

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 666**

21 Número de solicitud: 201330302

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/85 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

04.03.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.10.2014

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070156

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (100.0%)
Barrio Sarriena s/n
48940 Leioa (Bizkaia) ES**

72 Inventor/es:

**FERNANDEZ HERNANDEZ, Jorge;
LARRAÑAGA ESPARTERO, Aitor y
SARASUA OIZ, José Ramón**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **NUEVOS TERPOLÍMEROS ALEATORIOS A BASE DE D-LACTIDA, L-LACTIDA y E-CAPROLACTONA**

57 Resumen:

Nuevos terpolímeros aleatorios a base de D-lactida, L-lactida y ϵ -caprolactona.

La presente invención se refiere a terpolímeros aleatorios a base de D-lactida, L-lactida y ϵ -caprolactona con escasa o nula capacidad de cristalización durante la degradación hidrolítica.

ES 2 504 666 A1

DESCRIPCIÓN

NUEVOS TERPOLÍMEROS ALEATORIOS A BASE DE D-LACTIDA, L-LACTIDA y ϵ -CAPROLACTONA

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la síntesis química de biopolímeros termoplásticos, bioabsorbibles y biocompatibles para su aplicación preferiblemente en el campo de la
10 medicina y más especialmente a terpolímeros aleatorios a base de D-lactida, L-lactida y ϵ -caprolactona con escasa o nula capacidad de cristalización durante la degradación hidrolítica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Durante las últimas décadas la síntesis de polímeros biodegradables se ha visto estimulada por la necesidad de nuevos materiales para aplicaciones en el campo médico. Estos biomateriales se diseñan para degradarse de una manera controlada en un periodo predeterminado de tiempo, descomponiéndose en pequeñas moléculas no tóxicas que
20 pueden ser reabsorbidas o excretadas por el organismo humano, y, por lo tanto, no han de ser retirados clínicamente una vez finalizada su función pero sí que han de mantener sus prestaciones (propiedades mecánicas y biocompatibilidad) durante el tiempo en el cual son usados.

25 Los homopolímeros absorbibles más estudiados, como la poliglicolida (PGA) o las polilactidas (PLAs), tienen un comportamiento mecánico similar, caracterizado por un alto módulo de Young y valores bajos de elongación a rotura, y presentan tiempos de degradación inapropiados para numerosas aplicaciones clínicas que precisan de materiales biodegradables resistentes de gran flexibilidad que se degraden en un determinado plazo de
30 tiempo. Entre las aplicaciones en el campo médico de estos elastómeros termoplásticos requeridos se incluyen la terapia celular para la reconstrucción de tejidos blandos y el empleo en el ámbito quirúrgico como implantes, stents o catéteres.

Las mezclas o la síntesis química permiten obtener nuevos materiales biodegradables de
35 propiedades mejoradas. Mediante la polimerización con otros monómeros que den lugar a

homopolímeros de baja temperatura de transición vítrea, que sean más resistentes térmicamente o que tengan un mayor carácter hidrófilo, se pueden desarrollar nuevos materiales que mejoran la flexibilidad, la resistencia mecánica y térmica y la velocidad de degradación respecto a los correspondientes homopolímeros. Los copolímeros y terpolímeros de base lactida, glicolida, ϵ -caprolactona, etilenglicol, trimetilen carbonato o p-dioxanona están recibiendo una mayor atención y ofrecen un amplio rango de propiedades dependiendo de su composición.

La capacidad de cristalización de los copolímeros y terpolímeros más comúnmente utilizados aún es elevada y debido a ajustes inadecuados en la composición y a la subestimación de su distribución de secuencias son materiales proclives a cambios estructurales durante el almacenamiento o la degradación hidrolítica. En su almacenamiento, algunos de estos biomateriales sufren un proceso de envejecimiento que conlleva reordenamientos supramoleculares hasta alcanzar el equilibrio termodinámico que pueden llegar a afectar al comportamiento mecánico del material al aumentar su rigidez y/o disminuir su alargamiento a la rotura (Fernández J, Etxeberria A, Sarasua JR. Synthesis, structure and properties of poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) statistical copolymers. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2012;9:100-112; [20] Tsuji H, Mizuno A, Ikada Y. Enhanced Crystallization of Poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) During Storage at Room Temperature. Journal of Applied Polymer Science 2000;76:947-953)

Por otra parte, la mayoría de elastómeros biodegradables disponibles que se degradan preservando su carácter amorfo, presentan temperaturas de transición muy bajas (menores de 15-20°C) dando lugar a materiales con módulos elásticos muy bajos (< 5 MPa). Esto los convierte en materiales difíciles de manipular a temperatura ambiente que exhiben un soporte mecánico insuficiente a 37°C (temperatura del cuerpo humano).

En la degradación hidrolítica a 37°C estos cambios en la morfología del polímero son más relevantes y se ven acelerados debido al efecto plastificante de las moléculas de agua que favorece la movilidad de las cadenas poliméricas (Saha SK, Tsuji H. Effects of rapid crystallization on hydrolytic degradation and mechanical properties of poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone. Reactive & Functional Polymers 2006;66:1362-1372; Saha SK, Tsuji H. Enhanced crystallization of poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) in the presence of water. Journal of Applied Polymer Science 2009;112:715-720). La degradación se produce preferentemente en las regiones amorfas del material, siendo las regiones cristalinas más

- resistentes (Albertsson AC, Eklund M. Influence of molecular structure on the degradation mechanism of degradable polymers: In vitro degradation of poly(trimethylene carbonate), poly(trimethylene carbonate-co-caprolactone) and poly(adipic anhydride). *Journal of Applied Polymer Science* 1995;57:87-103). Por lo tanto, una alta cristalización inhibe la degradación homogénea del material y contribuye al deterioro de sus propiedades favoreciendo la rotura frágil (Fernández J, Larrañaga A, Etxeberría A, Sarasua JR. Effects of chain microstructures and derived crystallization capability on hydrolytic degradation of poly(L-lactide/ ϵ -caprolactone) copolymers. *Polymer Degradation and Stability* 2013; 98: 481-489). Además, en el proceso de degradación se forman residuos cristalinos de bajo peso molecular que pueden llegar a permanecer en el cuerpo humano durante años, una vez que el material ya ha perdido sus propiedades y ha cumplido su función (Tsuji H, Ikarashi K. In vitro hydrolysis of poly(L-lactide) crystalline residues as extended-chain crystallites. Part I: long-term hydrolysis in phosphate-buffered solution at 37°C. *Biomaterials* 2004;25:5449-5455).
- 15 La conformación de dispositivos médicos fiables requiere de materiales que presenten estabilidad, durabilidad y predictabilidad de sus propiedades macroscópicas y microscópicas. Mediante un mejor control de la composición y de la microestructura, así como del peso molecular, es posible confeccionar nuevos materiales termoplásticos con propiedades a medida, que mejoran las propiedades de los polímeros absorbibles comerciales, pudiendo adaptar sus propiedades mecánicas y tiempos de degradación a las necesidades de aplicaciones médicas concretas.

El campo médico precisa de materiales biodegradables resistentes de gran flexibilidad que se degraden en un determinado plazo de tiempo y que preferiblemente presenten temperaturas de transición superiores a 15°C. Sin embargo, la capacidad de cristalización de los copolímeros y terpolímeros más comúnmente utilizados aún es elevada y debido a malos ajustes en la composición y a la subestimación de su distribución de secuencias son materiales proclives a cambios estructurales durante el almacenamiento o la degradación hidrolítica. Además, en el proceso de degradación se forman residuos cristalinos de bajo peso molecular que pueden llegar a permanecer en el cuerpo humano durante años, una vez que el material ya ha perdido sus propiedades y ha cumplido su función

En respuesta a esta necesidad, en la presente invención se sintetizan terpolímeros de carácter aleatorio (R mayor que 0,9) por polimerización de L-lactida y D-lactida, para aportar consistencia y resistencia mecánica al material, y ϵ -caprolactona para aportar carácter

elastomérico. Estos materiales muestran poca o nula capacidad de cristalización durante su almacenamiento o degradación gracias al control de las longitudes promedio de L-lactida o D-lactida y ϵ -caprolactona. Se tratan de materiales termoplásticos de diferentes comportamientos mecánicos que presentan una degradación homogénea sin formación de
 5 residuos cristalinos de alta resistencia hidrolítica y que tienen una temperatura de transición vítrea superior a 15°C.

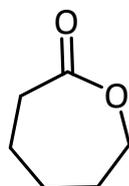
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 Estas y otras características y ventajas de la invención, se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la descripción detallada que sigue de formas preferidas de realización, dadas únicamente a título de ejemplos ilustrativo y no limitativos, con referencia a las figuras que se acompañan.

15 EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En uno de sus aspectos la presente invención se dirige a terpolímeros aleatorios ($R > 0,85$) obtenibles por polimerización en masa (sin uso de disolvente) en una sola etapa de:

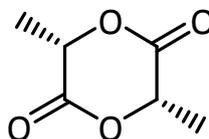
a) ϵ -caprolactona de fórmula (I)



(I)

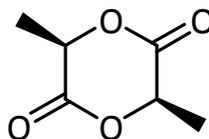
20

b) L-lactida de fórmula (II)



(II)

yc) D-lactida de fórmula (III)



(III)

Estos terpolímeros se pueden sintetizar en una sola etapa adicionando los comonómeros (I) a (III) al mismo tiempo. El catalizador es añadido una vez se ha llevado a fusión la mezcla y se ha inertizado el medio. Estos polímeros presentan un marcado carácter aleatorio en la distribución de las unidades de lactida y caprolactona (cortas secuencias de L-lactida, D-lactida y ϵ -caprolactona). Aunque las secuencias de L-lactida o D-lactida y de ϵ -caprolactona tienen la capacidad de cristalizar durante la degradación, los materiales de la presente invención exhiben poca o nula capacidad de cristalización durante su almacenamiento o degradación gracias al control de las longitudes promedio de L-lactida o D-lactida y ϵ -caprolactona. Se tratan de materiales termoplásticos de diferentes comportamientos mecánicos que presentan una degradación homogénea sin formación de residuos cristalinos de alta resistencia hidrolítica y que tienen una temperatura de transición vítrea superior a 15°C.

En los terpolímeros de la presente invención la presencia de L-lactida y D-lactida, contribuye a aumentar la consistencia y la resistencia mecánica del material, y la presencia de ϵ -caprolactona contribuye a aportar carácter elastomérico.

En una realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar de ϵ -caprolactona entre un 5 y un 30 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III). Para valores menores de un 5% el material se hace muy susceptible a la rotura frágil y su comportamiento mecánico se asemeja al de los homopolímeros semicristalinos más comunes. Por el contrario, para valores mayores del 30% la temperatura de transición vítrea será muy baja (menor de 15°-20C) y aunque su carácter elastomérico sea muy alto la consistencia de estos será insuficiente (módulos elásticos muy bajos, < 5 MPa) siendo difícil trabajar con ellos a temperaturas superiores a su temperatura de transición vítrea, como es el caso de la temperatura del cuerpo humano (37°C).

