

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 728**

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

A61L 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008** **E 08833838 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2203500**

54 Título: **Formulaciones de polímero absorbibles**

30 Prioridad:

28.09.2007 US 864153

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

23.11.2015

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
RT. 22 WEST, P.O. BOX 151
SOMERVILLE, NJ 08876-0151, US**

72 Inventor/es:

**ANDJELIC, SASA y
ZABROSKY, TARA, L.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 551 728 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).

Formulaciones de polímero absorbibles**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a formulaciones de polímero absorbibles inyectables para aplicaciones de cirugía plástica y reparadora, y métodos de uso de las mismas con un co-poliéster absorbible de un poliéster de condensación y épsilon-caprolactona. La invención también se refiere a usos en métodos de relleno de tejido blando usando co-poliéster absorbible de un poliéster de policondensación y al menos una lactona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La reparación o el aumento de tejido blando, tal como defectos de tejido blando, o anomalías del contorno producidas por una variedad de factores, tales como defectos faciales, acné, cicatrización o envejecimiento quirúrgico, accidentes o motivos puramente cosméticos, ha demostrado ser exigente. Se han usado varios materiales para corregir los defectos de tejido blando o aumentar el tejido blando, con grados variables de éxito. Antes se usó silicona líquida para corregir defectos menores de tejido blando en los que estaban presentes tensión mecánica mínima en el sitio del receptor. Desafortunadamente, parece que la silicona líquida de estas inyecciones puede migrar a partes del cuerpo remotas y producir una variedad de problemas fisiológicos y clínicos. En respuesta a estos problemas y al mal uso de la silicona líquida, la FDA prohibió en ocasiones el uso de la silicona líquida en seres humanos.

25 En los años 70 estuvo disponible colágeno bovino inyectable reconstituido y pareció ser un tratamiento eficaz para defectos de tejido blando. Sin embargo, con el tiempo, los beneficios del tratamiento con colágeno han demostrado ser breves; el colágeno se reabsorbe en dos a tres meses. Adicionalmente, deben emplearse medidas de seguridad con este material para evitar reacciones alérgicas a las proteínas bovinas en el colágeno. Para resolver estas limitaciones, se ha introducido colágeno reticulado para prolongar el efecto de los tratamientos a aproximadamente seis (6) meses. Sin embargo, todavía pueden producirse reacciones alérgicas con el material de colágeno reticulado y todavía se requiere la frecuente re-administración del material reticulado.

35 La patente de EE.UU. 6.716.251, cedida a Aventis Pharmaceuticals Holdings, Inc., describe el uso de un implante de inyección para rellenar arrugas, líneas finas, grietas y cicatrices de la piel, para cirugía reparadora o plástica, dermatología estética y para rellenar encías en el tratamiento dental. El implante incluye microesferas o micropartículas de polímero biológicamente absorbible suspensas en un gel. Se describen dos familias de polímeros como adecuadas, las policaprolactonas (y en particular las poli-épsilon-caprolactonas), además de las polilactidas (ácidos polilácticos o PLA), las poli-glicolidas (ácidos poliglicólicos o PGA) y sus copolímeros (ácidos polilácticos-co-glicólicos o PLAGA).

40 La patente de EE.UU. 4.938.763, cedida a Atrix Laboratories, Inc., desvela el uso de polímeros biodegradables como implantes protésicos y sistemas de administración de fármaco de liberación controlada, que pueden administrarse como líquidos mediante, por ejemplo, una jeringa y aguja, pero que coagulan o se curan poco después de dosificar para formar un sólido. Los implantes son biodegradables debido a que están hechos de polímeros y copolímeros biodegradables que comprenden dos tipos de sistemas de polímeros: termoplásticos y termoestables. Ejemplos de sistemas termoplásticos son polilactidas, poliglicolidas, policaprolactonas y poliamidas, preferentemente polilactidas, policaprolactonas, y copolímeros de las mismas, con glicolida, en los que hay más regiones amorfas para potenciar la solubilidad. Los polímeros usados en el sistema termoestable son polímeros multifuncionales que se sintetizan primero mediante copolimerización de tanto DL-lactida como L-lactida con épsilon-caprolactona. A continuación, los prepolímeros terminados en poliol se convierten en prepolímeros terminados en éster acrílico, preferentemente por acilación del extremo alcohol con cloruro de acilo mediante una técnica similar a Sohotten-Baumann, es decir, reacción de haluros de acilo con alcoholes. Los prepolímeros terminados en éster acrílico también pueden sintetizarse de otras formas, tales como reacción de ácidos carboxílicos (es decir, ácido acrílico o metacrílico) con alcoholes, reacción de ésteres de ácidos carboxílicos (es decir, acrilato de metilo o metacrilato de metilo) con alcoholes por transesterificación y reacción de acrilatos de isocianatoalquilo (es decir, metacrilato de isocianatoetilo) con alcoholes.

60 La formación de adherencias después de la cirugía peritoneal es una causa importante de obstrucción intestinal posoperatoria, en fertilidad, y dolor pélvico crónico. Además, la formación de adherencias puede producirse después de cirugía abdominal, ginecológica, cardíaca, torácica, espinal, ENT u ortopédica (por ejemplo, tendón, articulación y rodilla). Por tanto, una metodología por la que podría reducirse o prevenirse la formación de adherencias después de la cirugía sería de gran beneficio en reducir la morbilidad posoperatoria.

65 El enfoque más directo para reducir la incidencia de la formación de adherencias sigue manteniendo físicamente separadas las superficies adhesiogénicas con una barrera mecánica. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 6.403.655, cedida a Ethicon, Inc., describe un método para prevenir la formación de adherencias entre tejidos colocando un barrera de prevención de las adherencias de polioxaéster entre tales tejidos. En la divulgación se

ejemplifican un polioxaéster de ácido 3,6-dioxaoctanodioico y etilenglicol, además de un copolímero de polioxaéster/caprolactona/glicolida.

La patente de EE.UU. N° 5.644.002 cedida a Ethicon, Inc., describe polímeros absorbibles y mezclas de poliéster de policondensación y poliésteres alifáticos basadas en monómeros de lactona, en los que el poliéster de policondensación es el producto de reacción de ácido diglicólico y un alcohol seleccionado del grupo que consiste en glicerol, pentaeritritol, trimetilolpropano, polietilenglicoles terminados en hidroxilo, etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol y 1,8-octanodiol. Esta referencia enseña que la incorporación de poli(etilenglicoles) terminados en hidroxilo en el poliéster de policondensación se desea debido a que conduce a polímeros que son útiles como barreras de prevención de las adherencias. Adicionalmente, esta referencia desvela que pueden aplicarse recubrimientos ultra-finos de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micrómetros a superficies de tejido para la prevención de adherencias. Algunas composiciones de esta referencia pueden usarse como cargas de aumento de tejido blando.

Las patentes de EE.UU. n° 3.997.512, 4.048.256, 4.076.798, 4.095.600, 4.118.470 y 4.122.129, cedidas a American Cyanamid Company, describen poliésteres de policondensación biocompatibles y absorbibles, que son el producto de policondensación de ácido diglicólico y glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol y similares. Específicamente, la patente de EE.UU. N° 4.095.600 describe un producto de reacción de (a) aproximadamente 2 al 50 % en peso del poliéster de policondensación y (b) ácido poliglicólico, basado en el peso total del poliéster de policondensación y ácido poliglicólico, para formar una película polimérica auto-portante para su uso, por ejemplo, en la administración de fármacos. Esta referencia no dice nada con respecto al uso de la composición para la prevención de adherencias.

El documento US 2006/051398 desvela un método para prevenir la adherencia usando un co-poliéster que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo y etilenglicol; y el co-poliéster comprende aproximadamente 40 al 50% en peso del poliéster de policondensación basado en el peso total del co-poliéster.

El documento WO 2008/055086 desvela composiciones de co-poliéster absorbibles semi-cristalinas que comprenden el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona, en las que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo y dietilenglicol; y el co-poliéster comprende aproximadamente 30 al 60% en peso del poliéster de policondensación basado en el peso total del co-poliéster. Este documento también desvela dispositivos médicos, tales como suturas absorbibles y microesferas absorbibles, y métodos de preparación de tales microesferas absorbibles.

El documento US 6.403.655 desvela métodos para prevenir la formación de adherencias entre tejidos en un animal colocando un barrera de prevención de la adherencia de polioxaéster estéril entre los tejidos del animal para prevenir que se forme una adherencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a un co-poliéster adecuado para cirugía plástica y reparadora. El co-poliéster incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de: ácido diglicólico, opcionalmente también un derivado de ácido diglicólico, y un diol, caracterizado porque el co-poliéster comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, teniendo el co-poliéster las propiedades de ser líquido a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano y de hidrolizarse sustancialmente completamente *in vivo* en tejido animal en el plazo de 700 días desde el momento de la administración del co-poliéster en el tejido.

Una realización se refiere a un proceso para preparar un co-poliéster que comprende hacer reaccionar ácido diglicólico con un diol para producir un dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo). Posteriormente, se hace reaccionar un homopolímero de dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo) con épsilon-caprolactona para producir el co-poliéster que incluye de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, y es líquido a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano.

Otra realización se refiere a un proceso para preparar un co-poliéster que tiene peso molecular promedio en peso de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000, que comprende hacer reaccionar ácido diglicólico y/o un derivado del mismo con etilenglicol para producir poli(diglicolato de etileno) (PEDG), o con dietilenglicol para producir poli(diglicolato de etoxietileno) (PEEDG), teniendo cualquiera un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 g/mol, y posteriormente hacer reaccionar el PEDG o PEEDG con un alcohol y épsilon-caprolactona para producir el co-poliéster, en el que el alcohol está seleccionado de dietilenglicol, N-metildietanolamina y N,N,N',N'-tetra(2-hidroxipropil)-etilendiamina.

