasiado bajas.
- Debido a la estructura de la red del material híbrido, la biorreabsorción se limita a las superficies hinchadas, es decir, la biodegradación se basa en la erosión superficial. Esta importante ventaja del nuevo material proporciona una mayor capacidad de control de la cinética de reabsorción en contraste con la erosión en volumen.
- Son posibles varias rutas de biodegradación. No solo las esterases, sino también, por ejemplo, las amidasas pueden degradar el material polimérico de acuerdo con la invención.
- El nuevo material polimérico híbrido comprende dos clases de sustancias distintas unidas covalentemente entre sí, en el que la biocompatibilidad de la sustancia en cuestión bien es conocida o se puede determinar fácilmente por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante los ensayos habituales.
- El presente material polimérico también muestra un gran potencial para la inclusión de una amplia variedad de principios activos de uso farmacéutico (API), en particular, agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico. Los API se pueden incluir en el material polimérico híbrido mediante estrategias de impregnación posteriores a su síntesis en condiciones ambiente o ambientales. Por lo tanto, es posible evitar la degradación de los API sensibles a la temperatura y la formación de subproductos potencialmente tóxicos mediante la descomposición y la alteración inducidas por la temperatura. Debido a la estructura de la red del material polimérico, las características de degradación se pueden alinear para seguir la erosión superficial. Entonces, la liberación de los API es controlada estrictamente por la degradación del polímero. Debido al comportamiento de hinchamiento del material polimérico, los API no se liberarán por difusión, sino solo junto con la degradación de la red polimérica. Los biopoliésteres no reticulados o nativos siguen predominantemente la erosión en volumen, de manera que no es posible la liberación controlada anteriormente mencionada de los API.

El comportamiento de hinchamiento mejorado del material polimérico de acuerdo con la invención se demuestra en los ejemplos que figuran más adelante. Los resultados presentados en los ejemplos muestran un hinchamiento en ambientes acuosos. Los grados de hinchamiento observados son inferiores a 2 y, por consiguiente, las propiedades mecánicas siguen estando en el intervalo adecuado para aplicaciones medicinales y médicas; conjuntamente, un implante fabricado de material polimérico llena la esfera asignada. Dado el grado de hinchamiento del material polimérico superior a 0 en el agua (que sería cero para los biopoliésteres no reticulados tales como los PHA), se proporcionan una humectabilidad superior y, por lo tanto, una mayor interacción del material polimérico en los entornos fisiológicos acuosos, por ejemplo, en un sujeto mamífero.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a seres humanos o animales. En muchos aspectos, el sujeto es un ser humano.

El término "biocompatible", como se usa en el presente documento, se refiere a materiales que no inducen una respuesta inmunológica (cito)tóxica o grave, ni otras reacciones no deseadas en los tejidos *in vivo* o en sistemas fisiológicos.

El término "biorreabsorbible" se refiere a un polímero que se está degradando y siendo reabsorbido por un sistema biológico en condiciones fisiológicas, por ejemplo, por la actividad celular en un sujeto mamífero o humano.

El término "hidrófilo", como se usa en el presente documento, describe la capacidad de un material polimérico para absorber el agua de manera que se produzcan el hinchamiento y tasas de degradación favorables en sistemas fisiológicos, sin que se disuelva nada de material polimérico. Para el uso en sistemas fisiológicos, se prefieren grados de hinchamiento (GH) bajos: $GH < 2$.

Las expresiones "poliéster biocompatible" y "poli(éster) biocompatible", y los términos "biopoliéster" y "biopoli(éster)", como se usan en el presente documento, se refieren indistintamente a un polímero que contiene grupos funcionales éster en su cadena principal, en las que el término "biocompatible" tiene el significado definido anteriormente. Los biopolímeros en forma de biopoliésteres son bien conocidos en la técnica.

Los poliésteres biocompatibles como se usan en la presente invención para la reticulación con un poli(óxido de alquileo) funcionalizado como se define en las reivindicaciones se seleccionan del grupo que consiste en poli(hidroxicanoatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos) y poli(caprolactonas). En particular, la poli(caprolactona) es una poli(ϵ -caprolactona). En ciertas realizaciones, el poli(ácido láctico) PLA es un poli(ácido L-láctico) PLLA o un poli(ácido D-láctico) PDLA.

Los poli(ácidos L-lácticos) PLLA, poli(ácidos glicólicos) PGA, poli(ácidos hidroxialcanoicos) PHA y poli(ϵ -caprolactonas) PCL son útiles para aplicaciones medicinales debido a sus propiedades mecánicas, [R. Chandra y R. Rustgi, *Prog. Polym. Sci.* 1998, 23, 1273-1335], su biocompatibilidad [documento US 4968317; L. G. Griffith, *Acta Mater.* 2000, 48, 263-277] y a la facilidad de procesamiento a través de procedimientos convencionales [G. C. Eastmond: "Poly(ϵ -caprolactone) blends", *Adv. Polym. Sci.* 1999, 1 49, 59-223]. La Fig. 1 ilustra las estructuras químicas de los materiales de poliéster biocompatibles preferidos de acuerdo con la invención.

En un aspecto de la invención, el material de poliéster biocompatible es un copolímero de los biopoliésteres anteriormente mencionados. Se puede usar la copolimerización para ajustar las propiedades deseadas. Por ejemplo, el estereocopolímero poli(ácido D/L-láctico) PDLLA tiene mayor estabilidad mecánica que el PLLA puro y se degrada más rápido [J. Slager y A. J. Domb, *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 2003, 55, 549-583]. El poli(ácido L-láctico)-co-poli(ácido glicólico) se degrada casi 20 veces más rápido que el PLLA puro [F. V. Burkensroda, L. Schedl y A. Gopferich, *Biomaterials* 2002, 23, 4221-4231; M. Deng, J. Zhou, G. Chen, D. Burkley, Y. Xu, D. Jamiolkowski y T. Barbolt, *Biomaterials* 2005, 26, 4327-4336]. De igual manera, la reticulación inducida por irradiación reduce las tasas de degradación [G. J. M. de Koning, H. M. M. van Bilsen, P. J. Lemstra, W. Hazenberg, B. Witholt, H. Preusting, J. G. van der Galien, A. Schirmer y D. Jendrosseck, "Polymer" 1994, 35, 2090-2097].

La mezcla y preparación de compuestos es un enfoque prometedor para el ajuste de las propiedades originales de los polímeros con el objetivo de aumentar el rendimiento mecánico y la bioactividad/biocompatibilidad de los materiales y de alinear la cinética de degradación con la aplicación específica.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, el material de poliéster biocompatible es una mezcla de los biopoliésteres anteriormente mencionados, por ejemplo, mezclas de PHA, por ejemplo, P3HB, el P4HB, PHV y los correspondientes copoliésteres, y/o PLA, por ejemplo, PLLA/PDLA/PDLLA y los correspondientes copoliésteres y/o PGA y/o PCL.

En ciertas realizaciones, el biopoliéster es un PHA. Como ya se ha indicado anteriormente, esta clase de sustancias se puede dividir en dos grupos básicos de acuerdo con la longitud de cadena de las unidades de monómero incorporadas: los PHA con monómeros que portan de 3 a 5 átomos de carbono se denominan PHA de longitud de cadena corta (scl-PHA), mientras que los PHA con monómeros que consisten en de 6 a 14 átomos de carbono se denominan PHA de longitud de cadena media (mcl-PHA).

Mientras que los mcl-PHA tienden a ser blandos o pegajosos con bajos grados de cristalinidad, los scl-PHA son termoplásticos quebradizos y altamente cristalinos que se convierten en los candidatos preferidos para aplicaciones médicas debido a su mayor estabilidad mecánica y procesabilidad más fácil en comparación con los mcl-PHA. En una realización preferida de la invención, el material de poliéster biocompatible es un PHA de longitud de cadena corta o una mezcla de PHA de longitud de cadena corta.