En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar un contenido molar de ϵ -caprolactona entre un 5 y un 25 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) y que preferiblemente tiene la misma cantidad de L-Lactida y de D-Lactida.

En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar un contenido molar

de ϵ -caprolactona entre un 5 y un 15 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III). Dichos polímeros tienen propiedades excepcionales para aplicaciones en los que la rigidez de los terpolímeros es importante, siendo una alternativa a los materiales biodegradables rígidos utilizados actualmente que son muy susceptibles a rotura frágil (comportamiento
5 vítreo) y/o tienen una alta capacidad de cristalización durante la degradación dando lugar a residuos cristalinos de bajo peso molecular que, debido a su alta resistencia hidrolítica, pueden llegar a permanecer en el cuerpo humano durante años, una vez que el material ya ha perdido sus propiedades y ha cumplido su función.

10 En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar un contenido molar de ϵ -caprolactona entre un 15 y un 30 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III). Dichos polímeros tienen propiedades excepcionales para aplicaciones en los que las propiedades elastoméricas de los terpolímeros son importantes, siendo una alternativa a los
15 materiales biodegradables elastoméricos utilizados actualmente que tienen una T_g muy baja, presentando una consistencia insuficiente, y/o tienen una alta capacidad de cristalización durante la degradación.

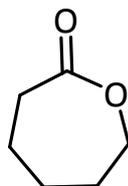
En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por
20 reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar de L-lactida entre un 3 y un 72%, preferiblemente entre un 5 y un 72% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) y un contenido de D-lactida entre un 3 y un 72%, preferiblemente entre un 5 y un 72% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III).

25 En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros que tiene un contenido molar de ϵ -caprolactona (II) entre un 5 y un 30% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) un contenido de L-lactida entre un 3 y un 72%, preferiblemente entre un 5 y un 72% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) y un contenido de D-lactida entre un 3 y un 72%, preferiblemente
30 entre un 5 y un 72% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III).

En otra realización de la presente invención los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros en los que el exceso enantiomérico de L-lactida o de D-lactida es mayor que 5%, preferiblemente mayor que 7,5% y más preferiblemente
35 mayor que 10%.

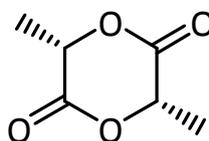
Otro aspecto de la presente invención es el método de síntesis de los terpolímeros aleatorios descritos anteriormente que consiste en hacer reaccionar en masa en una sola etapa el catalizador y los comonómeros:

- 5 a) ϵ -caprolactona de fórmula (I)



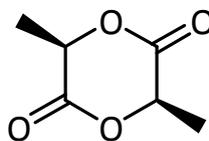
(I)

- b) L-lactida de fórmula (II)



(II)

- yc) D-lactida de fórmula (III)



(III)

10

En una realización de la presente invención la reacción de polimerización transcurre por polimerización por apertura de anillo (ROP) realizándose en masa a temperaturas comprendidas entre 120 y 140°C durante 2 o 3 días de reacción. Una vez finalizada la
 15 reacción, es necesario eliminar las impurezas del catalizador, los oligómeros y los monómeros que no han reaccionado. Esto se hace por disolución-precipitación en cloroformo-metanol pero existen otras alternativas como puede ser el uso de otros pares disolvente-precipitante o la vaporización a presión

20 La reacción de polimerización se lleva a cabo en una sola etapa adicionando los comonómeros al mismo tiempo, mientras que el catalizador es añadido una vez se ha llevado a fusión la mezcla y se ha inertizado el medio dando así lugar a estructuras poliméricas aleatorias ($R > 0,85$).

En una realización de la presente invención la reacción de polimerización se lleva a cabo en una sola etapa en presencia de un catalizador que se selecciona del grupo que consiste en 2-etilhexanoato de bismuto, el hexanoato de bismuto (BiHex_3), el triflato de bismuto ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$), el etóxido de difenilo de bismuto (Ph_2BiOEt), el subsalicilato de bismuto (BiSS) y el trifenilo de bismuto (Ph_3Bi), más preferiblemente del grupo que consiste en subsalicilato de bismuto (BiSS) y trifenilo de bismuto (Ph_3Bi).

En una realización preferida los catalizadores se utilizan de modo que la relación molar del total de monómeros (I), (II) y (III) al catalizador esté comprendida entre entre 250:1 y 10000:1, preferiblemente entre 750:1 y 2000:1, más preferiblemente entre 1000:1 y 1500:1 y realizándose la reacción preferiblemente en atmosfera inerte, p.ej. en atmosfera de N_2 .

En una realización más preferida la reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 120 y 150°C, más preferiblemente entre 130 y 140°C y estando el tiempo de reacción comprendido entre 8 y 96 horas dependiendo de la temperatura de reacción. De este modo cuando la temperatura es de 130°C el tiempo de reacción puede situarse entre 48 y 72 horas y cuando la temperatura es de 140 °C el tiempo de reacción puede situarse entre 32 y 48 horas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las mezclas de uno o más de los terpolímeros aleatorios descritos anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a materiales compuestos que comprenden mezclas de los terpolímeros de la invención. En el contexto de la presente invención se entiende por material compuesto a aquellos materiales que se forman por la mezcla de los terpolímeros de la invención y uno o más materiales para conseguir la combinación de propiedades que no es posible obtener en los materiales originales. Dichos materiales compuestos están formados por dos o más componentes distinguibles físicamente y separables mecánicamente y presentan varias fases químicamente distintas, completamente insolubles entre sí y separadas por una interfase. Ejemplos de materiales compuestos son los que consisten en terpolímeros de la invención con refuerzo mecánico es decir que comprenden terpolímeros de la invención y fibras o partículas (cargas y nanocargas inorgánicas como las fibras de vidrio, fibras de carbono o nanotubos de carbono; cargas orgánicas como las fibras de aramida o las fibras de polietileno de alta densidad; y cargas naturales como las fibras de origen vegetal) con objeto de mejorar las

propiedades mecánicas de la matriz polimérica. Otro ejemplo de materiales compuestos son los que comprenden terpolímeros de la invención y cargas bioactivas tales como partículas inorgánicas bioactivas (bioglass, hidroxiapatita etc.) o moléculas bioactivas como los factores de crecimiento (conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, que estimulan la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis y que, además, regulan la supervivencia celular y estimulan la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis) con objeto de mejorar la actividad y el crecimiento celular en la matriz polimérica. Otro ejemplo de materiales compuestos son los materiales compuestos que comprenden terpolímeros de la invención y agentes antibióticos (fosfamicina, gentamicina, etc.) con objeto de mejorar la actividad antibacteriana de la matriz polimérica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a dispositivos o implantes médicos tales como los catéteres; las sondas; las guías para nervios (injertos tubulares que unen a modo de puente dos extremos de un nervio dañado); los stents (dispositivos de diferentes diseños, normalmente mallas, que se introducen en las arterias coronarias (casos de aterosclerosis), esófago (casos de estenosis de esófago) etc, y actúan apuntalando su pared); las suturas, las fijaciones, insertos y/o sustitutos óseos; las cápsulas para liberación de fármacos, los scaffolds o anclajes celulares (matrices de anclaje de estructura tridimensional porosa) que comprendan los terpolímeros aleatorios descritos anteriormente.

Los terpolímeros rígidos se emplearan preferiblemente en tejidos duros (tejidos óseos) y los terpolímeros más flexibles en tejidos blandos (cardiología, urología, aparato digestivo, sistema nervioso, sistema respiratorio...).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a plásticos que comprenden los terpolímeros aleatorios descritos anteriormente y otros materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles junto con aditivos para plásticos tales como retardantes a la llama, antioxidantes, espumantes, plastificantes, absorbedores de luz ultravioleta, antiestáticos, antibacterianos y otros aditivos para plásticos tales como los que se describen en la Enciclopedia del Plástico (Tomo 3). pp. 1-28.

El contenido molar del conjunto formado L-lactida y D-lactida influye en la rigidez, la resistencia mecánica y la consistencia. Si en un copolímero L-lactida- ϵ -caprolactona sustituimos- ϵ -caprolactona por D-lactida, se aumentan las propiedades mecánicas

asociadas a la tensión (módulo elástico y tensión a rotura) y se reduce algo la elongación a rotura. Se aumenta la temperatura de transición vítrea del material. Por otra parte, al sustituir L-lactida por D-lactida logramos romper el ordenamiento microestructural de unidades de L-lactida limitando su capacidad de cristalización. El contenido molar en ϵ -caprolactona puede
5 variar entre un 5 y un 30% dependiendo de las propiedades elastoméricas requeridas.

Cuando el contenido molar de ϵ -caprolactona se sitúa entre un 5 y un 15 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III). Dichos terpolímeros tienen propiedades excepcionales para aplicaciones en los que la rigidez de los terpolímeros es importante mientras que
10 cuando el contenido molar de ϵ -caprolactona está entre un más de 15 y 30 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) los terpolímeros tienen propiedades excepcionales para aplicaciones en los que las propiedades elastoméricas de los terpolímeros son importantes, siendo una alternativa a los materiales biodegradables elastoméricos utilizados actualmente que tienen una T_g muy baja, presentando una consistencia insuficiente, y/o tienen una alta
15 capacidad de cristalización durante la degradación.

Los materiales de la presente invención exhiben poca o nula capacidad de cristalización durante su degradación gracias al control de las longitudes promedio de L-lactida o D-lactida y ϵ -caprolactona. Se tratan de materiales termoplásticos de diferentes comportamientos
20 mecánicos que presentan una degradación homogénea sin formación de residuos cristalinos de alta resistencia hidrolítica.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25 Figura 1. Curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 008515 sintetizado en el ejemplo 1.

Figura 2. Curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 502525 sintetizado en el ejemplo 2.

Figura 3. Curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes
30 tiempos de degradación correspondientes al PLCL 504010 sintetizado en el ejemplo 3.

Figura 4. Curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 602515 sintetizado en el ejemplo 4.

Figura 5. Representación del logaritmo neperiano de los pesos moleculares en peso (Mw) frente al tiempo de degradación para la obtención de las constantes cinéticas de
35 degradación de cada poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCL) empleado a modo de ejemplo.

Figura 6. Evolución del peso remanente durante la degradación de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4.

Figura 7. Evolución de la absorción de agua durante la degradación de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4.

5 Figura 8. Curvas representativas de tensión-deformación de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4.

Definiciones

10 En el contexto de la presente invención se entiende por terpolímeros aleatorios los polímeros resultantes de la reacción por apertura de anillo de tres monómeros en los que la distribución de las unidades de repetición que derivan de dichos monómeros a lo largo de la cadena polimérica presenta un carácter marcadamente aleatorio es decir muy próximo a la distribución estadística de Bernouilli y más concretamente terpolímeros que presentan un
15 valor de R, determinado tal como se explica más adelante, superior al 0,85, más preferiblemente superior al 0,90 y todavía más preferiblemente superior al 0,95.