También se proporciona una composición que comprende un co-poliéster que incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el

producto de reacción de ácido diglicólico, opcionalmente también un derivado de ácido glicólico, y un diol, caracterizado porque dicho co-poliéster comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, y la composición es líquida a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano, para su uso en un método de rellenar tejido blando que comprende administrar dicha composición al tejido blando. El co-poliéster puede tener una Tg de aproximadamente -30 a aproximadamente -60 °C y peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 30.000 g/mol. Alternativamente, el co-poliéster puede tener una Tg de aproximadamente -50 a aproximadamente -60 °C y peso molecular promedio en peso de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000 g/mol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Co-Poliésteres y usos de los mismos para cirugía plástica y reparadora

En la presente solicitud, una discusión de un componente singular, composición o componente incluye la discusión de pluralidad de los mismos, y viceversa. Por ejemplo, la discusión (o divulgación) de un co-poliéster también incluye la divulgación de co-poliésteres.

A menos que se indique lo contrario, las mediciones de viscosidad inherente (IV) incluidas en la solicitud se obtienen realizando las mediciones en una disolución de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25 °C.

El co-poliéster de la presente realización y la composición (composiciones) que incluyen tal co-poliéster son cargas sintéticas absorbibles relativamente de larga duración que minimizan o eliminan las frecuentes inyecciones en el cuerpo. El co-poliéster y la composición (composiciones) son líquidos a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano. Además, el co-poliéster de la presente realización comprende un componente de poli(diglicolato de etileno) hidrófilo (o componentes hidrófilos similares) que, cuando se inyectan en medios acuosos, permite el hinchamiento parcial del implante de co-poliéster haciendo el material muy blando, completamente compresible, pero todavía de forma que mantenga su forma durante un largo tiempo residual. Los polímeros (es decir, los co-poliésteres) de la presente realización son líquidos o sólidos blandos con viscosidades inherentes (IV) que oscilan entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,90 dl/g. Este intervalo de viscosidad es suficientemente alto para minimizar las reacciones de tejido que frecuentemente están asociadas a polímeros de bajo peso molecular. Una composición que comprende el co-poliéster y una cierta cantidad de un disolvente biocompatible, tal como benzoato de bencilo o tetraglicol, permite inyecciones de polímero menos dolorosas con reacciones del tejido mínimas. En un tipo alternativo de un co-poliéster incluido en la presente realización (tratada más adelante), el co-poliéster tiene viscosidades inherentes (IV) que oscilan entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 0,30 dl/g.

El co-poliéster de la presente realización (y una composición que lo contiene) tiene propiedades que lo hacen adecuado para aplicaciones de cirugía plástica y reparadora. Así, el co-poliéster y la composición son formulaciones de polímero líquido absorbibles inyectables (a condiciones ambientales y/o a la temperatura del cuerpo humano). Los co-poliésteres son cargas de absorción prolongada, es decir, se hidrolizan sustancialmente completamente *in vivo*, en un animal, tal como un ser humano, no después de aproximadamente 700 días, tales como no después de aproximadamente 560 días, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 meses, o en el plazo de aproximadamente 300 a aproximadamente 700 días desde el momento de la administración de los co-poliésteres en el tejido.

Dos tipos de co-poliésteres están incluidos en la presente realización: A) co-poliésteres de alto peso molecular (MW); y B) co-poliésteres de bajo MW.

A. Co-poliésteres de alto MW

Los co-poliésteres de alto MW tienen una Tg (temperatura de transición vítrea) de aproximadamente -30 a aproximadamente -60 °C, tal como aproximadamente -35 a aproximadamente -55 °C, o aproximadamente -38,5 a aproximadamente -55 °C, e incluyen de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80%, tal como de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 70 % en peso, del componente de épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster. El co-poliéster tiene una viscosidad del fundido de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 120.000, tal como aproximadamente 11.000 a aproximadamente 100.000, o aproximadamente 11.500 a aproximadamente 60.000 cps (centipoise). El co-poliéster comprende de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50% en peso del poliéster de policondensación basado en el peso total del co-poliéster. El poliéster de policondensación tiene una Tg de aproximadamente 5 a aproximadamente -20 °C, tal como aproximadamente 0 a aproximadamente -15 °C.

El co-poliéster incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, añadido en la segunda etapa de polimerización por apertura del anillo ("ROP"). El poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo, y un diol. El derivado del ácido diglicólico puede ser ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, y combinaciones de los mismos. Dioles adecuados incluyen, sin limitaciones, etilenglicol, dietilenglicol (DEG) y N-metildietanolamina (NMDEA).

El co-poliéster de la presente realización se prepara como se trata más adelante.

5 El poliéster de policondensación puede sintetizarse por técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, en una polimerización por condensación, pueden polimerizarse ácido diglicólico y etilenglicol en presencia de un catalizador a temperaturas elevadas y presiones reducidas. Puede usarse una variedad de catalizadores, pero se ha encontrado que son útiles compuestos organometálicos.

10 El catalizador para la etapa de policondensación de la síntesis está preferentemente basado en estaño, por ejemplo, octoato estannoso. El catalizador más deseable es óxido de dibutilestaño, que está presente en la mezcla de monómeros de ácido diglicólico/etilenglicol a una relación molar suficientemente eficaz de monómero con respecto a catalizador, por ejemplo, que oscila de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100.000/1. Por ejemplo, se ha encontrado que la relación de 10.000/1 es bastante adecuada. La reacción normalmente se lleva a cabo a un intervalo de temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 220 °C, preferentemente de
15 aproximadamente 140 °C a aproximadamente 180 °C, bajo una atmósfera inerte hasta que se completa la esterificación de ácido diglicólico. Preferentemente, se ha encontrado que 165 °C es una temperatura de reacción deseable cuando se emplea un reactor verticalmente agitado. Debe observarse que la temperatura de reacción óptima puede ser dependiente del reactor y del nivel de catalizador, pero puede encontrarse por un experto habitual en la materia mediante experimentos rutinarios. La primera etapa de la reacción de policondensación (gas inerte a
20 presión atmosférica) va seguida de polimerización a presión reducida hasta que se logran el peso molecular y la viscosidad deseados. En lugar de etilenglicol pueden usarse otros dioles, tales como dietilenglicol (DEG), o N-metildietanolamina (NMDEA). Si se usan otros dioles, la síntesis del poliéster de policondensación puede realizarse de una manera similar, como será evidente para los expertos.

25 El peso molecular promedio en peso del polímero de policondensación (es decir, poliéster de policondensación) puede oscilar de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 g/mol, de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 20.000 g/mol, o puede ser aproximadamente 10.000 g/mol. Esto se corresponde con un intervalo de viscosidad inherente (IV) de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,60 dl/g.

30 La cantidad de poliéster de policondensación usada para preparar el co-poliéster es de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50% en peso, basado en el peso total del co-poliéster.

El co-poliéster de la presente realización puede sintetizarse convenientemente mediante la reacción de un homopolímero de dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo) o un dihidroxi-poli(diglicolato de diol) con la épsilon-caprolactona por técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, el poliéster de policondensación, hecho con un diol, se usa como un macroiniciador de α,ω -dihidroxi en una posterior
35 polimerización por apertura de anillo (ROP) con la épsilon-caprolactona. El monómero de épsilon-caprolactona se copolimeriza en el poliéster de policondensación en presencia de un catalizador organometálico convencional a temperaturas elevadas. El catalizador para la ROP puede ya estar presente como catalizador residual en el poliéster de policondensación o puede añadirse un catalizador adicional en esta segunda etapa de la síntesis. Un catalizador adecuado añadido en el momento de la ROP puede ser un catalizador organometálico. El catalizador organometálico de apertura de anillo está preferentemente basado en estaño, por ejemplo, octoato estannoso, y está presente en una cantidad suficientemente eficaz en la mezcla de monómeros, preferentemente en una relación molar del monómero de épsilon-caprolactona con respecto al catalizador que oscila de aproximadamente 20.000/1 al
40 infinito (es decir, no se usa catalizador adicional). Así, podría utilizarse un compuesto de estaño IV tal como óxido de dibutilestaño a una relación de diácido, por ejemplo, ácido diglicólico con respecto a catalizador de aproximadamente 10.000/1 para preparar el poliéster de policondensación y luego añadir un compuesto de estaño II tal como octoato estannoso a una relación molar de épsilon-caprolactona con respecto a catalizador añadido de aproximadamente 240.000/1 en el momento de la polimerización por apertura de anillo. Los co-poliésteres de la presente invención pueden sintetizarse alternativamente sin catalizador adicional que se añade en el momento de la ROP como se describe en el Ejemplo 10A. Aunque este ejemplo describe los co-poliésteres de una realización diferente, los expertos habituales entenderán fácilmente cómo adaptar los principios de los mismos a la presente realización de la invención.