En ciertas realizaciones preferidas, el material de poliéster biocompatible se selecciona del grupo que consiste en poli(3-hidroxi-butilato) (PHB), poli(3-hidroxi-butilato-co-3-valerato) (PHBV) y mezclas de los mismos. Tanto el PHB como el PHBV son bien conocidos por su biocompatibilidad y su idoneidad para aplicaciones médicas.

En un aspecto específico, la invención se refiere a una red polimérica híbrida de PHB-PEG o PHBV-PEG para combinar los beneficios de la reticulación de los conocidos biopoliésteres PHB y PHBV mediante la incorporación de PEG con el fin de obtener una red polimérica híbrida con una mayor hidrofiliadad. Estas redes poliméricas se pueden preparar mediante la reacción de un PEG bifuncional con PHB o PHBV, produciendo un material con una mayor humectabilidad y una resistencia mecánica potencialmente aumentada, así como cinéticas de reabsorción más rápidas y ajustables para cumplir los requisitos necesarios para las aplicaciones médicas. La FDA reconoce una ventaja significativa del PEG en la combinación de PEG con los scl-PHA como el PHB, volviendo a los productos de degradación finales de etilenglicol y 3-hidroxi-butilato no solo adecuados, sino que, en el caso del 3-hidroxi-butilato, incluso potencialmente beneficiosos para el organismo del mamífero.

El término "reticulación", como se usa en el presente documento, significa la formación de una red polimérica, en la que los biopoliésteres anteriormente mencionados se modifican mediante la reacción con un poli(óxido de alquileno) funcionalizado que tiene al menos dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida. Los compuestos de poli(óxido de alquileno) funcionalizado se unen covalentemente a las cadenas biopoliéster, produciendo así las redes poliméricas híbridas. La Fig. 2 ilustra esquemáticamente la reticulación de las cadenas de biopoliéster con poli(óxidos de alquileno) di-funcionalizados como agentes de reticulación.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un material polimérico con una hidrofiliadad mejorada de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de:

(a) seleccionar un material de poliéster biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poli(hidroxi-alcanoatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(caprolactonas), y copolímeros y mezclas de los mismos;

(b) disolver el material de poliéster biocompatible en un disolvente apropiado, obteniéndose una solución de material de poliéster;

(c) añadir una cantidad apropiada de un poli(óxido de alquileno) funcionalizado que tiene al menos dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida a la solución de material de poliéster; y

(d) reticular el material de poliéster biocompatible con el poli(óxido de alquileno) funcionalizado tras retirar el

disolvente y el posterior tratamiento térmico en atmósfera inerte al vacío.

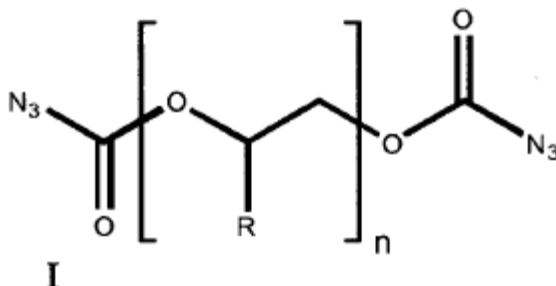
El procedimiento para preparar un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención se describe adicionalmente en los ejemplos que figuran a continuación. El disolvente usado depende de las respectivas sustancias de partida, siendo la selección de un disolvente apropiado conocida por los expertos en la materia. Por lo general, el disolvente es un disolvente orgánico tal como cloroformo.

5

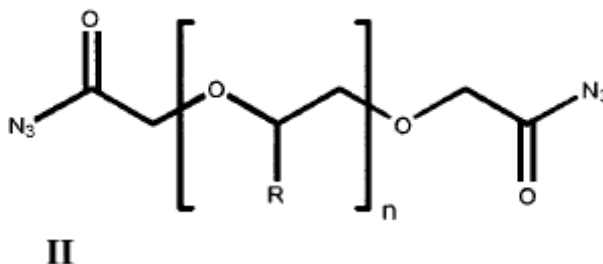
En ciertas realizaciones, el poli(óxido de alquileno) funcionalizado tiene exactamente dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida, es decir, un poli(óxido de alquileno) di-funcionalizado.

En realizaciones preferidas, el poli(óxido de alquileno) funcionalizado se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 - un compuesto de fórmula I, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileno) protegido terminalmente con bisazidoformiato:



- y un compuesto de fórmula II, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileno) protegido terminalmente con bisalcanoilazida:



15

en las que R de la fórmula I y fórmula II se selecciona de manera independiente de los grupos o combinaciones de grupos que consisten en H y alquilo C₂-C₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido con halógenos, preferentemente, -Cl, grupos alquenoilo o alquinilo, grupos alcarilo, grupos heteroalquilo, grupos heteroarilo, grupos hidroxilo, grupos tiol, disulfuros, sulfonatos, grupos éter, grupos tioléter, grupos éster, grupos de ácidos carboxílicos, grupos amino, grupos amida, grupos amoníaco con cualquier contraión no tóxico, anhídridos, azidas [incluyendo -OCON₃, -O(CH₂)_mCON₃, m = 1-10], -NH₂ y -NH₃Cl, y en las que n es un número entero de entre 2 y 15, preferentemente de entre 3 y 10.

20

Las ejemplos para el alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido son, por ejemplo, CH₂X, C₂H₄X y C₂H₃X₂, en los que X es -Cl, -OH, -OCON₃, -O(CH₂)_mCON₃, -NH₂ y -NH₃Cl como se han definido anteriormente. Además, los grupos amina y amida mencionados pueden englobar grupos amina secundaria y terciaria. Los ejemplos útiles de grupos de amoníaco con contraiones no tóxicos son -NH₃⁺ o -NRH₂⁺ (siendo R un grupo alquilo, en particular un alquilo como se ha mencionado anteriormente) en combinación con un contraión tal como HCO₃⁻, Cl⁻, acetato (CH₃COO⁻), ascorbato, citrato, glutamato, aspartato.

25

Con el fin de mejorar el grado de reticulación y la densidad, se pueden usar poli(óxidos de alquileno) que tengan más de dos funcionalidades como agentes de reticulación. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el poli(óxido de alquileno) funcionalizado tiene más de dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida.

30

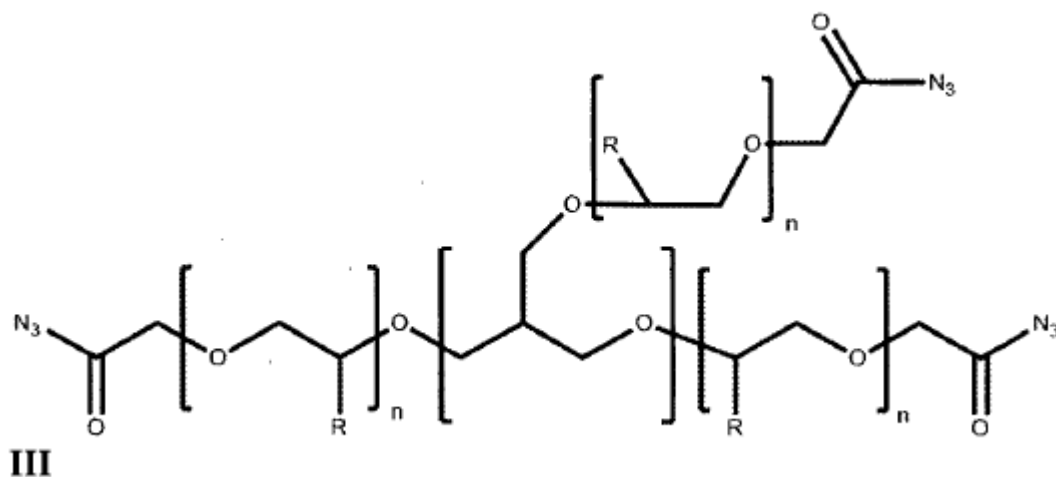
Los ejemplos preferidos de poli(óxido de alquileno) funcionalizado que tiene más de dos grupos funcionales se denominan poli(óxidos de alquileno) protegidos terminalmente con alcanoilazida o azidoformiato en forma de estrella. Estos compuestos se pueden sintetizar con de 3 a 8 funcionalidades azida y diferente longitud de cadena del resto poli(óxido de alquileno).