En el contexto de la presente invención se entiende que un material presenta carácter elastomérico cuando muestra un comportamiento elástico, es decir cuando es capaz de
20 sufrir deformaciones reversibles cuando se encuentra sujeto a la acción de fuerzas exteriores y de recuperar la forma original si estas fuerzas exteriores se eliminan. Los materiales con carácter elastomérico también presentan, típicamente, valores altos de deformación a rotura, no tienen yield point (tensión de fluencia) y típicamente presentan una alta recuperación elástica.

25 En el contexto de la presente invención se entiende por material termoplástico aquel que, a temperaturas relativamente altas, se vuelve plástico, deformable o flexible, se derrite cuando se calienta y se endurece en un estado de transición vítrea cuando se deja enfriar lo suficiente. Los materiales termoplásticos presentan una seudotransición termodinámica al
30 ser calentados (siendo la temperatura de transición vítrea (T_g) la temperatura a la que se da dicha seudotransición termodinámica). Los polímeros termoplásticos difieren de los polímeros termoestables o termofijos en que después de calentarse y moldearse pueden recalentarse y formar otros objetos, mientras que en el caso de los termoestables o termofijos, después del enfriamiento inicial su forma no cambia al ser calentados sino que se
35 combustionan antes de lograr un cambio de forma.

En el contexto de la presente invención se entiende por exceso enantiomérico al porcentaje que se obtiene al realizar la siguiente operación aritmética:

$$5 \quad EE (\%) = \frac{|(\% \text{ molar de D-lactida}) - (\% \text{ molar de L-lactida})|}{(\% \text{ molar de D-lactida}) + (\% \text{ molar de L-lactida})}$$

En el contexto de la presente invención se entiende por consistencia de un material a la temperatura de trabajo de dicho material por la capacidad del material de conservar su forma a dicha temperatura sin reblandecerse de modo que mantiene su capacidad para actuar como soporte mecánico. Así por ejemplo si el material se utiliza para formar una sonda que debe emplearse a 37°C, se considerará que es consistente a dicha temperatura cuando mantenga su forma inicial, manteniendo de este modo su luz y un soporte mecánico adecuado.

15 En el contexto de la presente invención se entiende por resistencia mecánica de un material las propiedades mecánicas asociadas a la tensión y en particular el módulo elástico (o el módulo secante al 2%) y la tensión de rotura.

En el contexto de la presente invención se entiende por catalizador a aquellos compuestos metálicos y enzimas que hacen posibles las reacciones de polimerización de los esteres cíclicos. Son particularmente adecuados como catalizadores en la presente invención las sales orgánicas de bismuto tales como el 2-etilhexanoato de bismuto, el hexanoato de bismuto (BiHex₃), el triflato de bismuto (Bi(OTf)₃), el etóxido de difenilo de bismuto (Ph₂BiOEt), el subsalicilato de bismuto (BiSS) y el trifenilo de bismuto (Ph₃Bi) y todavía más preferidos el subsalicilato de bismuto (BiSS) y el trifenilo de bismuto (Ph₃Bi).

En el contexto de la presente invención se entiende por anclaje celular a matrices poliméricas porosas en cuya superficie se encuentran unidas una o más células por cualquier medio de unión incluyendo enlaces covalentes, no iónicos, fuerzas de Van der Waals.

En el contexto de la presente invención se entiende por implante médico a todo dispositivo médico fabricado para reemplazar una estructura biológica que falta, suplantar a una

estructura biológica dañada, o mejorar una estructura biológica existente. Los implantes médicos son dispositivos fabricados por el hombre, a diferencia de los trasplantes, que son tejidos biomédicos. Ejemplos de implantes médicos son los marcapasos, los implantes cocleares, los dispositivos de administración de fármacos, las cánulas y los stents.

5

Determinación de la longitud promedio de secuencias de Lactida y ϵ -caprolactona

Para determinar el grado de aleatoriedad de los terpolímeros de la presente invención se calculan las longitudes promedio de secuencias de Lactida y de ϵ -caprolactona a partir de las áreas de las señales que corresponden a los grupos metino de las unidades de repetición que derivan de las lactidas (-CH-) y al valor promedio de las áreas de las señales correspondientes a los metilenos de las unidades de repetición que derivan de la ϵ -caprolactona (ϵ y α -CH₂) en los espectros de resonancia magnética nuclear de proton (¹H-RMN).

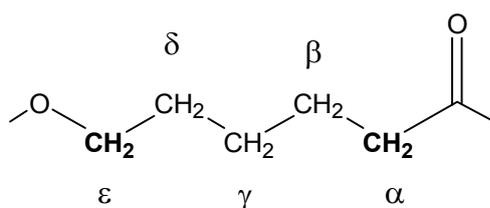
15

Los espectros de resonancia magnética nuclear de proton (¹H-RMN) se realizan en un aparato Bruker Avance DPX 300 a 300,16 MHz de frecuencia de resonancia utilizando tubos de muestra de 5 mm O.D. Todos los espectros se registraron a temperatura ambiente en soluciones de 0,7 mL de cloroformo deuterado (CDCl₃) utilizando las siguientes condiciones experimentales:

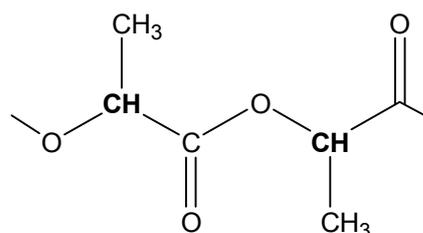
20

- 10 mg de muestra
- 3 s tiempo de adquisición
- 1 s tiempo de retraso
- Pulso 8,5 μ s
- Anchura espectral 5000 Hz
- 32 barridos

25



Unidad de repetición de ϵ -caprolactona



Unidad de repetición de Lactida

La señal correspondiente al metino de las unidades de repetición que derivan de las lactida se encuentra a desplazamientos químicos comprendidos entre 5,0 ppm y 5,3 ppm . Debido a la existencia de acoplamiento H-H se produce un solapamiento de las señales correspondientes a las unidades de repetición que derivan de la lactida y que son adyacentes a otras unidades de repetición que derivan de la lactida por una parte y de las señales correspondientes a las unidades de repetición que derivan de la lactida y que son adyacentes a unidades de repetición que derivan de la ϵ -caprolactona por otra parte. Por ello el conjunto de ambas señales se integra junto y el área resultante se designa como A.

10

En el caso de las unidades de repetición de ϵ -caprolactona el desplazamiento químico de los protones de los metilenos en ϵ y α dependen de la unidad de repetición adyacente en el polímero.

15 Así la señal de los protones de los metilenos en α se da encuentra en la zona con desplazamientos químicos alrededor de 4,1 ppm estando dividida en 2 grupos: a) el de mayor desplazamiento (con un área B) corresponde a los los protones de los metilenos en α de aquellas unidades de repetición de ϵ -caprolactona que tienen, unida al extremo carbonilo de la ϵ -caprolactona, una unidad de repetición de lactida y b) el de menor desplazamiento
20 (con un área C) corresponde a los los protones de los metilenos en α de aquellas unidades de repetición de ϵ -caprolactona que tienen, unida al extremo carbonilo de la ϵ -caprolactona, una unidad de repetición de ϵ -caprolactona.

De modo parecido la señal de los protones de los metilenos en ϵ se da encuentra en la zona
25 con desplazamientos alrededor de 2,3 estando dividida también en 2 grupos: el de mayor desplazamiento (con un área D) corresponde a los los protones de los metilenos en ϵ de aquellas unidades de repetición de ϵ -caprolactona que tienen, unida al extremo éter de la ϵ -caprolactona, una unidad de repetición de lactida y el de menor desplazamiento (con un área D) corresponde a los los protones de los metilenos en ϵ de aquellas unidades de
30 repetición de ϵ -caprolactona que tienen, unida al extremo éter de la ϵ -caprolactona, una unidad de repetición de ϵ -caprolactona.

La longitud promedio de secuencias de Lactida y ϵ -caprolactona (l_i), la longitud promedio de secuencias de Bernoulli (l_i)_{random-Bernoulli} y el carácter aleatorio (R) se calcularon aplicando las siguientes ecuaciones:

- 5 A partir de las áreas A, B, C, D y E se pueden calcular los parámetros LA, CL_{LA}, CL_{CL} y CL como sigue:

LA es un parámetro proporcional al número de unidades de repetición de lactida del copolímero y se calcula como $LA = (LA_{CL} + LA_{LA}) = A/2$.

10

LA_{LA} es un parámetro proporcional al número de unidades de repetición de lactida del copolímero que tienen una unidad adyacente de lactida y LA_{CL} es un parámetro proporcional al número de unidades de repetición de lactida del copolímero que tienen una unidad adyacente de ϵ -caprolactona. Lo que se determina es la suma de LA_{LA} y LA_{CL}.

15

CL_{LA} es un parámetro proporcional al número de unidades de repetición de ϵ -caprolactona del copolímero que tienen una unidad adyacente de lactida y se calcula como $CL_{LA} = (B+D)/4$.

- 20 Por definición CL_{LA} (unidades de repetición de ϵ -caprolactona del copolímero que tienen una unidad adyacente de lactida) y LA_{CL} (número de unidades de repetición de lactida del copolímero que tienen una unidad adyacente de ϵ -caprolactona) tienen el mismo valor, es decir $LA_{CL} = CL_{LA}$.

- 25 CL_{CL} es un parámetro proporcional al número de unidades de repetición de ϵ -caprolactona del copolímero que tienen una unidad adyacente de ϵ -caprolactona y se calcula como $CL_{CL} = (C+E)/4$.

- 30 CL es un parámetro proporcional al número total de unidades de repetición de ϵ -caprolactona del copolímero y se calcula como $CL = CL_{LA} + CL_{CL} = (B+C+D+E)/4$.