55 La etapa de ROP puede realizarse inmediatamente en el mismo reactor que el usado para sintetizar el poliéster de policondensación inmediatamente después de completarse la etapa de policondensación, si el reactor puede proporcionar transferencia de calor y agitación adecuadas. La épsilon-caprolactona puede añadirse como un líquido. Alternativamente, la ROP puede realizarse en un reactor separado en una fecha posterior, o en el reactor usado para el poliéster de policondensación en una fecha posterior. Si éste es el caso, el poliéster de policondensación se descarga de su reactor y se almacena en un entorno que minimiza la captación de agua e hidrólisis. Entonces se
60 añade la épsilon-caprolactona. El reactor se cierra y se reduce la presión. El reactor se mantiene normalmente a vacío durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, durante la noche, para permitir el secado. Entonces se introduce nitrógeno en el reactor para llevar la presión a ligeramente por encima de una atmósfera, y se repite el ciclo de purga durante un total de tres veces. La temperatura de la masa de reacción se lleva hasta 130 °C. Una vez a esta temperatura, el agitador se activa. La temperatura se aumenta entonces a 150 °C para completar la mezcla. La etapa de mezcla es esencial para producir los co-poliésteres de la presente invención, ya que la mezcla
65

inadecuada tiende a permitir la formación de secuencias homopoliméricas que pueden entonces cristalizar a un grado superior al óptimo. Para garantizar que los reactantes se mezclan completamente, pueden usarse convenientemente sondas espectroscópicas *in situ* (tales como del infrarrojos cercano). Si va a añadirse catalizador adicional, normalmente se añade una vez el lote se ha mezclado completamente. La temperatura se lleva rápidamente a la temperatura de reacción final, con 190 °C en una realización, y se mantiene allí durante normalmente 18-20 horas. Las condiciones de reacción exactas dependerán del catalizador y su nivel; las temperaturas de reacción finales pueden variar de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 210 °C y más preferentemente de aproximadamente 190 °C a aproximadamente 200 °C. Los tiempos de reacción pueden variar de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20 horas, dependiendo del catalizador y su nivel, y normalmente la reacción se realiza hasta que se logra la conversión deseada de monómero en polímero.

Bajo las condiciones anteriormente descritas, los co-poliésteres de poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona normalmente tendrán un peso molecular promedio en peso (MW) de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 30.000, tal como aproximadamente 12.000 a aproximadamente 26.000, o aproximadamente 15.000 a aproximadamente 25.000 g/mol (también conocido como Daltons). Estos pesos moleculares se corresponden con viscosidad inherente, normalmente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,90 decilitros por gramo (dl/g), tal como aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 dl/g, aproximadamente 0,60 a aproximadamente 0,70 dl/g, o aproximadamente 0,65 dl/g, como se mide en una disolución de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25 °C.

El co-poliéster puede usarse en la cirugía plástica o reparadora como tal, o en una composición (también denominada en el presente documento una "formulación"), que incluye el co-poliéster y un disolvente biocompatible. Disolventes biocompatibles adecuados incluyen, sin limitaciones, benzoato de bencilo, tetraglicol, triacetina, Tween 20 (polisorbato 20), monolaurato de éter de poli(etilenglicol)sorbitano y Tween80 (polisorbato 80), monooleato de éter de poli(etilenglicol)sorbitano. La cantidad del disolvente en la formulación es de forma que disminuya el dolor asociado a las inyecciones de polímero. Por ejemplo, la formulación puede contener de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60%, tal como de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, aproximadamente del 20% a aproximadamente el 40% en volumen del disolvente biocompatible. La formulación puede tener una viscosidad del fundido de aproximadamente 50 a aproximadamente 20.000, tal como aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000, o aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000 cps.

B. Co-poliésteres de bajo MW

Como se trata anteriormente, en otro aspecto de la presente realización, el co-poliéster tiene menor peso molecular promedio en peso, y menor IV. Estos materiales de baja viscosidad, bajo MW, permiten inyecciones a través de un pequeño tamaño de aguja sin usar un disolvente orgánico, o si el disolvente es necesario, usándolo en concentraciones relativamente pequeñas. El peso molecular promedio en peso de tal co-poliéster es aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000, tal como aproximadamente 4.000 a aproximadamente 6.000, o aproximadamente 5.000 g/mol, y su IV es aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,35, tal como aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3, o aproximadamente 0,25 dl/g. La T_g de este co-poliéster es aproximadamente -50 °C a aproximadamente -60 °C, tal como aproximadamente -55 °C. Este co-poliéster incluye de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 80% en peso de la épsilon-caprolactona, y de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40% en peso del poliéster de policondensación, basado en el peso total del co-poliéster. Este co-poliéster tiene una viscosidad del fundido de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000, tal como aproximadamente 10.000 a aproximadamente 40.000, o aproximadamente 20.000 a aproximadamente 25.000 cps (centipoise).

Tal co-poliéster se prepara por un proceso ligeramente modificado. En particular, la síntesis de tales co-poliésteres se lleva a cabo sintetizando inicialmente un PEDG de bajo peso molecular haciendo reaccionar ácido diglicólico con etilenglicol, o PEEDG de bajo peso molecular haciendo reaccionar ácido diglicólico con dietilenglicol. Entonces, al PEDG o PEEDG (que puede denominarse cada uno un polímero de policondensación) se añade un alcohol adicional, tal como dioles (por ejemplo, DEG, NMDEA) o un alcohol multi-hidroxílico (Quadrol, N,N,N',N'-tetra(2-hidroxipropil)etilendiamina), en la segunda etapa de copolimerización realizada con épsilon-caprolactona, como se ilustra en los Ejemplos 3A, 3B, 7A-7E. El peso molecular promedio en peso del PEDG o PEEDG puede oscilar de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 g/mol. El PEDG o PEEDG (es decir, poliéster de policondensación) tiene una T_g de aproximadamente -50 a aproximadamente -60 °C, tal como de aproximadamente -55 °C. De otro modo, la síntesis de tales co-poliésteres de bajo MW se lleva a cabo de sustancialmente la misma manera que la de los co-poliésteres de alto MW, descritos anteriormente.

Para todos los tipos y realizaciones de co-poliésteres usados para cirugía plástica y reparadora, cuando el peso molecular del polímero de policondensación es menor de aproximadamente 1.000 g/mol, el peso molecular del co-poliéster final es demasiado bajo como para lograr las propiedades deseadas necesarias para las aplicaciones de cirugía plástica y reparadora del co-poliéster. Aunque puede aumentarse el peso molecular aumentando el tiempo de reacción, cada vez es más difícil lograr peso molecular muy alto. Los presentes inventores han encontrado, en general, que un peso molecular del polímero de policondensación superior a aproximadamente 30.000 g/mol no es necesario para lograr propiedades deseables. Podría, sin embargo, preverse que este valor no es un nivel absoluto.

Podría, por ejemplo, aumentarse el peso molecular del polímero de policondensación y reducirse la cantidad del componente de épsilon-caprolactona usada en la preparación del co-poliéster final.

Antes del uso de cualquiera de los co-poliésteres de la presente realización para rellenar tejido blando (tratado más adelante), los co-poliésteres pueden esterilizarse por técnicas convencionales, por ejemplo, por irradiación gamma (γ) (20 kGy). Una propiedad interesante e importante de los co-poliésteres es la considerable ausencia en ellos de monómeros residuales, antes o después de la esterilización. Como será apreciado por aquellos expertos en la materia, esto es una propiedad muy deseable, ya que algunos polímeros conocidos hasta la fecha usados para aplicaciones similares son conocidos por producir reacciones de tejidos adversas atribuidas a la presencia de monómeros en los polímeros.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende un co-poliéster que incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico, opcionalmente también un derivado de ácido glicólico, y un diol, caracterizado porque dicho co-poliéster comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, y la composición es líquida a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano, para su uso en un método de relleno de tejido blando, por ejemplo, en un ser humano, que comprende administrar dicha composición al tejido blando. La composición puede incluir un disolvente biocompatible. El método puede ser un método usado para aplicaciones de cirugía plástica o reparadora de tejido blando, tal como la cara de un paciente, por ejemplo, para el aumento de labios, reconstrucción de labios o remodelado del cuerpo.

El método normalmente comprende administrar la composición que incluye el co-poliéster inyectando la composición, en la capa subcutánea de la piel en la que se desea la cirugía facial cosmética o reconstructiva. Si la composición está prevista para su uso en un método de aumento de labios o reconstrucción de labios, la inyección es por encima del tejido muscular del labio. Dependiendo del área afectada, la cantidad de la composición usada puede variar, como será evidente para aquellos expertos en la materia.

El método puede comprender una o más de una inyección para cubrir el área deseada o para lograr el resultado deseado.

Todos los ejemplos en la presente solicitud se presentan para fines ilustrativos solo, y no limitan el alcance de la divulgación, que se define por la memoria descriptiva entera y reivindicaciones.

EJEMPLO 1

Síntesis de poli(diglicolato de etileno) (PEDG) terminado en hidroxilo

Se empleó un reactor de agitación doble con palas estampadas HELICONE engranadas (reactor Atlantic 10CV). Después de cargar el reactor con 10,0 kg de ácido diglicólico, 13,9 kg de etilenglicol (EG) y 1,86 gramos de catalizador de óxido de dibutilestano, la presión se redujo a por debajo de 1 Torr y el vacío se preservó durante la noche. Al día siguiente se liberó el vacío con nitrógeno seco (puede sustituirse con argón) y se inició el calentamiento de la mezcla. Cuando la temperatura del reactor alcanzó 150 °C, se estableció una velocidad del agitador a 30 rpm. Pronto apareció el primer destilado que contuvo principalmente agua, un subproducto de la esterificación. La reacción continuó a 165 °C durante un par de horas más hasta que se destiló aproximadamente todo el agua y/o aparecieron las primeras trazas de EG en el destilado. Después de completarse la primera etapa de nitrógeno/argón, la presión se redujo gradualmente a vacío completo en las etapas mientras que la temperatura del lote se mantuvo a 165 °C. Se mantuvo un vacío de aproximadamente 30-50 mTorr durante el resto de la reacción. Las viscosidades de fusión y de disolución se comprobaron regularmente para garantizar un polímero de un peso molecular deseado. Se descargó un polímero tapado en los extremos con hidroxilo después de 75 horas de tiempo de reacción a vacío. Fue un líquido viscoso incoloro completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 3 °C. El peso molecular promedio en peso fue 12.000 g/mol; la resina presentó una viscosidad inherente (IV) de 0,35 dl/g como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl.

EJEMPLO 2

El Ejemplo 2 incluye la descripción general de la etapa de copolimerización; ejemplos específicos de las muestras individuales siguen en los Ejemplos 2A, 2B y 2C.