35

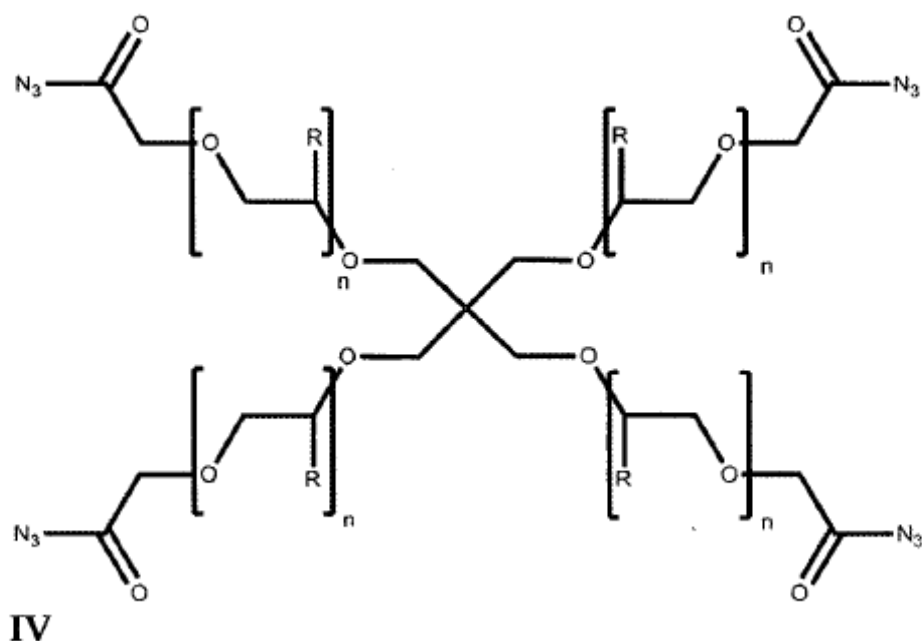
Estos compuestos se pueden adquirir, por ejemplo, en Creative PEG works o se pueden sintetizar a partir de sustancias precursoras disponibles en el mercado (NOF Corporation, Chem Pilots) siguiendo los procedimientos convencionales. Los poli(óxidos de alquileo) de múltiples brazos ramificados también se pueden sintetizar usando, por ejemplo, compuestos diepoxi [G. Lapienis y S. Penczek, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* 2004, 42, 1576-1598] y, posteriormente, funcionalizarse mediante el empleo de procedimientos convencionales. Azidoformatos: a partir de derivados de PEG ramificados terminados en -OH mediante la reacción con fosgeno y la posterior reacción del cloruro resultante con una azida alcalina. [S. Monsathaporn y F. Effenberger, *Langmuir* 2004, 20, 10375-10378]. Alcanoilazidas: a partir de derivados de PEG ramificados terminados en carboxilo mediante cloración usando cloruro de tionilo y la posterior reacción del cloruro resultante con una azida alcalina. N. Kohler, G. E. Fryxell y M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7206-7211; T. M. V. D. Pinho e Melo: "Synthesis of Azides" en "Organic Azides: Syntheses and Applications", Primera edición, S. Brese, K. Banert, Eds., J. Wiley & Sons, Nueva York 2010, p. III/85 f.].

El poli(óxido de alquileo) funcionalizado que tiene más de dos grupos funcionales se puede seleccionar del grupo que consiste en:

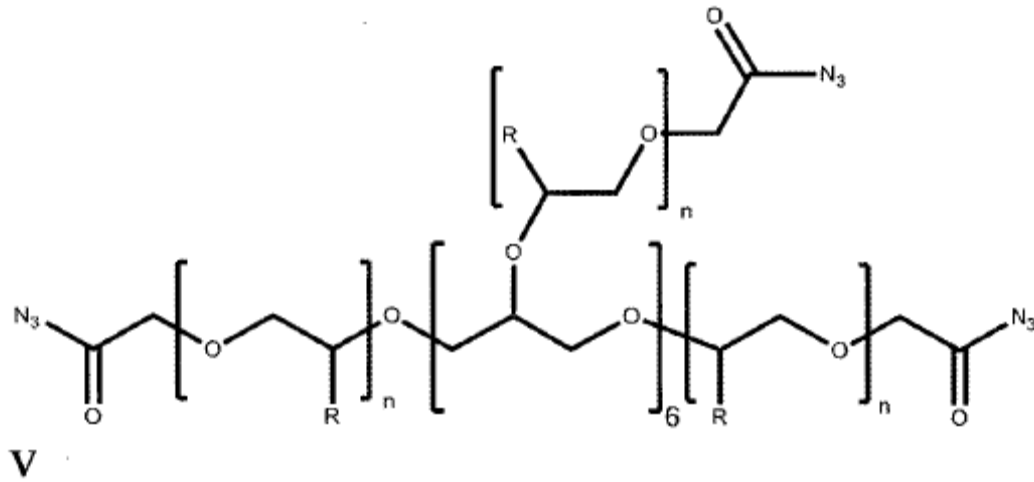
- 15 - un compuesto de fórmula III, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileo) protegido terminalmente con trisalcanoilazida en forma de estrella de 3 brazos:



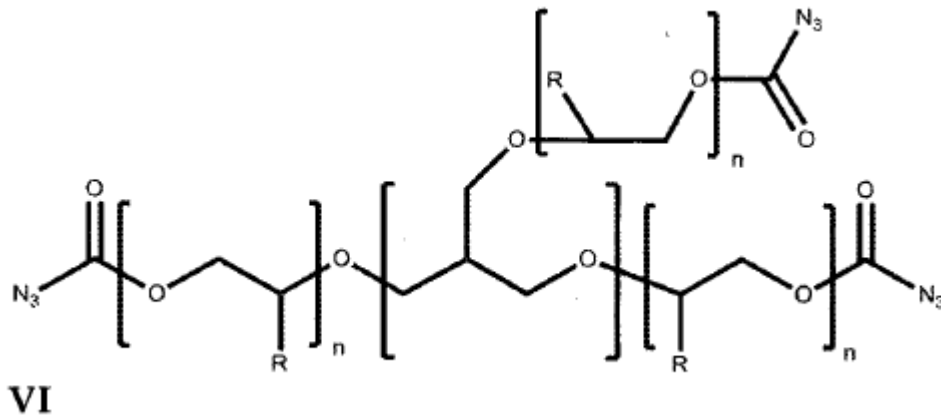
- un compuesto de fórmula IV, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileo) protegido terminalmente con tetraalcanoilazida en forma de estrella de 4 brazos:



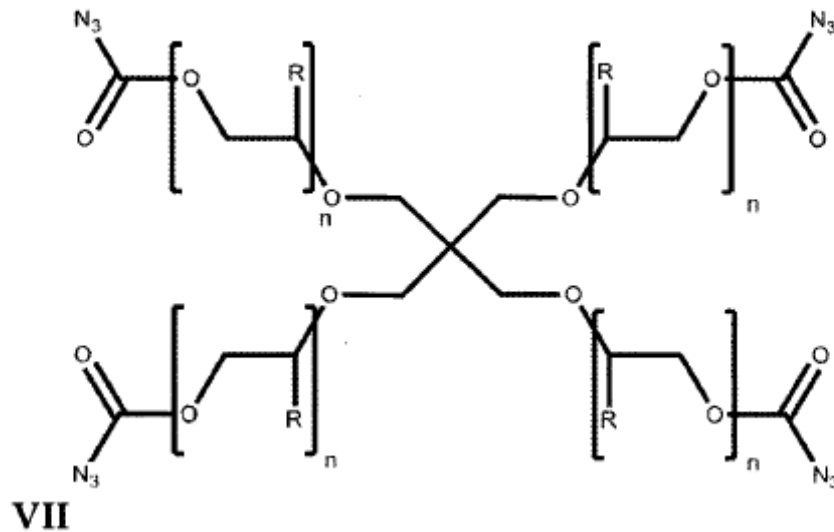
- un compuesto de fórmula **V**, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileo) protegido terminalmente con octaalcanoilazida en forma de estrella de 8 brazos:



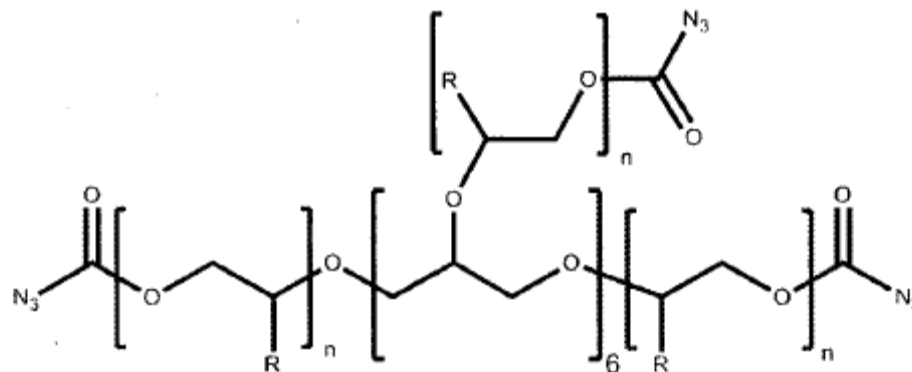
- 5
- un compuesto de fórmula **VI**, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileo) protegido terminalmente con trisazidoformiato en forma de estrella de 3 brazos:



- un compuesto de fórmula **VII**, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileo) protegido terminalmente con tetraazidoformiato en forma de estrella de 4 brazos:



- un compuesto de fórmula **VIII**, denominado en el presente documento poli(óxido de alquileno) protegido terminalmente con octaazidoformiato en forma de estrella de 8 brazos:

**VIII**

- 5 en las que R de las fórmulas **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** y **VIII** se selecciona de manera independiente de los grupos o combinaciones de grupos que consisten en H y alquilo C₂-C₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido con halógenos, preferentemente, -Cl, grupos alquenoilo o alquinilo, grupos alcarilo, grupos heteroalquilo, grupos heteroarilo, grupos hidroxilo, grupos tiol, disulfuros, sulfonatos, grupos éter, grupos tioléter, grupos éster, grupos de ácidos carboxílicos, grupos amino, grupos amida, grupos amoniaco con cualquier contraión no tóxico, anhídridos, azidas [incluyendo -OCON₃, -O(CH₂)_mCON₃, m = 1-10], -NH₂ y -NH₃Cl, y en los que n es un número entero de entre 2 y 15, preferentemente de entre 3 y 10. Se aplican las mismas deliberaciones anteriormente citadas.

- 10 En ciertas realizaciones preferidas, R de las fórmulas **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** y **VIII** representa hidrógeno o -CH₃, y preferentemente hidrógeno. En otras palabras, se prefieren los agentes de reticulación a base de poli(etilenglicol) (PEG) y poli(óxido de propileno) (PPO), siendo particularmente preferidos los agentes de reticulación a base de PEG.

- 15 El material polimérico de acuerdo con la invención es útil en una gran variedad de aplicaciones médicas debido a su mayor hidrofiliidad, su mejor comportamiento de hinchamiento y las ventajas conjuntas tratadas en detalle anteriormente. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada es, por lo tanto, particularmente útil en la preparación de un dispositivo médico biocompatible.

- 20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un dispositivo médico biocompatible que comprende un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención. La invención es útil para la fabricación de una gran variedad de dispositivos médicos, incluyendo implantes médicos, implantes biorreabsorbibles, dispositivos de ingeniería de tejidos y dispositivos de liberación controlada.

- 25 En ciertas realizaciones, el dispositivo médico biocompatible está en forma de un implante médico. Normalmente, el implante médico de acuerdo con la invención es un implante médico biorreabsorbible que, tras un cierto período de tiempo, es degradado por los mecanismos naturales que se producen en el organismo. Los tiempos de permanencia en los órganos de los mamíferos se limitan a una duración máxima de 5 años; el material polimérico híbrido descrito en la presente invención permite tiempos de degradación a medida: dependiendo de sus composiciones, la degradación de un poliéster dado, que puede estar en el intervalo de 0,5 a 5 años, se puede acelerar por 2 a 10 dado el grado de modificación química con los poli(óxidos de alquileno).

- 30 En ciertas realizaciones, el implante médico está en forma de un implante ortopédico, en particular, un implante óseo o un reemplazo óseo. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada es particularmente útil como implante para la fijación de fracturas óseas y para el relleno de defectos óseos, por ejemplo, rellenos óseos adhesivos y estructurales. En este contexto, las aplicaciones ortopédicas para los huesos de las extremidades son de interés principal para los materiales poliméricos de acuerdo con la invención. Otras posibles aplicaciones son en el campo de las prótesis articulares tales como una rodilla artificial. Por otra parte, también son posibles las aplicaciones oftalmológicas en el contexto de las lentes de contacto y los implantes para el ojo.

- 35 Además, el material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención también es útil para la fabricación de un implante para la regeneración, reparación y restauración tisular, y para mejorar la función del tejido en general, siendo los implantes subcutáneos particularmente preferidos. En ciertas realizaciones, el implante médico que comprende un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención está, por lo tanto, en una forma seleccionada del grupo que consiste en dispositivos osteosintéticos, andamios de ingeniería de tejidos, dispositivos de regeneración tisular, reemplazo tisular y endoprótesis vasculares.

El material polimérico de acuerdo con la invención es útil para incluir una amplia variedad de principios activos de uso farmacéutico (API), en particular, agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico.

Los API se pueden incluir en el material polimérico híbrido mediante la impregnación posterior a la síntesis en condiciones ambientales. Por lo tanto, se puede evitar la degradación de los API sensibles a la temperatura y la formación de subproductos potencialmente tóxicos por la descomposición y la alteración inducidas por la temperatura. Así pues, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la inclusión de un agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico en un material polimérico, que comprende las etapas de:

- (a) seleccionar un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención;
- (b) hinchar el material polimérico en una solución que comprende el agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico; y
- (c) secar el material polimérico.

Como alternativa, los API también se pueden incluir durante la preparación de la red polimérica híbrida mediante la adición del API a la mezcla de reacción antes de la reticulación mediante tratamiento térmico. A continuación, se incorpora el API en la matriz de la red polimérica; siendo la liberación controlada solo por la degradación del material polimérico.

Debido a la estructura de la red del material polimérico, las características de degradación se pueden alinear para seguir la erosión superficial. Entonces, la liberación de los API está estrictamente controlada por la degradación del polímero. Debido al comportamiento de hinchamiento del material polimérico, los API no se liberan por difusión, sino solo junto a la degradación de la red polimérica. Por consiguiente, en un aspecto, el material polimérico con un hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la invención también es útil en aplicaciones relativas a la liberación controlada y al depósito de fármaco/administración de fármaco.

En un aspecto de la inclusión de los API, el dispositivo médico como se ha descrito anteriormente está en forma de un depósito biorreabsorbible que comprende agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico. En otro aspecto de la inclusión de los API, los implantes médicos descritos anteriormente pueden comprender agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico.

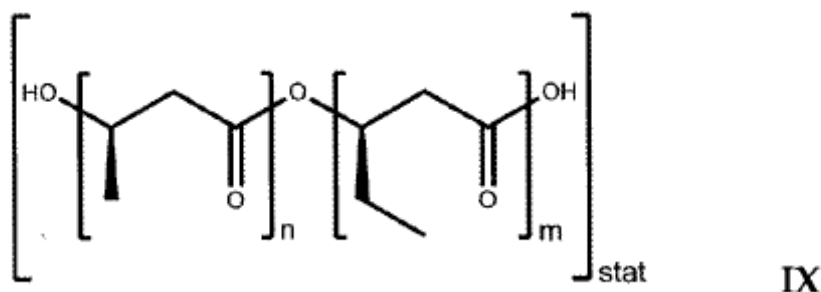
Los ejemplos de agentes terapéuticos y profilácticos adecuados incluyen, pero sin limitación, sustancias químicas, biomoléculas tales como proteínas, péptidos, lípidos, ácidos nucleicos, enzimas, etc. Se pueden incluir antibióticos con el fin de suprimir las afecciones inflamatorias. Se pueden incluir integrinas cerca de la superficie de un implante con el fin de potenciar la adhesión celular. Otros agentes terapéuticos incluyen nutrientes y factores de crecimiento para ayudar en el crecimiento y la reparación tisular.