- 35 A partir de los parámetros LA, CL_{LA}, CL_{CL} y CL se calcula la fracción molar de las unidades de repetición de lactida [LA], la fracción molar de las unidades de repetición de ϵ -caprolactona [CL] y la fracción molar de las diadas de ϵ -caprolactona-lactida (o lactida- ϵ -caprolactona) [LA-CL] como sigue:

$$[LA] = LA / (LA + CL)$$

$$[CL] = CL / (LA + CL)$$

$$[LA-CL] = (LA_{CL} + CL_{LA}) / (LA_{LA} + LA_{CL} + LA_{LA} + CL_{CL}) = 2 * CL_{LA} / (LA + CL)$$

5

Finalmente con las fracciones molares anteriormente calculadas se pueden calcular la longitud promedio de las secuencias de unidades de repetición de lactida l_{LA} y la longitud promedio de las secuencias de unidades de repetición de ϵ -caprolactona l_{CL} .

$$l_{LA} = \frac{2[LA]}{[LA-CL]} ; \quad l_{CL} = \frac{2[CL]}{[LA-CL]} \quad (1)$$

10

También se pueden calcular las longitud promedio teóricas de las secuencias de unidades de repetición de un polímero totalmente aleatorio o de Bernouilli

$$(l_{LA})_{random-Bernouilli} = \frac{1}{[CL]} ; \quad (l_{CL})_{random-Bernouilli} = \frac{1}{[LA]} \quad (2)$$

15

Finalmente se puede calcular el parámetro R que da idea del grado de aleatoriedad del copolímero. Para un copolímero con carácter bloque en que las secuencias son largas el carácter aleatorio (R) tiende a 0 mientras que para distribuciones al azar tipo Bernouilli el carácter aleatorio (R) tiende a 1.

$$R = \frac{(l_{LA})_{random-Bernouilli}}{l_{LA}} = \frac{(l_{CL})_{random-Bernouilli}}{l_{CL}} = \frac{[LA-CL]}{2[LA][CL]} \quad (3)$$

20 **EJEMPLOS**

En los ejemplos que siguen los códigos asignados a los copolímeros sintetizados empiezan por la denominación "PLCL" seguida de un número de 6 cifras en el que las 2 primeras cifras representan el porcentaje molar de L-lactida en la mezcla de reacción, la tercera y cuarta
25 cifras representan el porcentaje molar de D,L-lactida en la mezcla de reacción y las dos últimas cifras representan el porcentaje molar de ϵ -caprolactona en la mezcla de reacción.

EJEMPLO COMPARATIVO 1: Síntesis del PLCL 008515

30 La síntesis se lleva a cabo a 130°C en un balón de 50mL con agitación magnética y con un termopar para el control de la temperatura. Se pesan 21,25 g de m-lactida y 3,75g de ϵ -

caprolactona y se añaden al balón. La mezcla se lleva a fusión y durante media hora se aplica un suave flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte en el medio. Pasado ese tiempo, se añaden 0,0435g de subsalicilato de bismuto (BiSS) y se empieza a contar el tiempo de reacción. La agitación magnética se mantiene a 100 rpm.

5

Pasadas 72 horas de reacción, se retira el balón del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Es necesario eliminar las impurezas del catalizador, los oligómeros y los monómeros que no han reaccionado, y, por esta razón, se disuelve en cloroformo y posteriormente se precipita en metanol.

10

EJEMPLO 2: Síntesis del PLCL 502525

La síntesis se lleva a cabo a 140°C en un balón de 50mL con agitación magnética y con un termopar para el control de la temperatura. Se pesan 12,50 g de L-lactida, 6,25 g de m-lactida y 6,25g de ϵ -caprolactona y se añaden al balón. La mezcla se lleva a fusión y durante media hora se aplica un suave flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte en el medio. Pasado ese tiempo, se añaden 0,0446g de subsalicilato de bismuto (BiSS) y se empieza a contar el tiempo de reacción. La agitación magnética se mantiene a 100 rpm.

15

Pasadas 48 horas de reacción, se retira el balón del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Es necesario eliminar las impurezas del catalizador, los oligómeros y los monómeros que no han reaccionado, y, por esta razón, se disuelve en cloroformo y posteriormente se precipita en metanol.

20

EJEMPLO 3: Síntesis del PLCL 504010

La síntesis se lleva a cabo a 140°C en un balón de 50mL con agitación magnética y con un termopar para el control de la temperatura. Se pesan 12,50 g de L-lactida, 10,00 g de m-lactida y 2,50g de ϵ -caprolactona y se añaden al balón. La mezcla se lleva a fusión y durante media hora se aplica un suave flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte en el medio. Pasado ese tiempo, se añaden 0,0430g de subsalicilato de bismuto (BiSS) y se empieza a contar el tiempo de reacción. La agitación magnética se mantiene a 100 rpm.

30

Pasadas 48 horas de reacción, se retira el balón del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Es necesario eliminar las impurezas del catalizador, los oligómeros y

35

los monómeros que no han reaccionado, y, por esta razón, se disuelve en cloroformo y posteriormente se precipita en metanol.

EJEMPLO 4: Síntesis del PLCL 602515

5

La síntesis se lleva a cabo a 140°C en un balón de 50mL con agitación magnética y con un termopar para el control de la temperatura. Se pesan 15,00 g de L-lactida, 6,25 g de m-lactida y 3,75g de ϵ -caprolactona y se añaden al balón. La mezcla se lleva a fusión y durante media hora se aplica un suave flujo de nitrógeno para lograr una atmósfera inerte en el medio. Pasado ese tiempo, se añaden 0,0435g de subsalicilato de bismuto (BiSS) y se empieza a contar el tiempo de reacción. La agitación magnética se mantiene a 100 rpm.

Pasadas 72 horas de reacción, se retira el balón del baño de aceite y se deja enfriar a temperatura ambiente. Es necesario eliminar las impurezas del catalizador, los oligómeros y los monómeros que no han reaccionado, y, por esta razón, se disuelve en cloroformo y posteriormente se precipita en metanol.

Los terpolímeros de los ejemplos 1 a 4 se analizaron mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), para obtener información sobre sus transiciones térmicas relacionadas con su estructura y morfología, y Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC-GPC), para obtener su distribución de pesos moleculares. Se utilizó la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear ($^1\text{H-RMN}$) para confirmar la composición y la distribución de secuencias de los polímeros obtenidos.

Asimismo, se llevaron a cabo ensayos mecánicos y de biodegradación para definir las posibles aplicaciones de estos materiales. Los estudios de biodegradación son realizados a 37°C (temperatura del organismo humano) en una solución tampón fosfatada (PBS) (pH=7,2), haciendo un seguimiento de los siguientes parámetros: propiedades mecánicas, pérdida de masa, absorción de agua, temperatura de transición vítrea (T_g), entalpía de fusión (ΔH_m), temperatura de fusión (T_m) y distribución de pesos moleculares (peso molecular en peso e índice de polidispersidad). El mencionado estudio de biodegradación *in vitro* se efectuó por triplicado con muestras de unos 20mg. Estas se obtuvieron a partir de filmes de 150-200 μm de los diferentes materiales preparados por el método de disolución-evaporación en cloroformo seguido de un tratamiento térmico (1min a 180°C) con enfriamiento rápido. Las muestras de 1x1 cm^2 se distribuyeron en tubos Falcon con PBS

manteniendo una relación área superficial-volumen de 0,1 cm⁻¹. A diferentes tiempos de degradación se fueron extrayendo del horno de temperatura controlada 3 muestras de cada material.

- 5 Las Tablas 1 y 2 aportan los resultados de la caracterización mediante ¹H-RMN (composición y parámetros microestructurales) y de las medidas de pesos moleculares de los poli(lactida/ε-caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4. Como se puede ver la distribución de secuencias es aleatoria y el carácter aleatorio (*R*) es aproximadamente 1.
- 10 Los pesos moleculares de los terpolímeros sintetizados en los ejemplos 1-4 se midieron mediante cromatografía de exclusión de tamaños (SEC o GPC) en un equipo Waters 1515 equipado con dos columnas Styragel calibradas con patrones de poliestireno. Se empleó cloroformo como eluyente siendo el flujo de 1 ml/min. A partir de la distribución de pesos moleculares se obtuvieron los pesos moleculares promedios en número (*M_n*), en peso (*M_w*) y
- 15 el índice de polidispersidad (relación *M_w*/*M_n*)”

La composición de los terpolimeros expresada como porcentaje de contenido molar de ε-caprolactona y lactida se obtiene a partir del espectro de ¹H-NMR. Puesto que es imposible ofrecer el contenido exacto de L-Lactida y D-Lactida (son indistinguibles en el espectro de

20 RMN) se dan valores aproximados bajo el supuesto de una reactividad igual de la L-Lactida y la D-Lactida. Bajo dicho supuesto y teniendo en cuenta la relación L-LA/D-LA de la alimentación, podemos obtener su fracción molar en el polímero pues conocemos el contenido en caprolactona [CL] y en lactida [LA]. Posteriormente obtenemos unos valores aproximados de las longitudes de secuencia de L-LA y D-LA empleando la siguiente fórmula

25
$$l_{L-LA} = \frac{1}{((D - LA) + (CL)) R} ; l_{D-LA} = \frac{1}{((L - LA) + (CL)) R}$$

donde (L-LA) y (D-LA) son las fracciones molares aproximadas de L-LA y D-LA y R el carácter aleatorio ya calculado.

TABLA 1

30

Nombre	Composición de los terpolímeros	<i>M_w</i> (<i>x10³</i>)	I.P.
--------	---------------------------------	--	------

	%L-Lactida	%D-Lactida-LA	%ε-caprolactona	EE (%)	g mol ⁻¹	
PLCL 008515	41,85	41,85	16,30	0	82,8	1,88
PLCL 502525	60,80	12,10	27,10	66,7	81,3	1,92
PLCL 504010	69,70	19,90	10,40	55,6	68,7	1,95
PLCL 602515	72,00	12,40	15,60	70,6	76,8	1,96

TABLA 2

5

Nombre	Parámetros microestructurales				
	l_{LA}	l_{L-LA}	l_{D-LA}	l_{CL}	R
PLCL 008515	6,39	1,79	1,79	1,24	0,96
PLCL 502525	3,47	2,39	1,07	1,29	1,06
PLCL 504010	9,57	3,28	1,24	1,11	1,01
PLCL 602515	6,49	3,62	1,16	1,20	0,99

10

Los parámetros microestructurales l_{LA} y l_{CL} son las longitudes promedio de secuencias de Lactida y ε-caprolactona obtenidas a partir del espectro de ¹H-NMR. Estos valores son comparados con las longitudes de secuencia aleatorias de Bernoulli ($l_{LA}=1/[CL]$ y $l_{CL}=1/[LA]$), obteniendo el coeficiente de carácter aleatorio (R) que se define a continuación: $R= (l_{LA})_{random-Bernoulli} / (l_{LA}) = (l_{CL})_{random-Bernoulli} / (l_{CL})$. Si R tiende a 0 el terpolímero será dibloque (largas secuencias de las unidades estructurales) y si R tiende a 1 el terpolímero será aleatorio (cortas secuencias de las unidades estructurales) y sigue la distribución de secuencias de Bernoulli. Los parámetros estructurales l_{L-LA} y l_{D-LA} son valores aproximados de las longitudes promedio de secuencia de L-Lactida y D-Lactida obtenidos bajo el supuesto de una reactividad igual de la L-Lactida y la D-Lactida.