Co-polimerización de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxilo con un monómero de lactona, épsilon-caprolactona

Una porción del poli(diglicolato de etileno) preparado en el Ejemplo 1 se añadió a un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la ϵ -caprolactona y el catalizador. Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 500 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. El polímero se hizo reaccionar usando un perfil de temperatura escalonado. Al día siguiente, el matraz se

liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 4 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 6 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a ½ rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas ± 1 hora. Después de 19 horas ± 1 hora, la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. Entonces, el matraz se envolvió en papel de aluminio y el producto de polímero se sacó del matraz de reacción mediante extinción con nitrógeno líquido. Las restantes esquirlas de vidrio se molieron/limaron del producto de polímero. Se recogieron los fragmentos de polímero y se dispusieron en un platillo recubierto de teflón. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se aplicó un vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas.

EJEMPLO 2A

La copolimerización de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxí con una épsilon-caprolactona; PEDG/tapa 50/50% en peso

Una porción del poli(diglicolato de etileno) preparado en el Ejemplo 1 (50 g) que se descargó después de 28 horas (IV = 0,25 dl/g) se dispuso en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (50 g) y el catalizador, octoato estannoso (0,022 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 200 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 4 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 6 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 0,5 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 18 horas. Después de 18 horas, la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. Entonces, el matraz se envolvió en papel de aluminio y el producto de polímero se sacó del matraz de reacción mediante extinción con nitrógeno líquido. Las restantes esquirlas de vidrio se molieron/limaron del producto de polímero. Se recogieron los fragmentos de polímero y se dispusieron en un platillo recubierto de teflón. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se aplicó un vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El material descargado fue material fluido ligeramente amarillento a condición ambiental con el peso molecular promedio en peso de 15.000 g/mol y la viscosidad inherente de 0,48 dl/g.

EJEMPLO 2B

La copolimerización de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxí con una épsilon-caprolactona; PEDG/tapa 40/60% en peso

Una porción del poli(diglicolato de etileno) preparado en el Ejemplo 1 (40 g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (60 g) y el catalizador, octoato estannoso (0,027 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 200 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 4 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 6 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 0,5 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas. Después de 19 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. Entonces, el matraz se envolvió en papel de aluminio y el producto de polímero se sacó del matraz de reacción mediante extinción con nitrógeno líquido. Las restantes esquirlas de vidrio se molieron/limaron del producto de polímero. Se recogieron los fragmentos de polímero y se dispusieron en un platillo recubierto de teflón. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se aplicó un vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El material descargado fue material fluido ligeramente amarillento a condición ambiental con el peso molecular promedio en peso de 22.000 g/mol y la viscosidad inherente de 0,70 dl/g.

EJEMPLO 2C

La copolimerización de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxil con una épsilon-caprolactona; PEDG/tapa 30/70% en peso

5 Una porción del poli(diglicolato de etileno) preparado en el Ejemplo 1 (30 g) se añadió en un matraz redondo de 250
 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (70 g) y el
 catalizador, octoato estannoso (0,031 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un
 soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 300
 10 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se
 dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura
 alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 4 rpm. Cuando la temperatura alcanzó
 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 6 rpm. Cuando el
 fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 0,5 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante
 20 horas. Después de 20 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

15 Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el
 matraz redondo. Entonces, el matraz se envolvió en papel de aluminio y el producto de polímero se sacó del matraz
 de reacción mediante extinción con nitrógeno líquido. Las restantes esquirlas de vidrio se molieron/limaron del
 producto de polímero. Se recogieron los fragmentos de polímero y se dispusieron en un platillo recubierto de teflón.
 20 El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se aplicó un vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío
 se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El
 material descargado fue material ceroso ligeramente amarillento a condición ambiental con el peso molecular
 promedio en peso de 24.000 g/mol y la viscosidad inherente de 0,72 dl/g.

EJEMPLOS 3A y 3B

En los ejemplos 3A y 3B, los mismos tipos de copolímeros se prepararon como en los ejemplos anteriores, excepto
 que en la etapa de policondensación (similar a la Ejemplo 1) se usó un diol diferente: dietilenglicol (DEG), en lugar
 del etilenglicol en el Ejemplo 3B.

30 Los presentes inventores encontraron que las propiedades físicas de los copolímeros que contienen DEG en lugar
 de etilenglicol en la estructura no se alteraron significativamente. Con el material que contiene DEG los presentes
 inventores observaron un ligero aumento en la viscosidad.

EJEMPLO 3A**Síntesis de poli(diglicolato de etoxietileno) terminado en hidroxil (PEEDG)**

Se empleó un reactor de agitación doble con palas estampadas HELICONE engranadas (reactor D.I.T. 10CV).
 40 Después de cargar el reactor con 7,0 kg de ácido diglicólico, 16,6 kg de dietilenglicol (DEG) y 1,3 gramos de
 catalizador de óxido de dibutilestano, la presión se redujo a por debajo de 1 Torr y el vacío se preservó durante la
 noche. Al día siguiente se liberó el vacío introduciendo nitrógeno seco (puede sustituirse con argón) y se inició el
 calentamiento de la mezcla, y se puso en marcha el agitador y se estableció a 15 rpm a la inversa. Cuando la
 temperatura del reactor alcanzó 150 °C, la velocidad del agitador volvió a establecerse a 20 rpm en dirección de
 45 avance. Pronto apareció el primer destilado que contuvo principalmente agua, un subproducto de la esterificación. La
 reacción continuó a 170 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se destiló aproximadamente todo el agua
 y/o aparecieron las primeras trazas de EG en el destilado. Después de completarse la primera etapa de
 nitrógeno/argón, la presión se redujo gradualmente a vacío completo mientras que la temperatura del lote se
 mantuvo a 170 °C. Se mantuvo un vacío de aproximadamente 30-50 mTorr durante el resto de la reacción, un
 tiempo total de aproximadamente 80 horas. Las viscosidades de fusión y de disolución se comprobaron
 50 regularmente para garantizar el poliéster de policondensación de un peso molecular deseado. Se descargó poliéster
 de policondensación terminado en los extremos con hidroxil después de diferentes tiempos de reacción a vacío. La
 muestra descargada fue un líquido viscoso incoloro completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea
 de aproximadamente -15,0 °C.

EJEMPLO 3B**Síntesis de copoliésteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEEDG/tapa 30/70 con dietilenglicol, DEG**

60 Una porción del poli(diglicolato de etoxietileno) de menor peso molecular (30 g) preparado como en el Ejemplo 3A
 (IV=0,14 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes
 de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (70 g), una cantidad adicional de DEG (2,50 ml) y el catalizador, octoato
 estannoso (0,030 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la
 65 abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 300 mTorr a temperatura
 ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de

aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 1 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas. Después de 19 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El co-poliéster final es material fluido incoloro a condiciones ambientales con el peso molecular promedio en peso de 8.800 g/mol y la viscosidad del fundido de 50.000 cps como se mide a 23 °C.

EJEMPLO 3C

Características físicas seleccionadas de copoliésteres inyectables

Se prepararon copoliésteres basados en diferentes relaciones de peso de poli(diglicolato de etileno) y épsilon-caprolactona según los Ejemplos 2A -2C. Se probaron las propiedades físicas de estas formulaciones inyectables y los datos se resumieron en la Tabla 1. Se obtuvieron datos de perfiles de absorción *in vitro* usando la unidad de valoración automática establecida a 75 °C usando NaOH como base. Los datos de predicción para la respuesta *in vivo* (última columna) se obtuvieron usando un diagrama de correlación entre los datos del analizador de la hidrólisis (tiempo para lograr el 90% de degradación a 75 °C) y el tiempo de absorción *in vivo* disponible para materiales conocidos correspondientes.

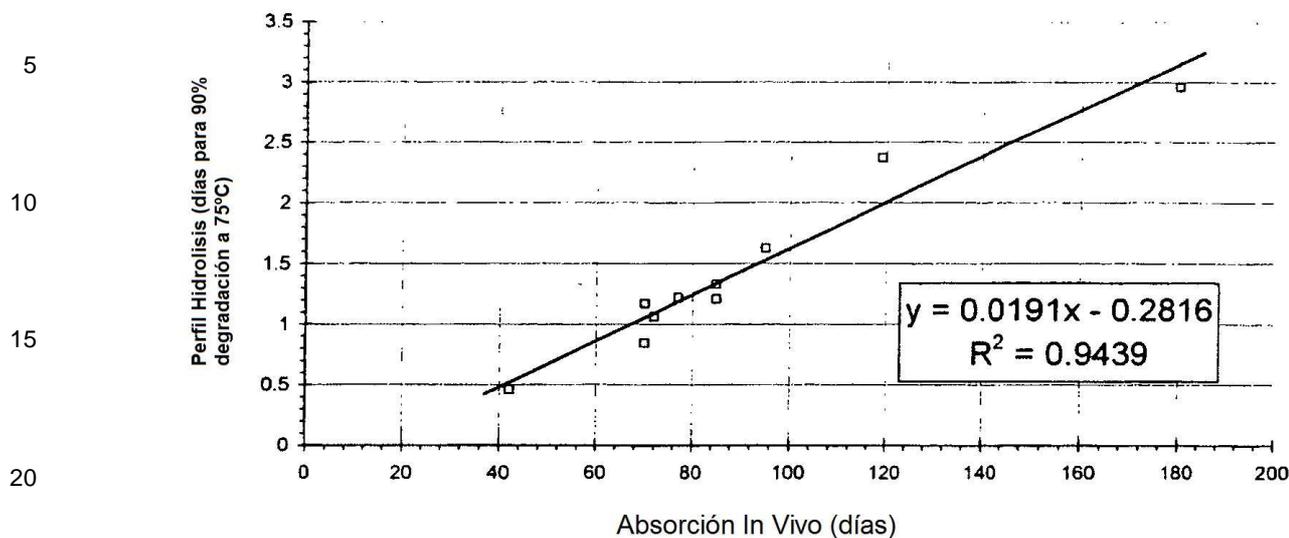
Tabla 1

EX.	Composición Polímero	Mw (g/mol) IV (dL/g)	Tg (°C)	Cryst. [ΔH (J/mol)]	Tm (°C)	Ratio Absorción <i>in vitro</i> [$t_{90\%}$ @ 75°C en días]	Correlacionado* tasa de absorción <i>in vivo</i> [días]
2A	PEDG/Cap 50/50 wt.%	15,000/ 0.48	-38.5	0	-	8	430
2B	PEDG/Cap 40/60 wt.%	22,000/ 0.70	-45.5	0	-	10	538
2C	PEDG/Cap 30/70 wt.%	24,000/ 0.72	-46.5	22	38.5	13	695

* basado en curva de correlación *in vivo* vs. *in vitro* dada a continuación.