Otros ejemplos útiles de agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico adecuados para inclusión en el material polimérico de acuerdo con la invención se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0 981 381 B1 y US 2010/0010621 A1.

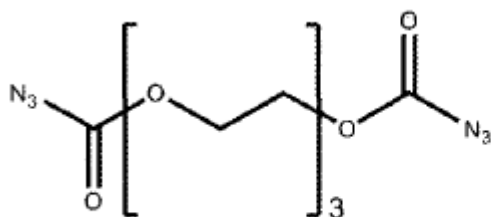
La presente invención se demuestra e ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero sin limitarse a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación de redes poliméricas híbridas mediante la reticulación del biopolíéster poli(3-hidroxitirato-co-3-valerato) (PHBV) con tri(etilenglicol)-di-(azidoformiato) (DAF) como agente de reticulación formador de redes

PHBV se muestra en la fórmula IX:



40 DAF se muestra en la fórmula X:



X

Se prepararon soluciones de poli(3-hidroxitbutirato-co-3-valerato) **PHBV** de calidad comercial con un contenido de valerato del 18,25 % en cloroformo bajo calentamiento asistido por microondas hasta 100 °C durante 10 min. A temperatura ambiente, se añadieron a las soluciones diferentes cantidades de **DAF** como agente de reticulación que variaban del 0 al 50 % en peso con respecto a la masa de polímero. El PHBV se adquirió en PHB Industrial S/A. También es posible sintetizar el PHBV principalmente durante polimerizaciones de apertura de anillo de β-lactonas en presencia de catalizadores o iniciadores [A. Le Borgne y N. Spassky, "Polymer" 1989, 30, 2312-2319; Y. Hori, Y. Takahashi, A. Yamaguchi, T. Nishishita, "Macromolecules", 1993, 26, 4388-4390]. El DAF se sintetizó mediante la reacción de bis(cloroformiato) de tri(etilenglicol) (adquirido en Aldrich) con azida de sodio. Tras mezclar bien, se transfirieron las soluciones a moldes hemisféricos de 12 mm de diámetro de un bloque sólido de acero inoxidable. El llenado se realizó en dos etapas hasta llenar todo el volumen preestablecido por los moldes. El disolvente restante se evaporó al vacío a una temperatura de 40 °C durante una noche.

Se trataron térmicamente los moldes hemisféricos de polímero/agente de reticulación secos durante una hora a una temperatura de 180 °C. Para la cuantificación de la capacidad de reticulación del sistema, se llevó a cabo un análisis de sol-gel en soluciones de diclorometano caliente en recipientes cerrados a 100 °C durante 10 min bajo calentamiento asistido por microondas. Tras calentar, las muestras al 0 % se disolvieron completamente, mientras que ya al 10 % en peso de **DAF**, se detectaron grados significativos de reticulación. Además, se realizaron ensayos de hinchamiento en agua y diclorometano. Las redes poliméricas reticuladas mostraron un hinchamiento significativo en el diclorometano e hinchamiento en el agua, lo que indica un aumento de hidrofiliidad y humectabilidad del polímero híbrido obtenido. Las características de las muestras de PHB-co-HV se resumen en la Tabla 1.

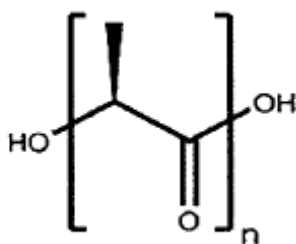
Tabla 1. Características del PHB-co-HV reticulado con DAF

Nº de muestra	Cantidad de DAF /%	Fracción de gel/%	Grado de hinchamiento en H ₂ O	Grado de hinchamiento en CH ₂ Cl ₂
1	0	0	0	n.d.*
2	10	8	0,6	n.d.*
3	20	58	0,1	9,0
4	30	68	0,7	9,1
5	40	69	0,6	11,9
6	50	85	0,5	14,4

*soluble

Ejemplo 2: Preparación de redes poliméricas híbridas mediante la reticulación del biopolímero poli(ácido L-láctico) (**PLLA**) con tri(etilenglicol)-di-(azidoformiato) (**DAF**) como agente de reticulación formador de redes

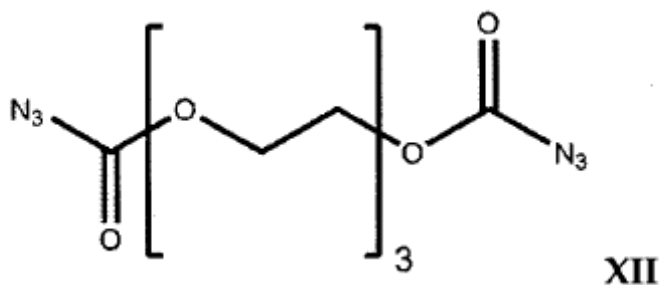
El **PLLA** se muestra en la fórmula **XI**:



XI

25

El **DAF** se muestra en la fórmula **XII**:



Se prepararon soluciones de poli(ácido L-láctico) **PLLA** en cloroformo bajo calentamiento asistido por microondas hasta 100 °C durante 10 min. A temperatura ambiente, se añadieron a las soluciones diferentes cantidades de **DAF** como agente de reticulación que variaban del 0 al 50 % en peso con respecto a la masa de polímero. El PLLA se adquirió en Aldrich. También es posible sintetizar el PLLA a partir de diéster cíclico del monómero [D. K. Gilding, A. M. Reed, "Polymer" 1979, 20, 1459-1464]. El DAF se sintetizó mediante la reacción de bis(cloroformiato) de tri(etilenglicol) (adquirido en Aldrich) con azida de sodio. Tras mezclar bien, se transfirieron las soluciones a moldes hemisféricos de 12 mm de diámetro de un bloque sólido de acero inoxidable. El llenado se realizó en dos etapas hasta llenar todo el volumen preestablecido por los moldes. El disolvente restante se evaporó al vacío a una temperatura de 40 °C durante una noche.

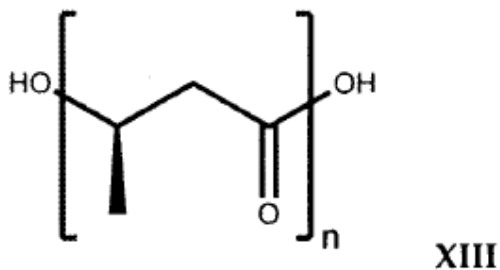
Se trataron térmicamente los moldes hemisféricos de polímero/agente de reticulación secos durante una hora a una temperatura de 180 °C. Para la cuantificación de la capacidad de reticulación del sistema, se llevó a cabo un análisis de sol-gel en soluciones de diclorometano caliente en recipientes cerrados a 100 °C durante 10 min bajo calentamiento asistido por microondas. Tras calentar, las muestras al 0 % se disolvieron completamente, mientras que ya al 10 % en peso de **DAF**, se detectaron grados significativos de reticulación. Además, se realizaron ensayos de hinchamiento en agua y diclorometano. Las redes poliméricas reticuladas mostraron un hinchamiento significativo en el diclorometano e hinchamiento en el agua, lo que indica un aumento de hidrofiliidad y humectabilidad del nuevo polímero híbrido obtenido. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características del PLLA reticulado con DAF