EJEMPLO 5: Análisis térmico durante la degradación de los poli(lactida/ε-caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4

25

El equipo utilizado para el análisis por calorimetría diferencial de barrido es un DSC Q200 de la casa comercial TA Instruments calibrado con patrones de indio y zafiro. Una muestra de entre 5 y 9 mg se enfría a -85°C y se calienta hasta 185°C a $20^{\circ}/\text{min}$. Durante este primer barrido se obtiene información acerca del estado físico y morfológico actual de la muestra. A partir de la curva de flujo calorimétrico vs temperatura se obtiene la temperatura de transición vítrea del material (T_g), la relajación entálpica δ (J g^{-1}), la entalpía de fusión ΔH_m (J g^{-1}) y la temperatura de fusión cristalina (T_m) del polímero. Posteriormente, mediante un segundo barrido se obtiene información de las propiedades del polímero, independientes de la historia térmica.

10

La Figura 1 muestra las curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 008515 sintetizado en el ejemplo 1. Se puede observar cómo según avanza la degradación la temperatura de transición del material, que inicialmente es de $28,7^{\circ}\text{C}$, disminuye. El PLCL 008515 se mantiene amorfo a lo largo de todo el estudio y no se aprecia ninguna fusión al no tener secuencias cristalizables de L-lactida siendo las secuencias de ϵ -caprolactona lo suficientemente cortas para no poder cristalizar. En la primera semana de degradación *in vitro* si se puede distinguir una pequeña relajación entálpica asociada a la temperatura de transición vítrea.

20

La Figura 2 muestra las curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 502525 sintetizado en el ejemplo 2. Se puede observar cómo según avanza la degradación la temperatura de transición del material, que inicialmente es de $20,8^{\circ}\text{C}$, disminuye. El PLCL 502525 se mantiene amorfo a lo largo de todo el estudio y no se aprecia ninguna fusión asociada a las secuencias cristalizables de L-lactida y ϵ -caprolactona ya que sus longitudes de secuencia son lo suficientemente cortas.

30

La Figura 3 muestra las curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 504010 sintetizado en el ejemplo 3. Se puede observar cómo según avanza la degradación la temperatura de transición del material, que inicialmente es de $38,0^{\circ}\text{C}$, disminuye. El PLCL 504010 se mantiene amorfo hasta el día 49 de degradación, en el cual se aprecia una pequeña fusión ($T_m \sim 80^{\circ}\text{C}$) asociada a las secuencias cristalizables de L-lactida que aumenta hasta alcanzar un valor de unos 8 J/g en el día final del estudio. Conviene destacar la presencia de una

35

marcada relajación entálpica asociada a la temperatura de transición vítrea. La intensidad del pico cae a tiempos elevados de degradación según va disminuyendo la temperatura de transición vítrea del material.

5 La Figura 4 muestra las curvas del primer barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a diferentes tiempos de degradación correspondientes al PLCL 602515 sintetizado en el ejemplo 4. Se puede observar cómo según avanza la degradación la temperatura de transición del material, que inicialmente es de 36,1°C, disminuye. El PLCL 602515 se mantiene amorfo hasta el día 35 de degradación, en el cual se aprecia una pequeña fusión
10 ($T_m \sim 80^\circ\text{C}$) asociada a las secuencias cristalizables de L-lactida que aumenta hasta alcanzar un valor de unos 18 J/g en el día final del estudio. Conviene destacar la presencia de una marcada relajación entálpica, menor que la del PLCL 504010, asociada a la temperatura de transición vítrea. La intensidad del pico cae a tiempos elevados de degradación según va disminuyendo la temperatura de transición vítrea del material.

15

La Tabla 3 recoge los datos de la evolución durante el estudio de degradación de los pesos moleculares en peso (M_w), índice de polidispersidad (I.P.) y propiedades térmicas, obtenidas en dos barridos de DSC, de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4.

20

TABLA 3

	tiempo (días)	M_w (g mol^{-1}) ($\times 10^3$)	IP	1 ^{er} Barrido				2 ^o
				T_{g1} ($^\circ\text{C}$)	δ (J g^{-1})	T_m ($^\circ\text{C}$)	ΔH_m (J g^{-1})	Barrido T_g ($^\circ\text{C}$)
PLCL 008515	0	82,8 \pm 0,0	1,88	24,1	-	-	-	28,7
	3	73,7 \pm 0,5	1,97	30,3	0,4	-	-	32,7
	7	65,1 \pm 1,4	2,04	33,0	0,6	-	-	33,2
	14	40,4 \pm 1,0	2,26	31,0	-	-	-	32,2
	21	25,8 \pm 1,1	2,99	28,8	-	-	-	27,0
	28	14,7 \pm 0,3	14,80	27,3	-	-	-	29,0
	35	8,4 \pm 0,8	*	26,6	-	-	-	26,6
	42	6,9 \pm 0,2	*	21,3	-	-	-	21,3
	49	6,5 \pm 0,02	*	19,2	-	-	-	10,6

ES 2 504 666 A1

	56	6,3 ± 0,02	*	18,4	-	-	-	6,1
	63	5,4 ± 0,3	*	19,5	-	-	-	4,3
	77	4,6 ± 0,0	*	14,7	-	-	-	-0,9
<i>PLCL 502525</i>	0	81,3 ± 0,0	1,92	19,3	-	-	-	20,8
	3	72,8 ± 1,6	1,98	20,5	-	-	-	22,2
	7	63,1 ± 0,9	2,09	21,0	-	-	-	21,3
	14	43,8 ± 0,8	2,28	20,5	-	-	-	20,7
	21	30,1 ± 0,8	3,29	19,3	-	-	-	19,8
	28	18,5 ± 0,1	13,19	18,1	-	-	-	18,1
	35	11,8 ± 0,4	*	17,0	-	-	-	15,2
	42	8,7 ± 0,2	*	10,1	-	-	-	10,1
	49	7,6 ± 0,03	*	11,9	-	-	-	13,0
	56	7,7 ± 0,2	*	11,0	-	-	-	16,0
	63	6,8 ± 0,05	*	7,9	-	-	-	13,7
	77	6,0 ± 0,3	*	6,3	-	-	-	-1,6
<i>PLCL 504010</i>	0	68,7 ± 0,0	1,94	33,7	0,4	-	-	38,0
	3	62,8 ± 0,4	1,99	38,4	0,6	-	-	39,1
	7	59,3 ± 0,2	2,03	42,0	3,4	-	-	41,6
	14	52,6 ± 1,7	2,04	42,0	3,7	-	-	40,0
	21	44,2 ± 0,8	2,21	42,8	4,4	-	-	41,0
	28	33,8 ± 0,6	2,88	38,8	2,3	-	-	38,4
	35	26,9 ± 0,3	3,67	35,4	1,4	-	-	34,1
	49	15,0 ± 0,8	*	35,0	1,7	82,0	1,9	26,5
	56	12,0 ± 0,4	*	33,4	1,3	79,0	3,0	24,7
	70	9,0 ± 0,1	*	35,7	1,1	**	**	22,2
	84	7,4 ± 0,2	*	30,0	-	**	**	17,1
	98	6,5 ± 0,0	*	30,1	-	80,2	8,0	17,7
<i>PLCL 602515</i>	0	76,8 ± 0,0	1,96	34,3	0,3	-	-	36,1
	3	68,3 ± 0,5	2,01	33,1	0,1	-	-	35,4
	7	62,6 ± 0,8	2,05	34,9	0,8	-	-	34,1
	14	52,4 ± 1,6	2,06	34,4	1,2	-	-	34,8
	21	38,8 ± 1,0	2,27	35,7	1,1	-	-	35,4
	28	27,2 ± 0,6	3,17	31,7	0,6	-	-	30,2

35	19,9 ± 0,3	3,95	29,1	-	77,6	2,4	30,6
49	11,0 ± 0,05	*	32,6	-	81,8	10,6	26,4
56	9,4 ± 0,09	*	26,8	-	81,6	11,4	25,9
70	8,2 ± 0,4	*	23,0	-	81,8	10,5	18,5
84	6,8 ± 0,2	*	22,7	-	84,7	18,6	14,8
98	6,0 ± 0,0	*	18,0	-	82,7	17,8	10,6

No medibles debido a la incertidumbre en las medidas del peso molecular promedio en número (M_n)

** No se pudo medir debido a la presencia de trazas de agua en la muestra para DSC.

EJEMPLO 6: Evolución de los pesos moleculares y cálculo de las cinéticas de degradación durante la degradación de los poli(lactida/ε-caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4

Los pesos moleculares a diferentes tiempos de degradación de los terpolímeros sintetizados en los ejemplos 1-4 y recogidos en la Tabla 3 se midieron mediante cromatografía de exclusión de tamaños (SEC o GPC) en un equipo Waters 1515 equipado con dos columnas Styragel calibradas con patrones de poliestireno. Se puede ver cómo según avanza la degradación el índice de polidispersidad (IP) se hace mayor pues la distribución de pesos moleculares de las cadenas de polímero pasa a ser más ancha.

La Figura 5 muestra la evolución del logaritmo neperiano del peso molecular en peso (M_w) frente al tiempo de degradación de los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4. La relación entre el logaritmo neperiano del peso molecular en peso y el tiempo se aproxima mediante la ecuación:

$$\ln M_w = \ln M_{w0} - K_{Mw} \cdot t \quad (3)$$

en la que M_w es el peso molecular medio promediado en peso, M_{w0} es el peso molecular medio inicial promediado en peso y K_{Mw} es la constante cinética de degradación aparente

Por otra parte a partir de K_{Mw} puede calcularse el tiempo medio de degradación $t_{1/2}$ mediante la ecuación:

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_{Mw} \quad (4)$$

Los valores de la constante cinética K_{Mw} se calcularon a partir de la pendiente de la curva de ajuste de los datos de peso molecular frente a tiempo en los primeros 35 días de estudio para los PLCLs 008515 y 502525 y en los primeros 49 días para los PLCLs 504010 y 602515, ya que a tiempos mayores la erosión superficial pasa a ser el mecanismo dominante.

En base a estos resultados el orden de velocidad de degradación es PLCL 008515 > PLCL 502525 > PLCL 602515 > PLCL 504010. Estos PLCLs de los ejemplos 1-4 presentan una rápida degradación. El PLCL 008515 presenta una constante cinética de $0,066 \text{ días}^{-1}$ y un tiempo de vida medio de 10,5 días. El PLCL 502525 presenta una constante cinética de $0,056 \text{ días}^{-1}$ y un tiempo de vida medio de 12,4 días. El PLCL 504010 presenta una constante cinética de $0,030 \text{ días}^{-1}$ y un tiempo de vida medio de 23,1 días. Finalmente, el PLCL 602515 presenta una constante cinética de $0,040 \text{ días}^{-1}$ y un tiempo de vida medio de 17,3 días.

15

EJEMPLO 7: Pérdida de peso y absorción de agua durante la degradación de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4

Los valores de pérdida de peso o de peso remanente de polímero (%RW) y la absorción de agua (%WA) se obtuvieron a distintos tiempos de degradación a partir de los pesos húmedos (W_w), medidos inmediatamente después de sacar las muestras y quitar el agua superficial, envolviendo la muestra en papel secante y de las medidas de peso seco (W_d), efectuadas después de someter a las muestras a un proceso de secado durante una noche seguido de secado en una estufa de vacío (800-900 bar) a temperatura ambiente durante 24 horas, teniendo en cuenta el peso inicial de cada muestra (W_0) y utilizando las ecuaciones:.