Los resultados de la última columna indican que todos los copolímeros 2A, 2B y 2C puede cumplir los requisitos para cargas absorbibles con el tiempo - para hidrolizarse completamente en aproximadamente 18 meses (540 días). También puede ser posible el ajuste de la composición para alcanzar el tiempo de absorción deseado.

Correlación entre Perfil Hidrolisis y Datos *In Vivo*



Polímeros absorbibles usados para realizar esta correlación

Recubierto Vicryl, sin teñir

Monocril

PDS2

0%LAC/100%GLY

4%LAC/96%GLY

8%LAC/92%GLY

12%LAC/88%GLY

18%LAC/82%GLY

Película Vicryl #2

EJEMPLOS 4A y 4B

Estudio de disolvente - Benzoato de bencilo, BB (Ejemplo 4A) y tetraglicol (Ejemplo 4B)

Se dispuso una porción pequeña (5 g) de cada polímero (Ejemplos 2A, 2B y 2C) en un frasco de 50 mililitros. El frasco se llenó aproximadamente ¼ con 5 g de benzoato de bencilo, BB o tetraglicol. El benzoato de bencilo es un disolvente más hidrófobo, el tetraglicol se conoce por intercambiarse relativamente rápidamente en un cuerpo con agua. Entonces, los frascos se dispusieron en el agitador Multi-Wrist. El agitador se estableció a una velocidad de 8 para un ciclo continuo. Se monitorizaron los frascos y se registraron las observaciones. Estos datos se resumen a continuación en las Tablas 2A y 2B.

Tabla 2A (para BB)

Ejemplo Polímero #	Concentración Polímero/BB [wt. %]	Tiempo para disolución a temperatura ambiente	Comentarios
2A	50/50	22 horas	Disolución completa
2B	50/50	17 horas	Disolución completa
2C	33/67	48 horas	50/50 concentración no se disolvería a temperatura ambiente ni cuando se calienta a 75 ° C durante 9 horas

Tabla 2B (para tetraglicol)

Ejemplo Polímero #	Concentración Polímero/ Tetra glicol [wt. %]	Tiempo para disolución @ Temperatura ambiente	Comentarios
2A	50/50	≤ 14 horas (completado durante la noches)	Disolución completa
2B	50/50	≤ 14 horas	Disolución completa
2C	50/50	≤ 14 horas	Disolución complete cuando se calentó inicialmente a 75°C durante un par de minutos minutos

Los tres co-polímeros de los Ejemplos 2A, 2B y 2C son completamente solubles en estos disolventes a la relación de 50/50% en peso, excepto el co-polímero del Ejemplo 2C en BB, en el que se necesita mayor concentración del disolvente para completar la disolución. El tiempo para disolver los co-polímeros en estos disolventes puede reducirse espectacularmente por la aplicación de calor. Por tanto, el uso de calentamiento puede permitir la disolución de una mayor concentración de polímero, si fuera necesario.

Tabla 3. El efecto de la irradiación γ (20 kGy) sobre las propiedades físicas de polímeros

Ejemplo	Viscosidad fundido (cps)	IV (g/dL)/M _w (g/mol)	NMR composición en wt. %			
			PEDG-2	PCL	ε- capa, residuo monómero	BB
PEDG/Cap 50/50 (Ejemplo 2A), No estéril	27,200 (@80°C)	0.48/ 15,000	NA	NA	NA	/
PEDG/Cap 50/50 (Ejemplo 2A), Estéril	27,600 (@80°C)	0.48/ 13,000	49.5	50.5	0.0	/
PEDG/Cap 40/60 (Ejemplo 2B), No estéril	120,000 (@80°C)	0.70/ 22,000	NA	NA	NA	/
PEDG/Cap 40/60 (Ejemplo 2B), Estéril	115,000 (@80°C)	0.67/ 20,000	39.8	60.2	0.0	/
PEDG/Cap 50/50 (Ejemplo 2A), con BB No estéril	6,000 (@30°C)	N/A/ 15,000	23.0	23.3	0.0	53.7
PEDG/Cap 50/50 (Ejemplo 2A), con BB Estéril	7,300 (@30°C)	N/A/ 14,000	24.0	24.4	0.0	51.6
PEDG/Cap 40/60 (Ejemplo 2B), con BB No estéril	15,300 (@30°C)	NA/ 20,000	17.8	27.0	0.0	55.2
PEDG/Cap 40/60 (Ejemplo 2B), con BB Estéril	21,800 (@30°C)	NA/ 20,000	18.8	28.4	0.0	52.8
PEDG/Cap 30/70 (Ejemplo 2C), con BB No estéril	14,600 (@30°C)	NA/ 22,000	13.0	28.3	0.0	58.7
PEDG/Cap 30/70 (Ejemplo 2C), con BB Estéril	19,900 (@30°C)	NA/ 24,000	14.7	30.9	0.0	54.4

Estos datos indican varias características importantes:

- Una adición de un disolvente reduce enormemente la viscosidad del sistema, que permite inyecciones más fáciles a través de una aguja más pequeña.
- Solo hay una pérdida muy pequeña en el peso molecular para polímeros como formulaciones de resina pura después de la irradiación; además, los presentes inventores no observaron cambio en el peso molecular o viscosidad inherente de polímeros que se disuelven en benzoato de bencilo después de la etapa de irradiación.

c.) No hay monómero residual presente en ninguna formulación antes o después de la esterilización, que es deseable para minimizar la posible reacción del tejido que pueda resultar de la presencia de los monómeros.

5 **EJEMPLO 6**

Estudio de viscosidad y de fuerza de inyección

Condiciones de la prueba de viscosidad:

10 Reómetro: Bohlin CVOR-120.
 Molde de viscometría: Rampa de tasa de deformación (etapa): 0,04 a 10 1/s.
 Parámetros: Tiempo de retardo 40 segundos, tiempo de integración 40 segundos.
 Geometría: Placa paralela de 20 mm con el hueco de 1 mm.
 15 Temperatura de prueba: 24 °C

Historia de muestras: Almacenamiento de 1 semana a temperatura ambiente
 n=2 pruebas por formulación, sin cizallamiento previo antes de la prueba.

Parámetros de prueba para las mediciones de la fuerza de inyección:

Jeringa: 500 µl
 Aguja: Calibre 21 - 1 pulgada
 Velocidad de inyección: 1 ml/minuto
 25 Prueba a temperatura ambiente
 Historia de muestras: Refrigerador durante la noche; 2 horas de equilibrio a TA (temperatura ambiente) antes de la prueba.

Tabla 4. Datos de fuerza de inyección y de viscosidad para polímeros en función del disolvente

Concentración			
POLÍMERO	Bencil Benzoato (% wt.)	Fuerza Inyección (N)	Viscosidad fundido (poise)
PEDG/Cap 50/50	20	>300	5,000
PEDG/Cap 50/50	40	88	600
PEDG/Cap 50/50	60	11	60
PEDG/Cap 40/60	20	>300	8,000
PEDG/Cap 40/60	40	111	1,000
PEDG/Cap 40/60	60	30	110
PEDG/Cap 30/70	20	>300	20,000
PEDG/Cap 30/70	40	143	1,000
PEDG/Cap 30/70	60	30	120

50 Nota: En todas las formulaciones de disolvente presente, excepto PEDG / Cap 30/70 con 20% BB que muestra cierto efecto reductor de cizalla, se observó un comportamiento newtoniano perfecto - no cambio en la viscosidad puede ser detectado como una función de la velocidad de cizallamiento. Una fuerza de inyección de aproximadamente 50-60N se considera fácil para las inyecciones de jeringa.

55 **EJEMPLO 7**

Co-poliésteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente

60 Se ha hecho una serie de copoliésteres de menor peso molecular de PEDG/tapa que posee menor viscosidad que las muestras de polímero de los Ejemplos 2A, 2B y 2C. Estos materiales de baja viscosidad permiten inyecciones a través de tamaño de aguja pequeño sin usar un disolvente orgánico, o si es necesario, usándolo en concentraciones relativamente pequeñas. Las síntesis de estos materiales se llevan a cabo utilizando un peso molecular inicialmente pequeño de poli(diglicolato de etileno) (PEDG), añadiendo el diol adicional (DEG) en la segunda etapa de copolimerización. Ejemplos individuales de cada uno de estos polímeros se tratan en los Ejemplos 7A-7E. En los Ejemplos 7A-7E, la síntesis de los copoliésteres de menor peso molecular incluye el uso de una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular preparado en el Ejemplo 1, que tiene IV de 0,11 dl/g. Esta

porción se obtuvo sacándola del reactor antes de la descarga final.