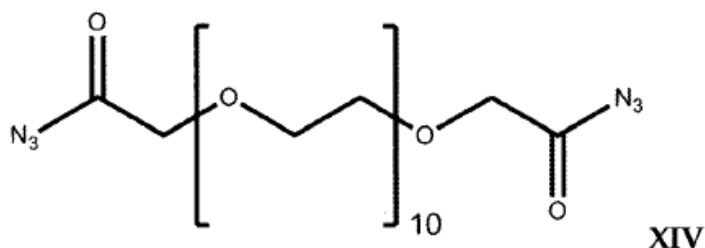
Nº de muestra	Cantidad de DAF /%	Fracción de gel/%	Grado de hinchamiento en H ₂ O	Grado de hinchamiento en CH ₂ Cl ₂
1	0	0	0	*n.d.
2	10	7	0	*n.d.
3	20	55	0,1	>3,3
4	30	59	0,19	>3,6
5	40	65	0,24	>3,7
6	50	71	0,58	>5,5
*soluble				

Ejemplo 3: Preparación de redes poliméricas híbridas mediante la reticulación del biopolíester poli(hidroxi-butarato) (**PHB**) con metanoilbisazida de PEG-600 (**MBA de PEG-600**) como agente de reticulación formador de redes

El **PHB** se muestra en la fórmula **XIII**:



El **MBA de PEG-600** se muestra en la fórmula **XIV**:



Se prepararon soluciones de poli(hidroxi-butirato) en cloroformo bajo calentamiento asistido por microondas hasta 100 °C durante 10 min. A temperatura ambiente, se añadieron a las soluciones diferentes cantidades de **MBA de PEG-600** como agente de reticulación que variaban del 0 al 50 % en peso con respecto a la masa de polímero. El PHB se adquirió en PHB Industrial S/A. También es posible sintetizar el PHB principalmente durante polimerizaciones de apertura de anillo de β-lactonas en presencia de catalizadores o iniciadores [A. Le Borgne y N. Spassky, "Polymer" 1989, 30, 2312-2319; Y. Hori, Y. Takahashi, A. Yamaguchi, T. Nishishita, "Macromolecules", 1993, 26, 4388-4390]. El MBA de PEG-600 se sintetizó en una síntesis de dos etapas a partir del PEG-600 con terminación carboxilato. El carboxilato de PEG-600 se adquirió en Aldrich y se sometió a cloración usando SOCl₂. El cloruro resultante se hizo reaccionar con azida de sodio, produciendo MBA de PEG-600. Tras mezclar bien, se transfirieron las soluciones a moldes hemisféricos de 12 mm de diámetro de un bloque sólido de acero inoxidable. El llenado se realizó en dos etapas hasta llenar todo el volumen preestablecido por los moldes. El disolvente restante se evaporó al vacío a una temperatura de 40 °C durante una noche.

Se trataron térmicamente los moldes hemisféricos de polímero/agente de reticulación secos durante una hora a una temperatura de 180 °C. Para la cuantificación de la capacidad de reticulación del sistema, se llevó a cabo un análisis de sol-gel en soluciones de diclorometano caliente en recipientes cerrados a 100 °C durante 10 min bajo calentamiento asistido por microondas. Tras calentar, las muestras al 0 % se disolvieron completamente, mientras que ya al 25 % en peso de **BA de PEG-600**, se detectaron grados significativos de reticulación. Además, se realizaron ensayos de hinchamiento en agua y diclorometano. Las redes poliméricas reticuladas mostraron un hinchamiento significativo en el diclorometano e hinchamiento en el agua (aprox. de 0,5 con 50 % en peso de **BA de PEG-600**), lo que indica un aumento de hidrofiliidad y humectabilidad del nuevo polímero híbrido obtenido. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características del PHB reticulado con MBA de PEG-600

Nº de muestra	Cantidad de DAF /%	Fracción de gel/%	Grado de hinchamiento en H ₂ O
1	0	0	0
2	10	5	0,5
3	25	45	0,4
4	50	40	0,6

Ejemplo 4: Determinación de los grados de hinchamiento

Se secaron las muestras reticuladas, así como un patrón de polímero nativo, se pesaron (denominándose el peso m_{seca}), y se dejó que se hincharan hasta los grados de hinchamiento máximos. Se eliminó el disolvente adsorbido de la superficie y se volvieron a pesar las muestras (denominándose el peso $m_{hinchada}$). El grado de hinchamiento (GH) se calculó de acuerdo con la fórmula $GH = 100 \% \times (m_{hinchada} - m_{seca}) / m_{seca}$.

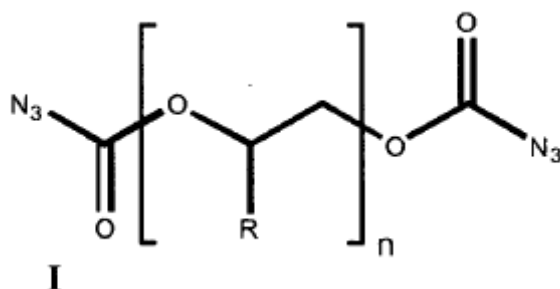
Ejemplo 5: Inclusión post-sintética de compuestos (orgánicos) en las redes poliméricas híbridas de acuerdo con la invención

Se seleccionó la eosina Y como compuesto modelo. Se hinchó una red seca de PLA reticulado con PEG (con un contenido del 10 % en peso de **DAF** como agente de reticulación - véase el Ejemplo 2 anterior) en una solución de eosina Y/diclorometano/etanol. El tinte se difundió en la red polimérica durante 36 h. Posteriormente, se secó la muestra hinchada al vacío y se lavó con agua con el fin de eliminar el tinte adsorbido por la superficie. Debido al menor hinchamiento en el agua, no se liberó eosina Y ocluida de las redes poliméricas no degradadas. La Fig. 3 muestra una imagen de una red polimérica híbrida en agua que incluye tinte de eosina Y. Estos resultados indican que la presente red polimérica se puede usar como sistema de liberación para API, por ejemplo, antibióticos, proporcionando varios beneficios que se deben a la naturaleza del polímero híbrido.

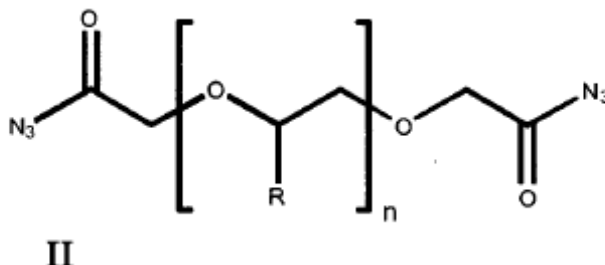
REIVINDICACIONES

1. Un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada para uso médico, que comprende un material de poliéster biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poli(hidroxiclcanoatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(caprolactonas), y copolímeros y mezclas de los mismos, en el que el material de poliéster biocompatible está reticulado con un poli(óxido de alquileo) funcionalizado que tiene al menos dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida.
2. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el poli(óxido de alquileo) funcionalizado tiene dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida.
3. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el poli(óxido de alquileo) funcionalizado es seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de fórmula (I)

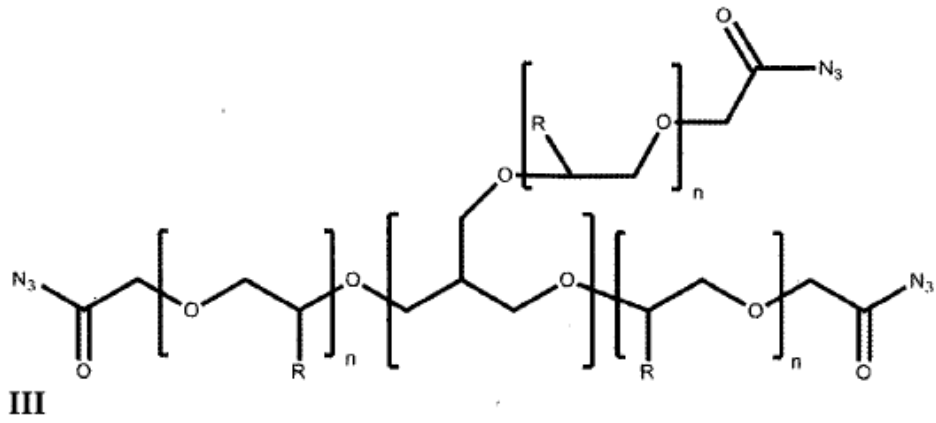


y un compuesto de fórmula (II)