25

$$\%WA = \frac{W_w - W_d}{W_d} \cdot 100 \quad (1)$$

$$\%RW = \frac{W_d}{W_0} \cdot 100 \quad (2)$$

La Figura 6 muestra la evolución del peso remanente durante la degradación de los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4.

30

La Figura 7 muestra la evolución de la absorción de agua durante la degradación de los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4.

5 Los biomateriales comienzan a perder masa cuando alcanzan un peso molecular en peso límite. En ese momento se favorece la solubilidad de los oligómeros y la absorción de agua es ya muy elevada. La pérdida de peso del PLCL 008515 y del PLCL 502525 comienza en el día 35 cuando sus respectivos M_w son de 8400 y 11800 g/mol. En cambio, en los PLCLs de mayor temperatura de transición vítrea, el PLCL 504010 y el PLCL 602515, la pérdida de
10 peso es evidente en el día 56 de degradación, en el cual sus respectivos M_w son de 12000 y 9400 g/mol.

Las muestras sufren cambios en su morfología a lo largo de la degradación. Todas ellas, debido a su elevado carácter amorfo, van perdiendo consistencia haciéndose más viscosas.

15 Ninguno de los materiales da lugar durante su degradación a residuos cristalinos de alta resistencia hidrolítica ni se forman fragmentos blanquecinos de alta fragilidad. Así, en un estado avanzado de degradación los restos tienen un aspecto pastoso gracias a su elevada absorción de agua.

20 EJEMPLO 8: Evolución de las propiedades mecánicas durante la degradación de los poli(lactida/ ϵ -caprolactona) (PLCLs) sintetizados en los ejemplos 1-4

Los ensayos mecánicos de las muestras no degradadas y de las muestras sumergidas
25 durante 7, 14 y 21 días pertenecientes a los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4 se realizaron en un equipo Instron 5565 a una velocidad de de 10 mm min⁻¹. Las pruebas se efectuaron con una temperatura controlada de 21 \pm 2 °C y una humedad relativa del 50 \pm 5 % siguiendo la norma ISO 527-3/1995. Las propiedades mecánicas ofrecidas corresponden a valores medios de al menos 5 probetas. Estas probetas se obtuvieron a partir de filmes de
30 150-200 μ m preparados por el método de disolución-evaporación en cloroformo seguido de un tratamiento térmico con enfriamiento rápido.

La Figura 8 muestra las curvas más representativas de tensión-deformación de los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4. Como se puede observar el PLCL 502525 tiene un
35 comportamiento claramente elastomérico (módulo secante al 2% de 5,7 MPa y elongación a

rotura de 994 %) sin presencia de punto de fluencia. Por el contrario en las curvas de los PLCL 008515, PLCL 504010 y PLCL 602515 sí se aprecia un punto de fluencia. El PLCL 008515 tiene un módulo secante al 2% de 146,5 MPa y una elongación a rotura de 361%. Los PLCLs sintetizados en los ejemplos 3 y 4 son más rígidos con módulos secantes de
5 336,7MPa y 331,3 MPa, respectivamente. El PLCL 504010 tiene un comportamiento más vítreo con una elongación a rotura del 59%. En cambio, el PLCL 602515 se deforma hasta un 230%.

La Tabla 4 recoge las propiedades mecánicas (módulo secante al 2%, tensión de fluencia,
10 tensión a rotura, elongación a rotura y recuperación elástica) de los PLCLs sintetizados en los ejemplos 1-4 a diferentes tiempos de degradación.

En la primera semana de degradación, el PLCL 008515 sufre un pequeño cambio en sus propiedades hacía un comportamiento más rígido, relacionado con la pequeña relajación entálpica observada en el barrido de DSC (Figura 1). A continuación, según disminuye la
15 temperatura de transición vítrea del material y aumenta la movilidad de las cadenas, el PLCL 008515 gana carácter elastomérico pero sufre un deterioro en sus propiedades mecánicas (módulo secante al 2% y tensión a rotura)

20 El PLCL 502525 únicamente pudo ensayarse de forma previa al inicio del estudio de degradación. Tras una semana sumergido a 37°C en PBS, perdió consistencia y fue imposible llevar a cabo ensayos mecánicos.

En la primera semana de degradación, el PLCL 504010 sufre un importante cambio en sus
25 propiedades hacía un comportamiento más rígido, relacionado con la relajación entálpica observada en el barrido de DSC (Figura 3). La elongación a rotura pasa de un 59% a un 4%. En el día 14 ya no pudieron llevarse a cabo ensayos mecánicos debido a la fragilidad del material.

30 En las primeras dos semanas de degradación, el PLCL 602515 sufre un cambio en sus propiedades hacía un comportamiento más rígido, relacionado con la relajación entálpica observada en el barrido de DSC (Figura 4). En el día 21 se aprecia un deterioro en las propiedades mecánicas (módulo secante al 2%, tensión a rotura, elongación a rotura) del PLCL 602515 como consecuencia de su pérdida de peso molecular.

35

TABLA 4

Nombre ¹		Tensión de fluencia o Límite elástico convencional al 10% ²				
		Módulo secante al 2% (MPa)	Límite elástico convencional al 10% ² (MPa)	Tensión a rotura (MPa)	Elongación a rotura (%)	Recuperación elástica (%)
PLCL 008515	Día 0	146,5 ± 8,9	3,68 ± 0,39	5,38 ± 0,56	361,2 ± 11,1	96,4 ± 1
	Día 7	189,6 ± 19,4	8,14 ± 0,34	7,97 ± 1,00	257,7 ± 15,9	95,4 ± 1
	Día 14	169,1 ± 11,2	5,37 ± 0,36	4,98 ± 0,54	167,2 ± 14,6	97,8 ± 1
	Día 21	32,2 ± 4,0	1,27 ± 0,12	1,56 ± 0,16	422,0 ± 24,0	91,0 ± 1
	Día 0	5,7 ± 0,3	0,44 ± 0,02	2,34 ± 0,19	993,6 ± 33,5	94,1 ± 1
PLCL 504010	Día 0	336,7 ± 39,8	7,41 ± 0,80	5,06 ± 0,42	59,2 ± 7,1	80,9 ± 8
	Día 7	742,8 ± 37,3	-	23,62 ± 1,31	3,8 ± 0,4	-
PLCL 602515	Día 0	331,3 ± 41,3	7,91 ± 0,89	9,21 ± 0,55	229,9 ± 11,8	95,1 ± 2
	Día 7	374,1 ± 30,2	12,12 ± 1,39	11,43 ± 0,48	234,9 ± 25,4	86,8 ± 2
	Día 14	455,4 ± 48,5	12,87 ± 1,07	8,22 ± 0,85	134,3 ± 11,2	96,3 ± 1
	Día 21	225,6 ± 11,0	7,97 ± 1,03	5,71 ± 0,62	38,1 ± 4,2	95,3 ± 2

¹ El PLCL 502525 se volvió demasiado viscoso durante la degradación y no se pudieron hacer ensayos mecánicos debido a su falta de consistencia. El PLCL 504010 se hizo muy

frágil a partir del día 7 de degradación y tampoco se pudieron llevar cabo ensayos mecánicos a otros tiempos de degradación.

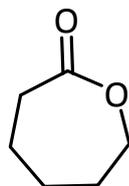
² Puesto que el PLCL 008515 a día 21 de degradación y el PLCL 502525 no presentaron fluencia, se dan valores del límite elástico convencional al 10% usando el módulo secante al

5 2% de deformación.

REIVINDICACIONES

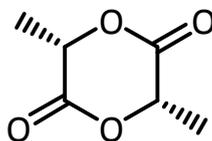
1. Un procedimiento para la obtención de terpolímeros aleatorios mediante polimerización en masa en una sola etapa de:

- 5 a) ϵ -caprolactona de fórmula (I)



(I)

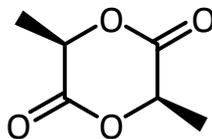
- b) L-lactida de fórmula (II)



(II)

y

- 10 c) D-lactida de fórmula (III)



(III)

- 15 entendiéndose por terpolímeros aleatorios aquellos que tienen un valor de R mayor que 0,85 calculándose R mediante la fórmula $R = \frac{[LA - CL]}{2[LA][CL]}$ siendo [LA] y [CL] respectivamente las fracciones molares de las unidades de repetición de lactida y de ϵ -caprolactona y siendo [LA-CL] la fracción molar de las diadas de ϵ -caprolactona-lactida (o de lactida- ϵ -caprolactona).

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la reacción de polimerización se lleva a cabo en una sola etapa en presencia de un catalizador que se selecciona del grupo que consiste en 2-etilhexanoato de bismuto, hexanoato de bismuto

(BiHex₃), triflato de bismuto (Bi(OTf)₃), etóxido de difenilo de bismuto (Ph₂BiOEt), subsalicilato de bismuto (BiSS) y trifenilo de bismuto (PH₃Bi) que se añade a la mezcla de reacción en estado fundido.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo que consiste en subsalicilato de bismuto (BiSS) y trifenilo de bismuto (PH₃Bi).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la relación molar del total de monómeros (I), (II) y (III) al catalizador está comprendida entre
10 250:1 y 10000:1.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la mezcla de comonómeros (I) a (III) comprende entre un 5 y un 30 mol%, respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III), de ε-caprolactona.

15 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la mezcla de comonómeros (I), (II) y (III) comprende una cantidad de D-lactida entre un 5 mol% y un 72 mol% y una cantidad de L-lactida entre un 5 mol % y un 72 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III).

20 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque los terpolímeros aleatorios se obtienen por reacción de una mezcla de comonómeros en los que el exceso enantiomérico de L-lactida o de D-lactida supera el 5 mol%.

25 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque la mezcla de comonómeros (I) a (III) tiene un contenido molar un contenido molar de ε-caprolactona entre un 5 mol% y un 25 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) y tiene el mismo porcentaje molar de L-Lactida y de D-Lactida

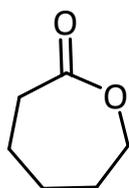
30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la reacción de polimerización transcurre por polimerización por apertura de anillo (ROP) realizándose en masa a temperaturas comprendidas entre 120 y 140°C durante 2 o 3 días de reacción.

35

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se realiza en atmosfera inerte, preferiblemente en atmosfera de N₂.