EJEMPLO 7A

5 Síntesis de copoliésteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEDG/tapa 40/60 con dietilenglicol, DEG

Una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular (40 g) preparada como en el Ejemplo 1 (IV=0,11 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (60 g), una cantidad adicional de DEG (2,47 ml) y el catalizador, octoato estannoso (0,027 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 300 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 0,75 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 17 horas. Después de 17 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El co-poliéster final es material fluido incoloro a condiciones ambientales con el peso molecular promedio en peso de 4.400 g/mol, viscosidad inherente de 0,22 dl/g, y la viscosidad del fundido de 31.000 cps como se mide a 23 °C.

EJEMPLO 7B

30 Síntesis de copoliésteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEDG/tapa 30/70 con dietilenglicol, DEG

Una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular (30,7 g) preparada como en el Ejemplo 1 (IV=0,11 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (72,8 g), una cantidad adicional de DEG (2,50 ml) y el catalizador, octoato estannoso (0,032 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 300 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 0,75 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 18,5 horas. Después de 18,5 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El co-poliéster final es material fluido incoloro a condiciones ambientales con el peso molecular promedio en peso de 4.800 g/mol, viscosidad inherente de 0,24 dl/g, y la viscosidad del fundido de 20.000 cps como se mide a 23 °C.

EJEMPLO 7C

55 Síntesis de copoliésteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEDG/tapa 30/70 con N-metildietanolamina, NMDEA

En este ejemplo, se usó otro diol, N-metildietanolamina, NMDEA. Al igual que con el uso de DEG en los Ejemplos 3A y 3B, las propiedades físicas del copolímero que contiene NMDEA en lugar de etilenglicol en la estructura no se alteraron significativamente. De forma interesante, los presentes inventores encontraron en su laboratorio que el monómero de NMDEA muestra una actividad antibacteriana relativamente fuerte para tanto el tipo Gram-positivo como Gram-negativo. Esto puede ser una característica posiblemente útil.

Una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular (30 g) preparada como en el Ejemplo 1 (IV=0,11 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (70 g), una cantidad adicional de NMDEA (2,95 ml) y el catalizador, octoato

estannoso (0,030 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 250 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 1 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas. Después de 19 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar residual monómeros. El co-poliéster final es un material fluido ámbar a condiciones ambientales con el peso molecular promedio en peso de 5.500 g/mol y la viscosidad del fundido de 24.000 cps como se mide a 23 °C.

EJEMPLO 7D

Síntesis de copolíesteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEDG/tapa 20/80 con dietilenglicol, DEG

Una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular (20 g) preparada como en el Ejemplo 1 (IV=0,11 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (80 g), una cantidad adicional de DEG (4,0 ml) y el catalizador, octoato estannoso (0,035 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 250 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 1,0 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas. Después de 19 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El co-poliéster final es material en suspensión blanquecino a condiciones ambientales con el peso molecular promedio en peso de 5.400 g/mol y la viscosidad del fundido de 11.500 cps como se mide a 23 °C.

EJEMPLO 7E

Síntesis de copolíesteres de menor peso molecular para inyecciones sin disolvente: PEDG/tapa 25/75 con Quadrol

Una porción del poli(diglicolato de etileno) de menor peso molecular (25 g) preparada como en el Ejemplo 1 (IV=0,11 dl/g) se añadió en un matraz redondo de 250 mililitros secado en estufa. En la cámara sellada con guantes de nitrógeno se cargaron la e-caprolactona (75 g), una cantidad adicional de Quadrol (5,0 ml) y el catalizador, octoato estannoso (0,033 ml). Se añadieron un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador a la abertura de la boca del matraz de 250 ml. Al recipiente se aplicó un vacío inferior a 250 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Al día siguiente, el matraz se liberó al nitrógeno y se dispuso en el baño de aceite. La temperatura del baño se estableció a 120 °C sin agitación. Una vez la temperatura alcanzó aproximadamente 95 °C, el agitador mecánico se estableció a 1 rpm. Cuando la temperatura alcanzó 120 °C, el valor consigna del baño de aceite se aumentó a 160 °C y la mezcla se aumentó a 2 rpm. Cuando el fundido apareció homogéneo y claro, la agitación se redujo a 1,0 rpm y la temperatura se aumentó a 190 °C durante 19 horas. Después de 19 horas la reacción se detuvo y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Se sacaron todos los insertos de vidrio del matraz, dejando solo el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz redondo. El producto de polímero se sacó del matraz de reacción todavía caliente vertiéndolo directamente en un platillo recubierto de teflón pesado. El platillo se dispuso en la estufa de vacío y se mantuvo a vacío durante la noche. Al día siguiente, la estufa de vacío se estableció a 110 °C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas para eliminar cualquier monómero residual. El co-poliéster final es un material fluido ligeramente amarillento a condiciones ambientales con la viscosidad del fundido de 44.000 cps como se mide a 23 °C.

Tabla 5. Ejemplos selectivos de copolímeros de PEDG/tapa de menor peso molecular

Ejemplo	Polímero	Mw (g/mol)	IV (dL/g)	Viscosidad fundido @ 23°C (cps)
7A	PEDG/Cap 40/60	4,500	0.23	31,000
7B	PEDG/Cap 30/70	4,800	0.24	20,000
7C	PEDG/Cap 30/70	5,500	NA	24,000
7D	PEDG/Cap 20/80	5,400	NA	11,500
7E	PEDG/Cap 25/75	NA	NA	44,000

II. Co-poliésteres y métodos usados para la prevención de adherencias

Se ha encontrado que el co-poliéster de la presente realización, descrito en el presente documento, tiene buena propiedades de prevención de la adherencia. En una realización, el co-poliéster comprende el producto de reacción de un polímero de policondensación (es decir, poliéster de policondensación) y al menos una lactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo y etilenglicol.

En otra realización, el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo, hasta aproximadamente el 25 por ciento en moles de un diácido alifático basado en los moles totales de ácido, y etilenglicol. Específicamente, el diácido alifático puede ser un ácido alfa-omega dicarboxílico alifático, que incluye, pero no se limita a, ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, y combinaciones de los mismos.

El poliéster de policondensación puede sintetizarse por técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, en una polimerización por condensación, pueden polimerizarse ácido diglicólico y etilenglicol en presencia de un catalizador a temperaturas elevadas y presiones reducidas. Puede usarse una variedad de catalizadores, pero se ha encontrado que son útiles compuestos organometálicos.

El catalizador para la etapa de policondensación de la síntesis está preferentemente basado en estaño, por ejemplo, octoato estannoso. El catalizador más deseable es óxido de dibutilestaño y está presente en la mezcla de monómeros de ácido diglicólico/etilenglicol a una relación molar suficientemente eficaz de monómero con respecto a catalizador, por ejemplo, que oscila de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100.000/1. Por ejemplo, se ha encontrado que la relación de 10.000/1 es bastante adecuada. La reacción normalmente se lleva a cabo a un intervalo de temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 220 °C, preferentemente de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 180 °C, bajo una atmósfera inerte hasta que se complete la esterificación de ácido diglicólico. Preferentemente, se ha encontrado que 165 °C es una temperatura de reacción deseable cuando se emplea un reactor verticalmente agitado. Debe observarse que la temperatura de reacción óptima puede ser dependiente del reactor y del nivel de catalizador, pero puede encontrarse por un experto habitual en la materia mediante el uso de experimentos. La primera etapa de la reacción de policondensación (gas inerte a presión atmosférica) va seguida de polimerización a presión reducida hasta que se logran el peso molecular y viscosidad deseados.

El peso molecular promedio en peso del polímero de policondensación puede oscilar de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 g/mol, preferentemente de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 20.000 g/mol, lo más preferentemente aproximadamente 10.000 g/mol. Esto se corresponde con un intervalo de viscosidad inherente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,60 dl/g.

Cuando el peso molecular del polímero de policondensación es inferior a aproximadamente 5.000 g/mol, el peso molecular del co-poliéster final es demasiado bajo para lograr las propiedades mecánicas deseadas necesarias para muchas aplicaciones de dispositivos médicos. Aunque el peso molecular puede aumentarse con tiempo de reacción creciente, es cada vez más difícil lograr peso molecular muy alto. Los presentes inventores han encontrado, en general, que un peso molecular del polímero de policondensación superior a aproximadamente 30.000 g/mol no es necesario para lograr propiedades deseables. Sin embargo, podría preverse que este valor no es un nivel absoluto. Podría, por ejemplo, aumentarse el peso molecular del polímero de policondensación y reducirse la cantidad del componente de lactona usada en la preparación del co-poliéster final.

La cantidad de poliéster de policondensación usada para preparar el co-poliéster es de aproximadamente el 40 al 50% en peso basado en el peso total del co-poliéster.

Monómeros de lactona adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicolida, lactida (l, d, dl, meso), p-dioxanona, carbonato de trimetileno, épsilon-caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, épsilon-decalactona, 2,5-dicetomorfolina, pivalolactona, alfa,alfa-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona, gamma-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona,

1,4-dioxan-2-ona, 6,8-dioxabicyclooctan-7-ona, y combinaciones de dos o más de los mismos. El monómero de lactona preferido incluye glicolida.

5 En una realización, el co-poliéster puede comprender el producto de reacción de un poliéster de policondensación y una lactona tal como glicolida.

10 En otra realización, el co-poliéster puede comprender el producto de reacción de un poliéster de policondensación y dos o más lactonas. Por ejemplo, el co-poliéster puede comprender el producto de reacción del poliéster de policondensación, al menos el 75 por ciento en moles de glicolida basados en los moles totales de lactona, y un segundo monómero de lactona.