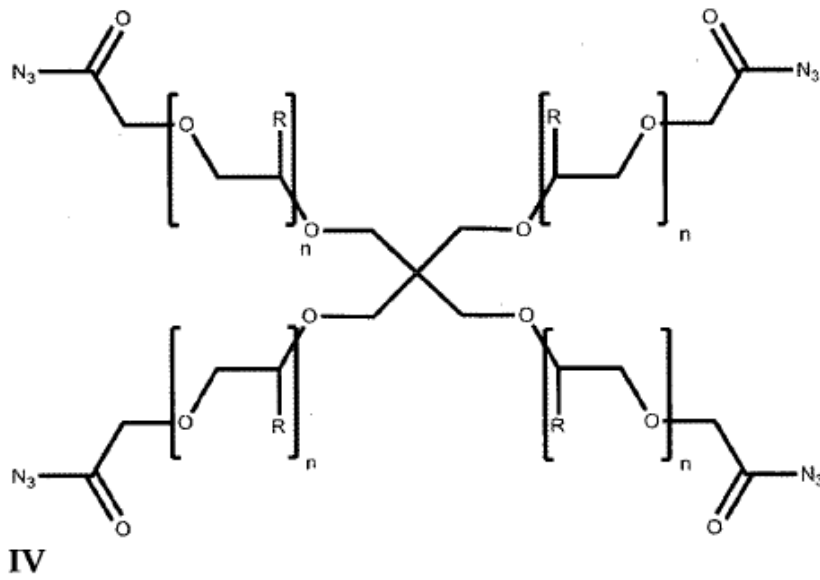


- en las que R de la fórmula (I) y fórmula (II) es seleccionado de manera independiente de los grupos o combinaciones de grupos que consisten en H y alquilo C₂-C₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido con halógenos, preferentemente, -Cl, grupos alqueno o alquino, grupos alcarilo, grupos heteroalquilo, grupos heteroarilo, grupos hidroxilo, grupos tiol, disulfuros, sulfonatos, grupos éter, grupos tioléter, grupos éster, grupos de ácidos carboxílicos, grupos amino, grupos amida, grupos amoniaco con cualquier contraión no tóxico, anhídridos, azidas, incluyendo -OCON₃, -O(CH₂)_mCON₃, m = 1-10, -NH₂ y -NH₃Cl, y en las que n es un número entero de entre 2 y 15, preferentemente de entre 3 y 10.

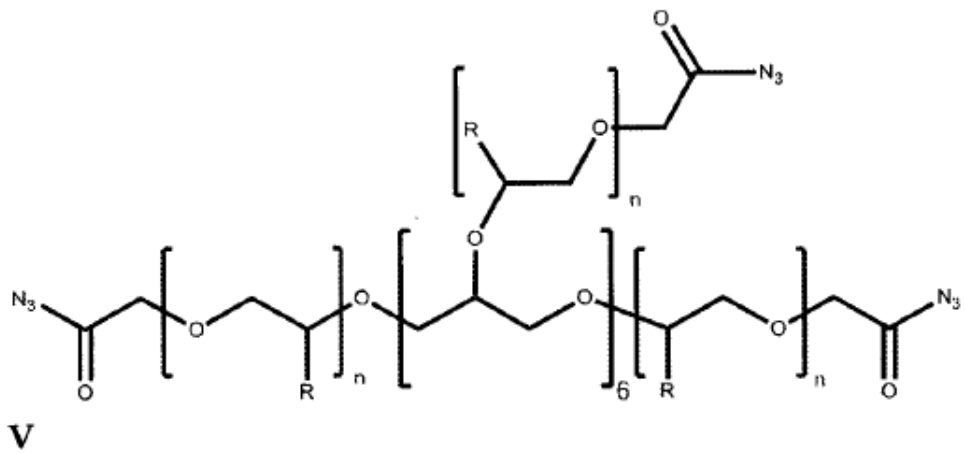
4. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el poli(óxido de alquileo) funcionalizado tiene más de dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoilazida.
5. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el poli(óxido de alquileo) funcionalizado es seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (III),



un compuesto de fórmula (IV),

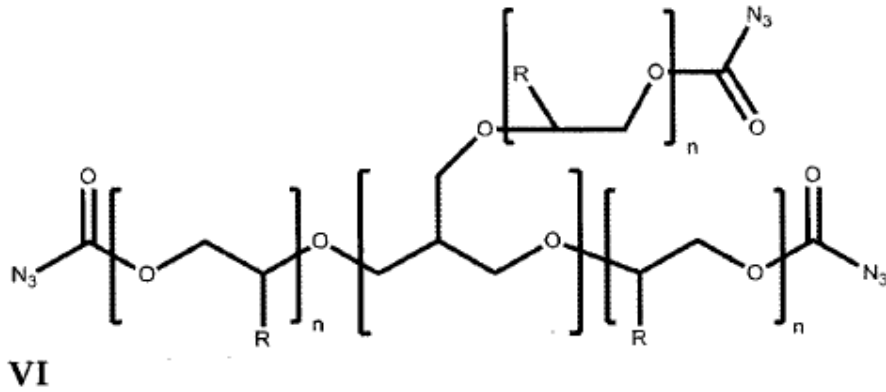


un compuesto de fórmula (V),

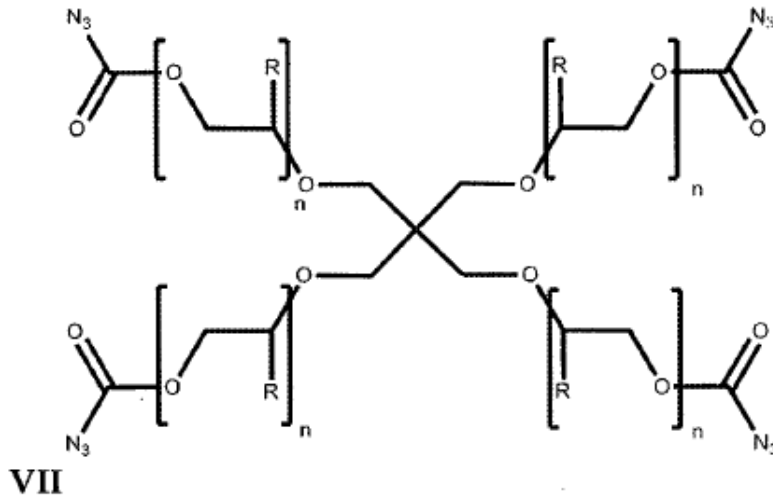


5

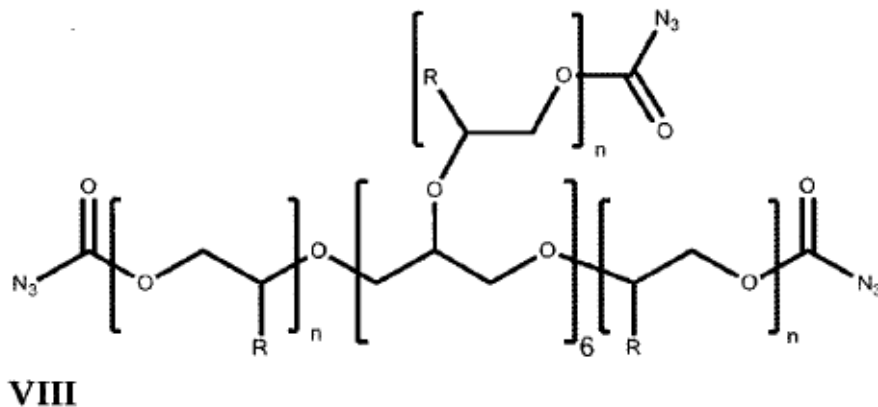
un compuesto de fórmula (VI),



un compuesto de fórmula (VII)



y un compuesto de fórmula (VIII)



5

10

en las que R es seleccionado de manera independiente de los grupos o combinaciones de grupos que consisten en H y alquilo C₂-C₁₅ lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido con halógenos, preferentemente, -Cl, grupos alqueno o alquino, grupos alcarilo, grupos heteroalquilo, grupos heteroarilo, grupos hidroxilo, grupos tiol, disulfuros, sulfonatos, grupos éter, grupos tioléter, grupos éster, grupos de ácidos carboxílicos, grupos amino, grupos amida, grupos amoníaco con cualquier contracción no tóxico, anhídridos, azidas, incluyendo -OCON₃, -O(CH₂)_mCON₃, m = 1-10, -NH₂ y -NH₃Cl, y en las que n es un número entero de entre 2 y 15, preferentemente de entre 3 y 10.

6. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 3 o 5, en el que R representa hidrógeno o -CH₃, y preferentemente hidrógeno.
- 5 7. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material de poliéster biocompatible es un poli(hidroxicanoato) de longitud de cadena corta o una mezcla de poli(hidroxicanoatos) de longitud de cadena corta.
8. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el material de poliéster biocompatible es seleccionado del grupo que consiste en poli(3-hidroxiбутирато), poli(3-hidroxiбутирато-co-3-valerato) y mezclas de los mismos.
- 10 9. El material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la preparación de un dispositivo médico biocompatible.
10. Un dispositivo médico biocompatible que comprende un material polimérico con hidrofiliidad mejorada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. El dispositivo médico biocompatible de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dispositivo está en forma de un implante médico.
- 15 12. El dispositivo médico biocompatible de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el implante médico está en forma de un implante ortopédico, en particular, un implante óseo o un reemplazo óseo.
13. El dispositivo médico biocompatible de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el implante médico está en una forma seleccionada del grupo que consiste en dispositivos osteosintéticos, andamios de ingeniería de tejidos, dispositivos de regeneración tisular, reemplazo tisular y endoprótesis vasculares.
- 20 14. El dispositivo médico biocompatible de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico.
15. El dispositivo médico biocompatible de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dispositivo está en forma de un depósito biorreabsorbible que comprende agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico.
- 25 16. Un procedimiento para preparar un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de:
- (a) seleccionar un material de poliéster biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poli(hidroxicanoatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), poli(caprolactonas), y copolímeros y mezclas de los mismos;
- 30 (b) disolver el material de poliéster biocompatible en un disolvente apropiado, para obtener una solución de material de poliéster;
- (c) añadir una cantidad apropiada de un poli(óxido de alquileo) funcionalizado que tiene al menos dos grupos funcionales seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en azidoformiato y alcanoiáida a la solución de material de poliéster; y
- 35 (d) reticular el material de poliéster biocompatible con el poli(óxido de alquileo) funcionalizado tras retirar el disolvente y el posterior tratamiento térmico en atmósfera inerte al vacío.
17. Un procedimiento para la inclusión de un agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico en un material polimérico que comprende las etapas de:
- (a) seleccionar un material polimérico con una hidrofiliidad mejorada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
- 40 (b) hinchar el material polimérico en una solución que comprende el agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico; y
- (c) secar el material polimérico.

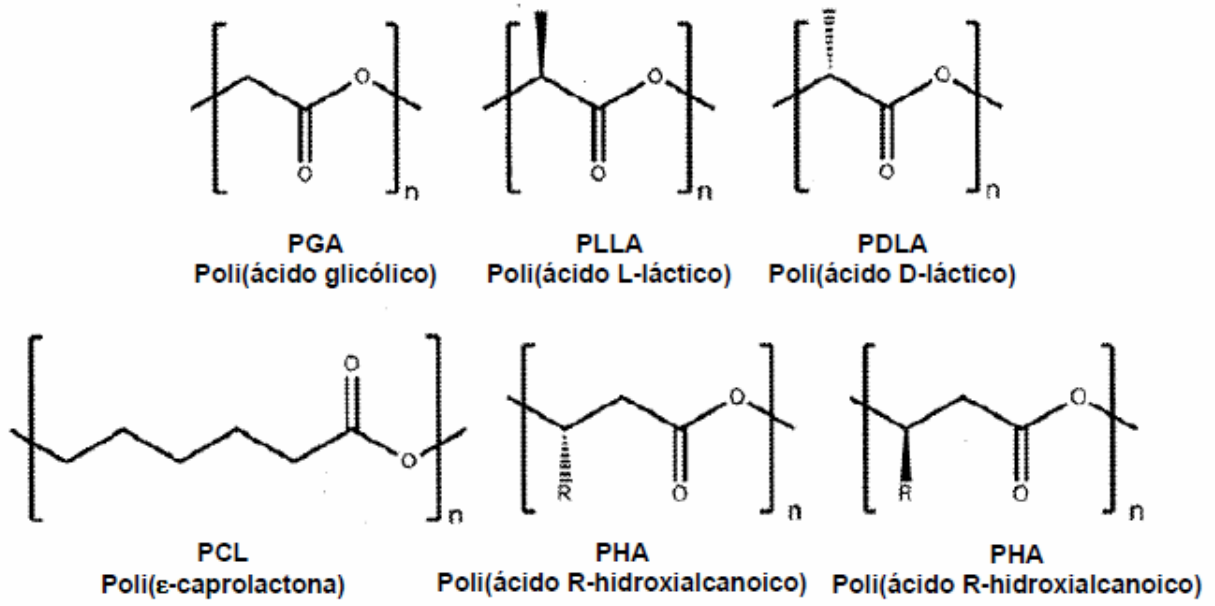


FIG. 1

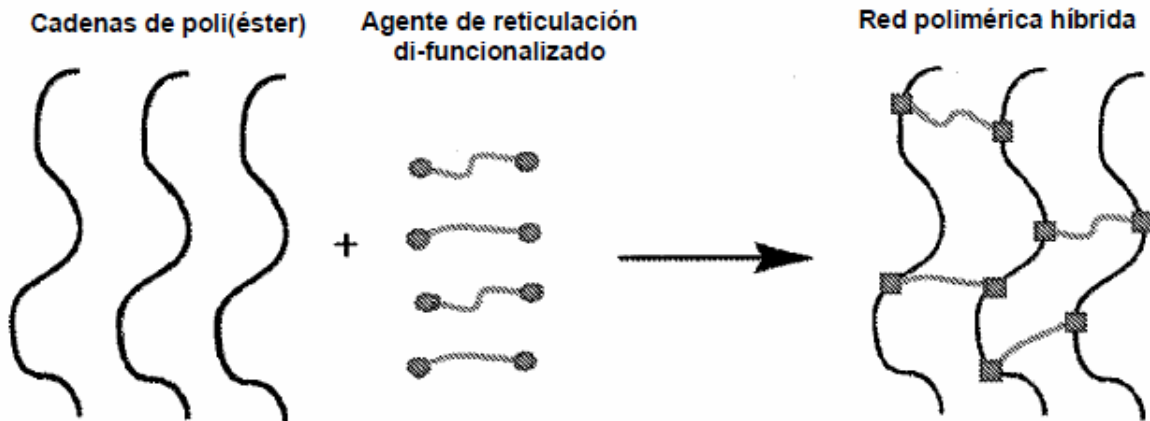


FIG. 2

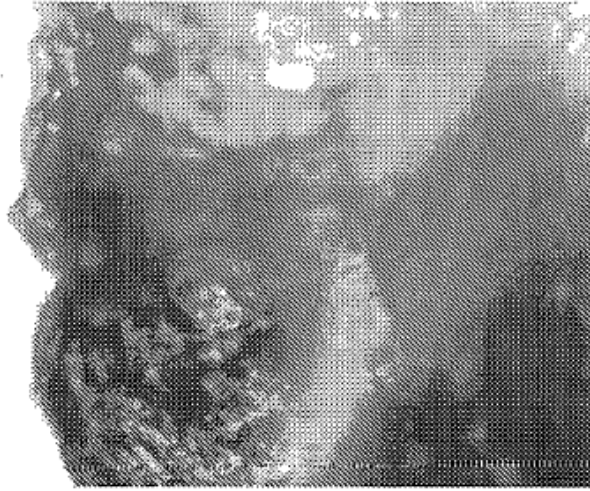


FIG. 3