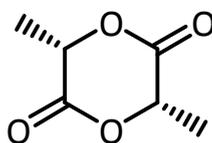
11. Un terpolímero aleatorio obtenible mediante polimerización en una sola etapa de:

5 a) ε-caprolactona de fórmula (I)



(I)

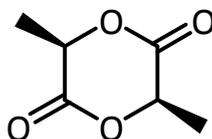
b) L-lactida de fórmula (II)



(II)

y

10 c) D-lactida de fórmula (III)



(III)

entendiéndose por terpolímeros aleatorios aquellos que tienen un valor de R, mayor que 0,85 calculandose R mediante la fórmula $R = \frac{[LA - CL]}{2[LA][CL]}$ siendo [LA] y [CL] respectivamente

15 las fracciones molares de las unidades de repetición de lactida y de ε-caprolactona y siendo [LA-CL] la fracción molar de las diadas de ε-caprolactona-lactida (o de lactida-ε-caprolactona).

12. Terpolímero según la reivindicación 11 caracterizado porque en el procedimiento de obtención la reacción de polimerización se lleva a cabo en una sola etapa en presencia de
20 un catalizador que se selecciona del grupo que consiste en 2-etilhexanoato de bismuto, hexanoato de bismuto (BiHex₃), triflato de bismuto (Bi(OTf)₃), etóxido de difenilo de bismuto (Ph₂BiOEt), subsalicilato de bismuto (BiSS) y trifenilo de bismuto (PH₃Bi).

13. Terpolímero según la reivindicación 12 caracterizado porque el catalizador se selecciona del grupo que consiste en subsalicilato de bismuto (BiSS) y trifenilo de bismuto (PH₃Bi).

5 14. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 caracterizado porque la relación molar del total de monómeros (I), (II) y (III) al catalizador está comprendida entre 250:1 y 10000:1.

10 15. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 caracterizado porque en el procedimiento de obtención la mezcla de comonómeros (I) a (IV) comprende entre un 5 y un 30% molar, respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III), de ε-caprolactona.

15 16. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 caracterizado porque en el procedimiento de obtención la mezcla de comonómeros (I), (II) y (III) comprende una cantidad de D-lactida entre un 5 y un 72 y una cantidad de L-lactida entre un 5 y un 72% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III).

20 17. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 caracterizado porque en el procedimiento de obtención se utiliza una mezcla de comonómeros en los que el exceso enantiomérico de L-lactida o de D-lactida supera el 5%.

25 18. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16 caracterizado porque la mezcla de comonómeros (I) a (III) tiene un contenido molar de ε-caprolactona entre un 5 y un 25 mol% respecto al total de comonómeros (I), (II) y (III) y tiene el mismo porcentaje molar de L-Lactida y de D-Lactida

30 19. Terpolímero según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18 caracterizado porque en el procedimiento de obtención la reacción de polimerización transcurre por polimerización por apertura de anillo (ROP) realizándose en masa a temperaturas comprendidas entre 120 y 140°C durante 2 o 3 días de reacción.

35 20. Mezclas de uno o más de los terpolímeros según se definen en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19.

21. Materiales compuestos que comprenden uno o más terpolímeros según se definen en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19.

22. Materiales compuestos según la reivindicación 21 que comprenden además del terpolímero uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en materiales de refuerzo mecánico, materiales capaces de conferir bioactividad, materiales capaces de
5 conferir actividad antibacteriana.

23. Dispositivos o implantes médicos que comprenden uno o más terpolímeros según se definen en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 22.

10 24. Anclajes celulares que comprenden uno o más terpolímeros según se definen en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 22.

25. Plásticos que comprenden uno o más terpolímeros según se definen en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 22 y otros materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles.