15 Los co-poliésteres de la presente realización de la presente invención pueden sintetizarse convenientemente haciendo reaccionar un homopolímero o copolímero de dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo) con una lactona por técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, el poliéster de policondensación se usa como un macroiniciador de α,ω -dihidroxi en una polimerización por apertura de anillo (ROP) posterior con una lactona o una mezcla de lactonas. Los monómeros de lactona se copolimerizan en el poliéster de policondensación en presencia de un catalizador organometálico convencional a temperaturas elevadas. El catalizador para la ROP puede estar ya presente como catalizador residual en el poliéster de policondensación o puede ser catalizador adicional añadido en esta segunda etapa de la síntesis. Un catalizador adecuado añadido en el momento de la ROP puede ser un catalizador organometálico. El catalizador organometálico de apertura de anillo está preferentemente basado en estaño, por ejemplo, octoato estannoso, y está presente en una cantidad suficientemente eficaz en la mezcla de monómeros, preferentemente a una relación molar de monómero de lactona con respecto a catalizador que oscila de aproximadamente 20.000/1 al infinito (es decir, no se usa catalizador adicional). Así, podría utilizarse un compuesto de estaño IV tal como óxido de dibutilestaño en una relación de diácido, por ejemplo, ácido diglicólico con respecto a catalizador, de aproximadamente 10.000/1 para preparar el poliéster de policondensación y entonces añadir un compuesto de estaño II tal como octoato estannoso a una relación molar de lactona con respecto a catalizador añadido de aproximadamente 240.000/1 en el momento de la polimerización por apertura de anillo. Los co-poliésteres de la presente realización de la presente invención pueden sintetizarse alternativamente sin catalizador adicional que se añade en el momento de la ROP como se describe en el Ejemplo 10A.

20 La etapa de ROP puede realizarse inmediatamente en el mismo reactor que el usado para sintetizar el poliéster de policondensación inmediatamente después de completarse la etapa de policondensación, si el reactor puede proporcionar transferencia de calor y agitación adecuadas. La lactona o mezcla de lactonas puede añadirse como un sólido, una suspensión, o en forma fundida. Alternativamente, la ROP puede realizarse en un reactor separado en una fecha posterior, o en el reactor usado para el poliéster de policondensación en una fecha posterior. Si éste es el caso, el poliéster de policondensación se descarga de su reactor y se almacena en un entorno que minimiza la captación de agua e hidrólisis. En el caso de añadir monómero de glicolida, el monómero puede añadirse como un sólido. El reactor se cierra y la presión se reduce. El reactor se mantiene normalmente a vacío durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, durante la noche, para permitir el secado. Entonces se introduce nitrógeno en el reactor para llevar la presión a ligeramente superior a una atmósfera, y el ciclo de purga se repite durante un total de tres veces. La temperatura de la masa de reacción se lleva hasta 130 °C. Una vez a esta temperatura, el agitador se activa. La temperatura se aumenta entonces a 150 °C para completar la mezcla. Esta etapa de mezcla es esencial para producir los co-poliésteres de la presente invención, ya que la mezcla inadecuada tiende a permitir la formación de secuencias homopoliméricas que pueden entonces cristalizar a un grado superior al óptimo. Para garantizar que los reactantes se mezclan completamente, pueden usarse convenientemente sondas espectroscópicas *in situ* (tales como del infrarrojos cercano). Si va a añadirse catalizador adicional, normalmente se añade una vez el lote se ha mezclado completamente. La temperatura se lleva rápidamente hasta la temperatura de reacción final, siendo 210 °C una temperatura más preferida, y se mantiene allí durante normalmente 2 horas. Las condiciones de reacción exactas dependerán del catalizador y su nivel; las temperaturas de reacción finales pueden variar de aproximadamente 195 °C a 235 °C, y más preferentemente de aproximadamente 200 °C a aproximadamente 220 °C. Los tiempos de reacción pueden variar de aproximadamente 30 minutos a algunas horas, dependiendo del catalizador y su nivel, y normalmente se realiza hasta que se logra la conversión deseada de monómero en polímero.

25 30 35 40 45 50 55 60 Un esquema de reacción alternativo que se ha empleado para preparar los co-poliésteres de la presente realización de la invención ha implicado añadir la lactona como una corriente fundida en el reactor. Así, el poliéster de policondensación se añade primero, normalmente como una corriente fundida, y el reactor se evacúa. El reactor se calienta a 130 °C. Se añade glicolida fundida (u otra mezcla rica en glicolida) a una temperatura de 100 °C al reactor. Aunque la temperatura del lote disminuye ligeramente, vuelve rápidamente a 130 °C, momento en el que se inicia la mezcla. En este momento se sigue el procedimiento que se describió anteriormente.

65 Bajo las condiciones anteriormente descritas, los co-poliésteres de poliéster de policondensación y las lactonas normalmente tendrán un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10.000 g/mol (también se conoce como Daltons) a aproximadamente 100.000 g/mol, preferentemente aproximadamente 15.000 g/mol a aproximadamente 50.000 g/mol, y más preferentemente aproximadamente 20.000 g/mol a aproximadamente 40.000 g/mol, lo más preferentemente aproximadamente 30.000 g/mol. Estos pesos moleculares son suficientes para

proporcionar una viscosidad inherente eficaz, normalmente entre aproximadamente 0,30 y aproximadamente 2,0 decilitros por gramo (dl/g), preferentemente aproximadamente 0,40 a aproximadamente 1,0 dl/g, más preferentemente aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,8 dl/g y lo más preferentemente aproximadamente 0,65 dl/g, como se mide en una disolución de 0,1 g/dl de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25 °C.

El co-poliéster puede aplicarse directamente a un sitio de herida quirúrgica o sitio de traumatismo. Por ejemplo, pueden aplicarse películas ultra-finas de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micrómetros a superficies de tejido, que incluyen la luz de tejido tal como un vaso sanguíneo, o particularmente sobre tejido que se ha suturado o reparado con una malla. Una vez aplicadas, las películas son útiles en el tratamiento o prevención de adherencias. Alternativamente, pueden moldearse artículos tales como dispositivos médicos a partir del co-poliéster descrito en el presente documento por diversos procesos convencionales de moldeo por inyección y por extrusión. Por ejemplo, el co-poliéster puede moldearse para formar películas que, cuando se esterilizan por esterilización gamma o por rayos e (es decir, entre 15 y 40 kGy), no sufren efecto perjudicial a las propiedades físicas y son útiles como barreras de prevención de la adherencia. Alternativamente, el co-poliéster puede ser un componente de un dispositivo médico, es decir, el co-poliéster puede formar una capa de una malla de reparación de hernia multi-laminada, o puede suspenderse en una disolución de polímero y recubrirse sobre al menos una porción de un dispositivo médico.

EJEMPLOS

El Ejemplo 8A y 8B proporciona una descripción detallada de la síntesis de un homopolímero de α,ω -dihidroxipoli(diglicolato de etileno) con diferentes pesos moleculares. Los Ejemplos 9A, 9C y 10A proporcionan una descripción detallada de la reacción del homopolímero de α,ω -dihidroxipoli(diglicolato de etileno) del Ejemplo 8A, con un monómero de lactona, glicolida, para producir un co-poliéster de la presente invención. El Ejemplo 9A detalla la preparación de un co-poliéster de la presente invención, un co-poliéster amorfo 40/60 (basado en peso) de poli(diglicolato de etileno-co-glicolato). Las fuentes combinadas de estaño en el Ejemplo 9A producen una relación de lactona con respecto a catalizador de estaño total de aproximadamente 19.250/1; el estaño total en el co-poliéster final es aproximadamente 32 ppm basado en peso. El Ejemplo 9B proporciona una descripción detallada de la reacción de homopolímero de α,ω -dihidroxipoli(diglicolato de etileno) del Ejemplo 8B, con un monómero de lactona, glicolida, para producir un co-poliéster de la presente invención.

EJEMPLO 8A

Síntesis del poliéster de policondensación de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxilo

Se empleó un reactor de agitación doble con palas estampadas HELICONE engranadas (reactor Atlantic 10CV). Después de cargar el reactor con 10,0 kg de ácido diglicólico, 13,9 kg de etilenglicol (EG) y 1,86 gramos de catalizador de óxido de dibutylestaño, la presión se redujo a por debajo de 1 Torr y el vacío se preservó durante la noche. Al día siguiente se liberó el vacío introduciendo nitrógeno seco (puede sustituirse con argón) y se inició el calentamiento de la mezcla. Cuando la temperatura del reactor alcanzó 150 °C, la velocidad del agitador se estableció a 30 rpm. Pronto apareció un primer destilado que contuvo principalmente agua, un subproducto de la esterificación. La reacción continuó a 165 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se destiló aproximadamente todo el agua y/o aparecieron las primeras trazas de EG en el destilado. Después de completarse la primera etapa de nitrógeno/argón, la presión se redujo gradualmente a vacío completo mientras que la temperatura del lote se mantuvo a 165 °C. Se mantuvo un vacío de aproximadamente 30-50 mTorr durante el resto de la reacción. Las viscosidades de fusión y de disolución se comprobaron regularmente para garantizar un poliéster de policondensación de un peso molecular deseado. Se descargó un poliéster de policondensación tapado en los extremos con hidroxilo después de 75 horas de tiempo de reacción a vacío. Fue un líquido viscoso incoloro completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 3 °C. El peso molecular promedio en peso fue 12.000 g/mol; el poliéster de policondensación presentó una viscosidad inherente (IV) de 0,35 dl/g, como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl.