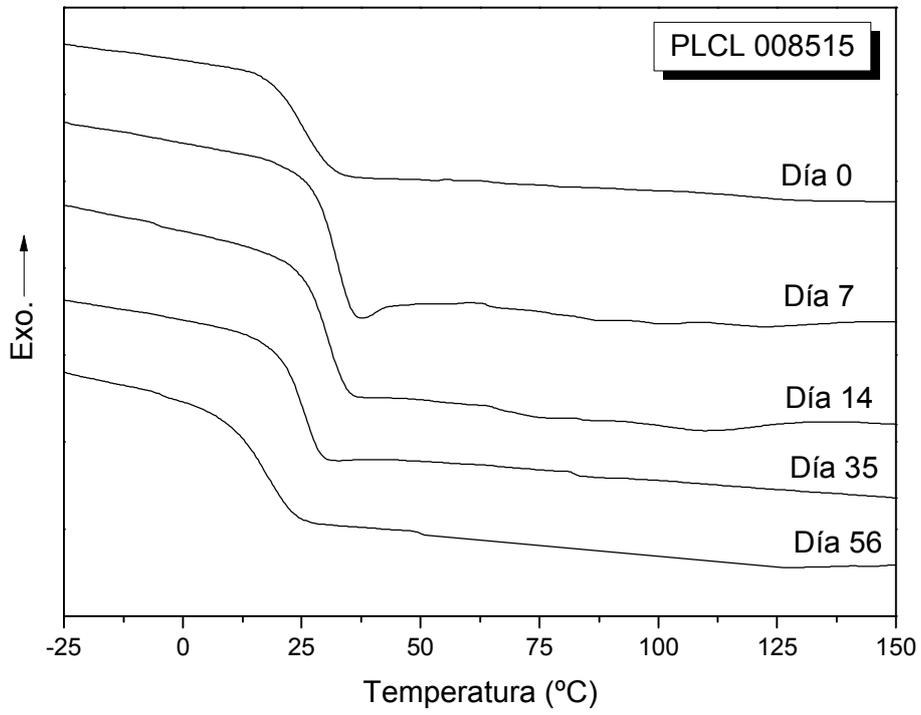


Figura 1

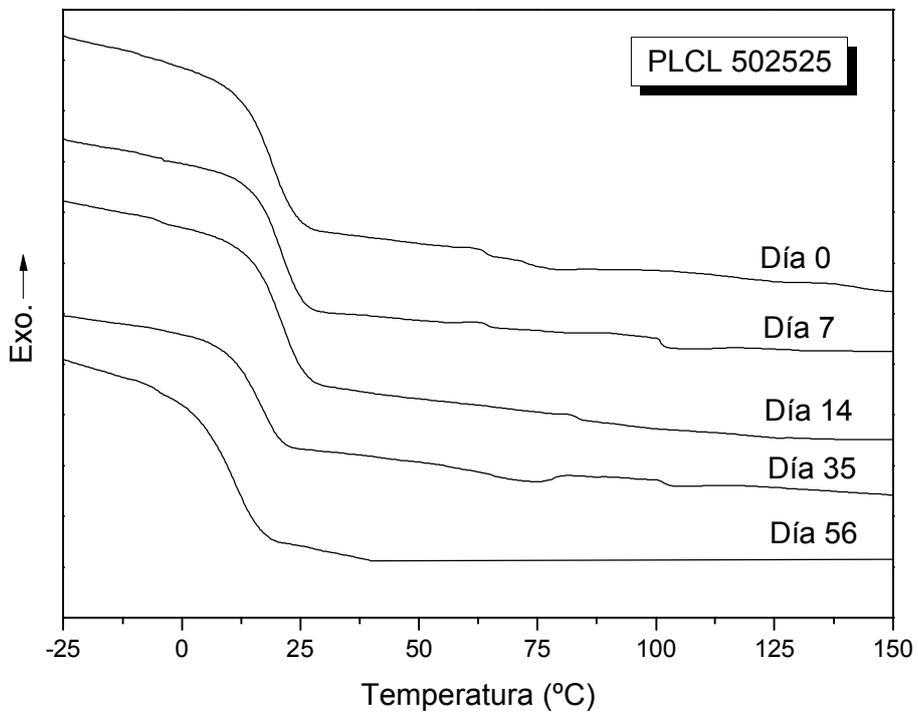


Figura 2

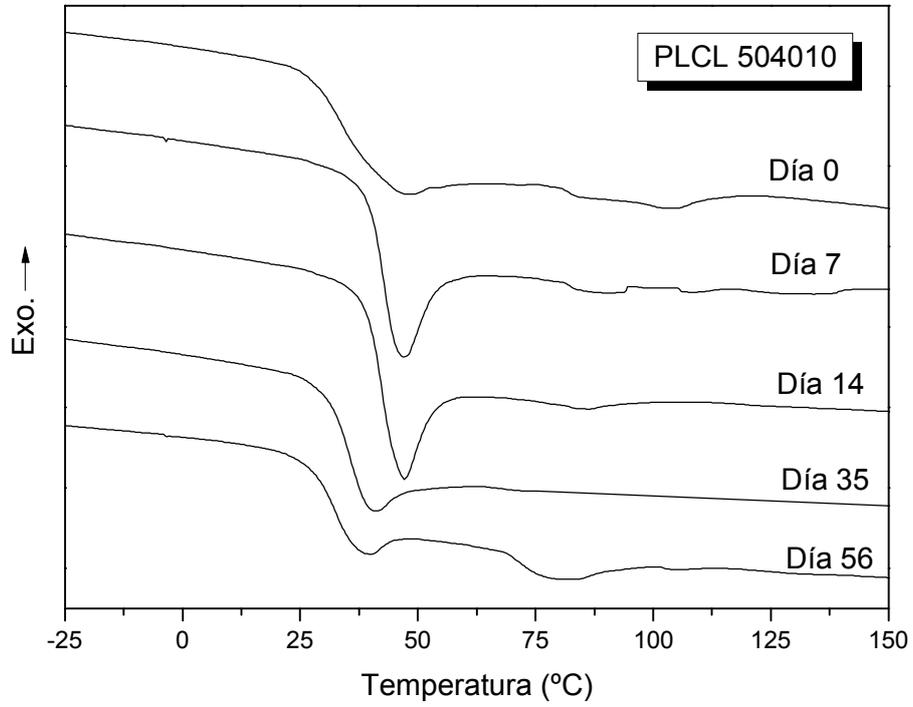


Figura 3

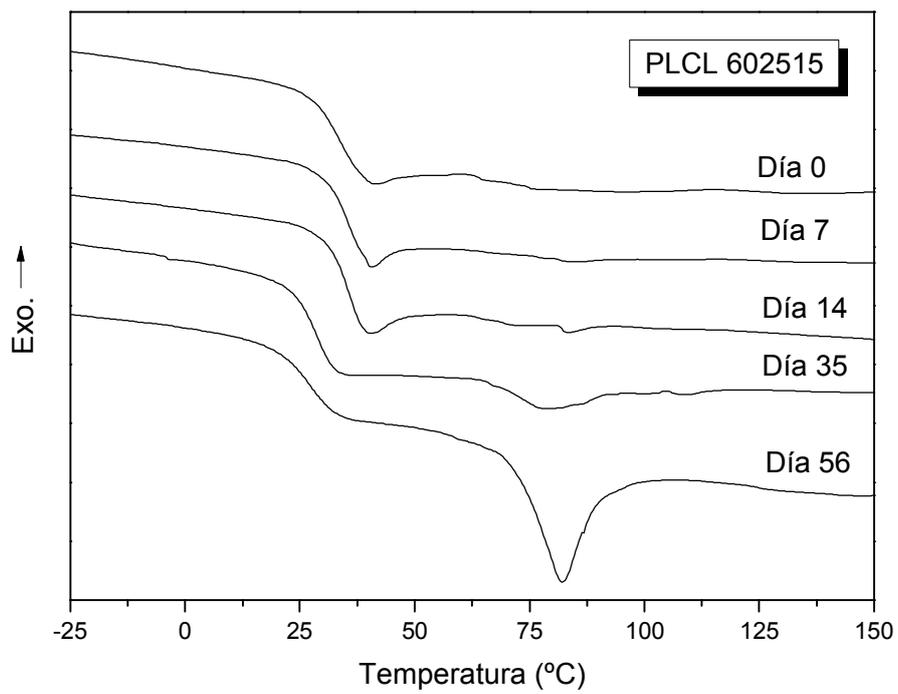


Figura 4

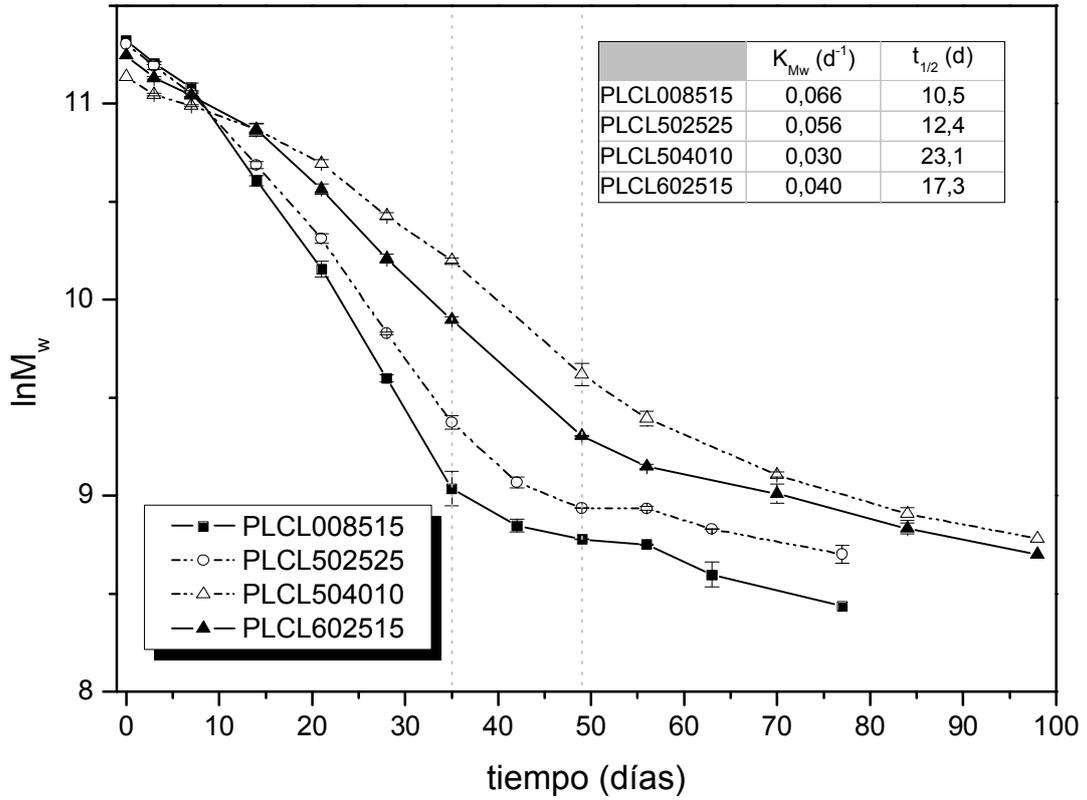


Figura 5

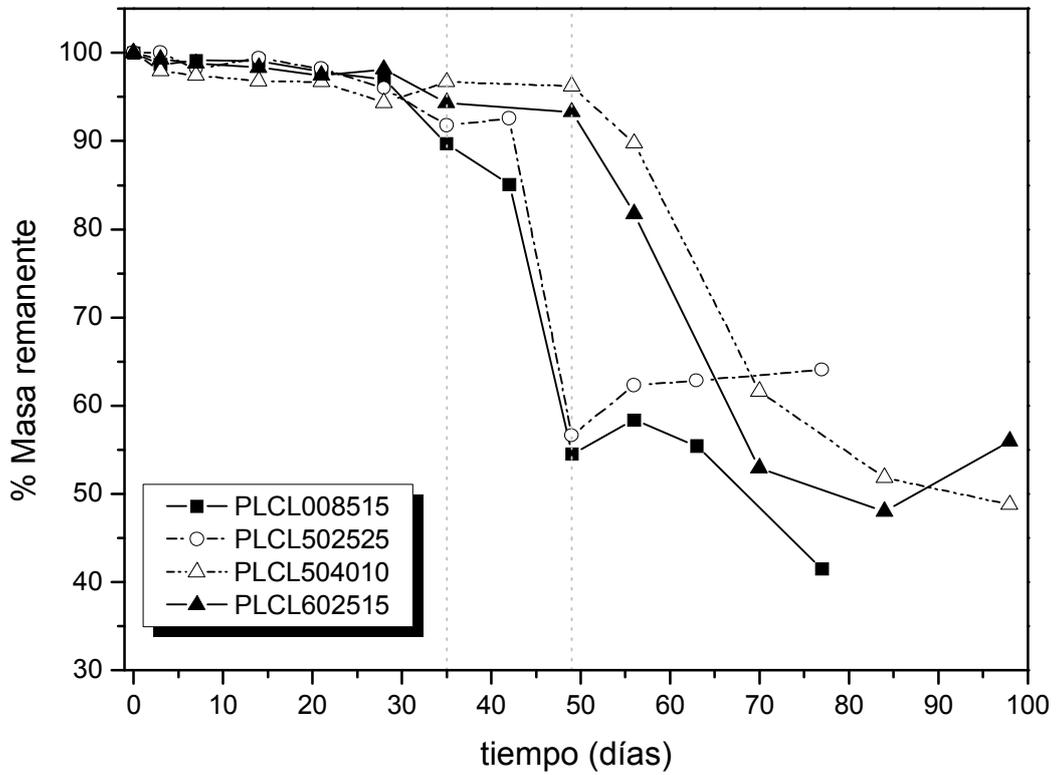


Figura 6

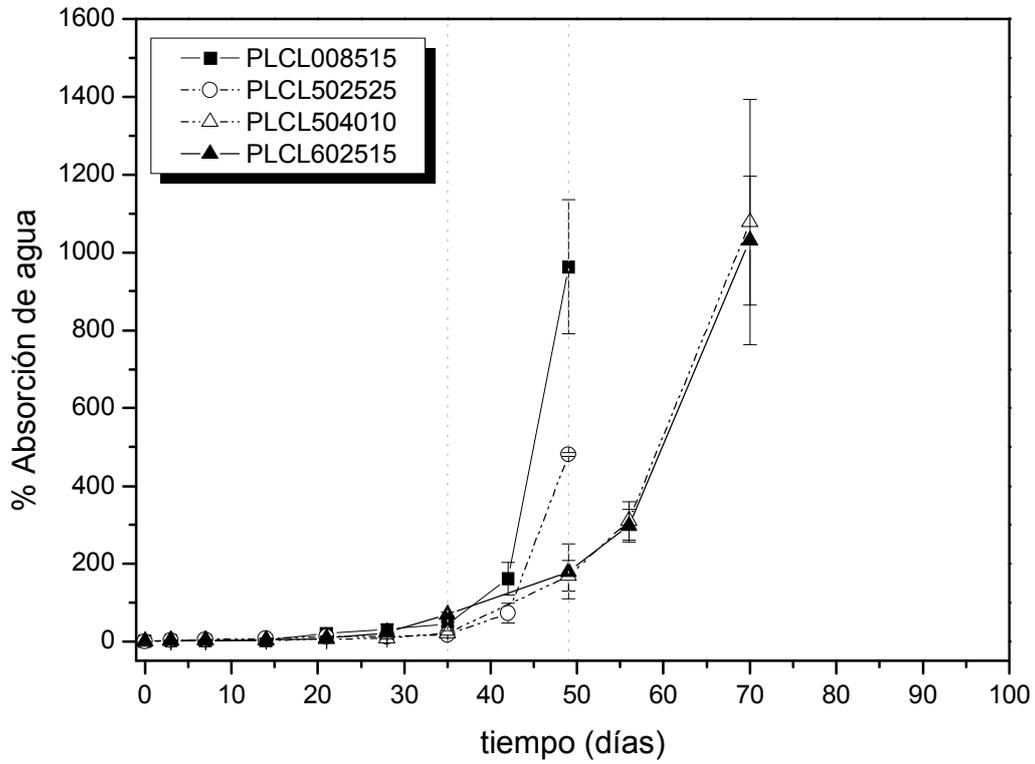


Figura 7

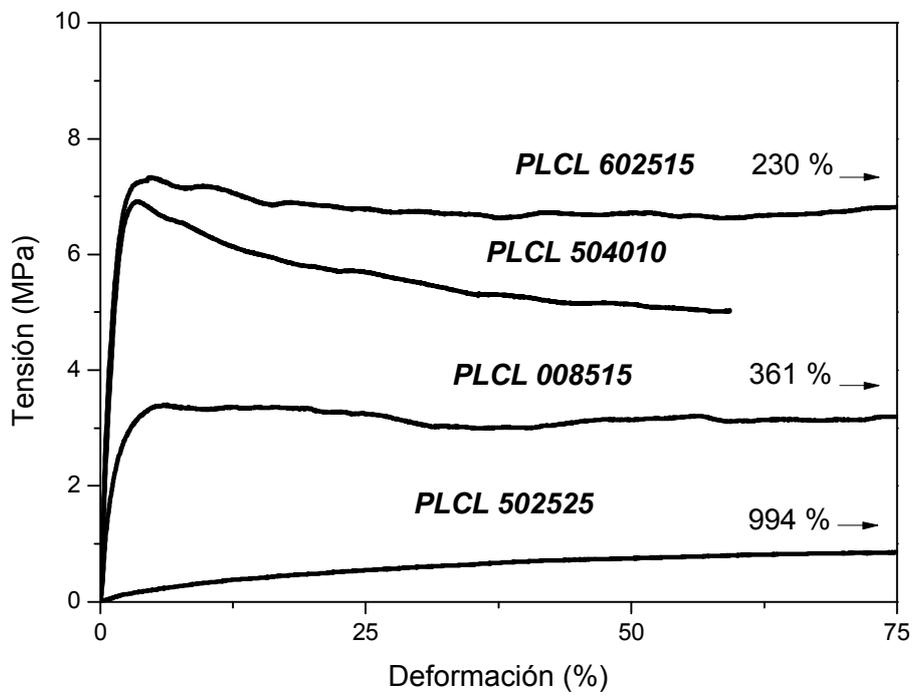


Figura 8