EJEMPLO 8B

Síntesis del poliéster de policondensación de poli(diglicolato de etileno) terminado en hidroxilo

Se empleó un reactor de agitación doble con palas estampadas HELICONE engranadas (reactor Atlantic 10CV). Después de cargar el reactor con 10,0 kg de ácido diglicólico, 13,9 kg de etilenglicol (EG) y 1,86 gramos de catalizador de óxido de dibutylestaño, la presión se redujo a por debajo de 1 Torr y el vacío se preservó durante la noche. Al día siguiente se liberó el vacío introduciendo nitrógeno seco (puede sustituirse con argón) y se inició el calentamiento de la mezcla. Cuando la temperatura del reactor alcanzó 150 °C, la velocidad del agitador se estableció a 30 rpm. Pronto apareció el primer destilado que contuvo principalmente agua, un subproducto de la esterificación. La reacción continuó a 165 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se destiló aproximadamente todo el agua y/o aparecieron las primeras trazas de EG en el destilado. Después de completarse la primera etapa de nitrógeno/argón, la presión se redujo gradualmente a vacío completo mientras que la temperatura del lote se mantuvo a 165 °C. Se mantuvo un vacío de aproximadamente 30-50 mTorr durante el resto de la reacción. Las viscosidades de fusión y de disolución se comprobaron regularmente para garantizar un poliéster

de policondensación de un peso molecular deseado. Se descargó un poliéster de policondensación tapado en los extremos con hidroxilo después de 100 horas de tiempo de reacción a vacío. Fue un líquido viscoso incoloro completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 8 °C. El peso molecular promedio en peso fue aproximadamente 20.000 g/mol; la resina presentó una viscosidad inherente (IV) de 0,55 dl/g, como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl.

EJEMPLO comparativo 9A

La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi-poli(diglicolato de etileno) con un monómero de lactona, glicolida

Una porción del poliéster de policondensación (2,5 kg) producido en el Ejemplo 8A se añadió en un reactor Atlantic 8CV, que está equipado con un depósito de tanque del fundido que permite añadir el monómero de glucósido fundido (3,8 kg) posteriormente en un líquido estado. Después de cargar el poliéster de policondensación, se mantuvo un vacío inferior a 1 Torr durante la noche. Al día siguiente, la resina se calentó a aproximadamente 130 °C, momento en el que el monómero de glicolida fundido se transfirió del tanque del fundido con agitación. Continuó la mezcla del agitador (20 rpm) y la temperatura del lote se aumentó a 150 °C hasta que se logró mezcla completa. *In situ*, se usó una sonda de infrarrojo cercano por transformada de Fourier en tiempo real para confirmar la mezcla completa de componentes antes de la adición del catalizador, octoato estannoso (0,412 ml de disolución de tolueno, glicolida con respecto al nivel de catalizador 240.000:1). Entonces la temperatura se aumentó a 210 °C y la reacción continuó durante otras dos horas. El co-poliéster descargado fue completamente amorfo, con un tinte de incoloro a ligeramente amarillo, y tuvo una temperatura de transición vítrea de 23 °C. El peso molecular promedio en peso fue 27.000 g/mol y se registró una viscosidad inherente de 0,64 dl/g, como se determinó en HFIP a 28 °C a una concentración de 0,1 g/dl. Se confirmó por RMN que la composición era 40/60 en peso de poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).

El co-poliéster se preparó en películas de 5 milésimas de pulgada de espesor mediante moldeo por compresión y a continuación se sometió a esterilización gamma a 15, 30 y 38 kGy o esterilización por rayos e a 25 kGy. No se observó efecto perjudicial a las propiedades físicas.

EJEMPLO comparativo 9B

La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi-poli(diglicolato de etileno) con un monómero de lactona, glicolida

Una porción del poliéster de policondensación (2,5 kg) producida en el Ejemplo 8B se añadió en un reactor Atlantic 8CV, que está equipado con un depósito de tanque del fundido que permite añadir el monómero de glicolida fundido (2,5 kg) posteriormente en un estado líquido. Después de cargar el poliéster de policondensación, se mantuvo un vacío inferior a 1 Torr durante la noche. Al día siguiente, la resina se calentó a aproximadamente 130 °C, momento en el que el monómero de glicolida fundido se transfirió del tanque del fundido con agitación. Continuó la mezcla del agitador (20 rpm) y la temperatura del lote se aumentó a 150 °C hasta que se logró mezcla completa. *In situ*, se usó una sonda de infrarrojo cercano por transformada de Fourier en tiempo real para confirmar la mezcla completa de componentes antes de la adición de catalizador, octoato estannoso (0,412 ml de disolución de tolueno, glicolida con respecto al nivel de catalizador 240.000:1). Entonces, la temperatura se aumentó a 210 °C y la reacción continuó durante otras dos horas. El co-poliéster descargado fue completamente amorfo, con un tinte de incoloro a ligeramente amarillo, y tuvo una temperatura de transición vítrea de 22 °C. El peso molecular promedio en peso fue 36.000 g/mol y se registró una viscosidad inherente de 0,81 dl/g, como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl. Se confirmó por RMN que la composición era 50/50 en peso de poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).

EJEMPLO comparativo 9C

La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi-poli(diglicolato de etileno) con un monómero de lactona, glicolida

Una porción del poliéster de policondensación (2,5 kg) producida en el Ejemplo 8A se añadió en un reactor Atlantic 8CV, que está equipado con un depósito de tanque del fundido que permite añadir monómero de glicolida fundido (2,5 kg) posteriormente en un líquido estado. Después de cargar el poliéster de policondensación, se mantuvo un vacío inferior a 1 Torr durante la noche. Al día siguiente, la resina se calentó a aproximadamente 130 °C, momento en el que el monómero de glicolida fundido se transfirió del tanque del fundido con agitación. Continuó la mezcla del agitador (20 rpm) y la temperatura del lote se aumentó a 150 °C hasta que se logró mezcla completa. *In situ*, se usó una sonda de infrarrojo cercano por transformada de Fourier en tiempo real para confirmar la mezcla completa de componentes antes de la adición de catalizador, octoato estannoso (0,412 ml de disolución de tolueno, glicolida con respecto al nivel de catalizador 240.000:1). Entonces, la temperatura se aumentó a 210 °C y la reacción continuó durante otras dos horas. El co-poliéster descargado fue completamente amorfo, con un tinte de incoloro a ligeramente amarillo, y tuvo una temperatura de transición vítrea de 19 °C. El peso molecular promedio en peso fue

22.000 g/mol y se registró una viscosidad inherente de 0,53 dl/g, como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl. Se confirmó por RMN que la composición era 50/50 en peso de poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).

5 **EJEMPLO comparativo 10a**

La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi-poli(diglicolato de etileno) con un monómero de lactona, glicolida

10 El siguiente ejemplo es similar al Ejemplo 9A con una excepción indicada de que no se añadió catalizador adicional para la porción de apertura del anillo de la síntesis y la reacción se realizó durante un periodo de tiempo prolongado. Se añadió una porción del poliéster de policondensación (2,5 kg) producida en el Ejemplo 8A en un reactor Atlantic 8CV, que está equipado con un depósito de tanque del fundido que permite añadirse monómero de glicolida fundido (3,8 kg) posteriormente en un líquido estado. Después de cargar el poliéster de policondensación, se mantuvo un vacío inferior a 1 Torr durante la noche. Al día siguiente, la resina se calentó a aproximadamente 130 °C, momento en el que el monómero de glicolida fundido se transfirió del tanque del fundido con agitación. Continuó la mezcla del agitador (20 rpm) y la temperatura del lote se aumentó a 150 °C hasta que se logró mezcla completa. *In situ*, se usó una sonda de infrarrojo cercano por transformada de Fourier en tiempo real para confirmar la mezcla completa de componentes; no se añadió catalizador adicional (por ejemplo, octoato estannoso) para realizar esta segunda etapa, la polimerización por apertura de anillo. Como se ejemplifica en el presente documento, la relación molar de lactona con respecto a catalizador añadido fue entonces \approx /1, la relación de lactona con respecto a catalizador de estaño total fue aproximadamente 20.900/1; el estaño total en el co-poliéster final fue aproximadamente 29,5 ppm en peso. Entonces, la temperatura se aumentó a 210 °C y la reacción continuó durante otras tres horas. El co-poliéster descargado fue completamente amorfo, con un tinte de incoloro a ligeramente amarillo, y tuvo una temperatura de transición vítrea de 23 °C. El peso molecular promedio en peso fue 25.000 g/mol y se registró una viscosidad inherente de 0,65 dl/g, como se determinó en HFIP a 25 °C a una concentración de 0,1 g/dl. Se confirmó por RMN que la composición era 40/60 en peso de poli(diglicolato de etileno-co-glicolida).

30 **EJEMPLO comparativo 11**

Estudio de dos semanas usando un modelo de pared lateral de hernia de conejo *in vitro*

Preparación de animales:

35 Los conejos (hembra, conejos blancos de Nueva Zelanda, pesos de aproximadamente 3,5 - 5,6 kg) ayunaron durante la noche antes de la implantación. Se pusieron collares isabelinos en los animales durante aproximadamente siete días después de la cirugía. Se usó un cortapelo para animales eléctrico equipado con una cuchilla de tamaño 40 para depilar el sitio quirúrgico. Se aplicó vacío en el área para eliminar recortes. El animal anestesiado se pasó a la mesa de operaciones y se dispuso en decúbito supino. El sitio quirúrgico se preparó limpiando con alcohol, seguido de una disolución de lavado quirúrgico (2% de acetato de clorhexidina). Entonces se aplicó un paño quirúrgico estéril al área preparada usando técnica aséptica. Se midieron los pesos corporales preoperatoriamente y justo antes del fin del estudio.

Anestesia:

45 El día de la cirugía, cada conejo se medicó previamente con glucopirrolato (0,02 mg/kg, SC), aproximadamente 15 minutos antes de la anestesia. La anestesia se indujo usando anestesia por inhalación (isoflurano al 5,0%) mediante mascarilla facial. Se mantuvo anestesia posterior con isoflurano (0,5-3,5% en 100% de oxígeno). La profundidad de la anestesia se monitorizó por frecuencia cardíaca y respiración, además de reflejo palpebral y por pellizcado de la pata, con la anestesia ajustada según se necesitara. Se estableció el acceso intravenoso y se administró disolución de Ringer con lactato a una tasa de 11 ml/kg/h durante todo el procedimiento quirúrgico.

Procedimiento quirúrgico:

55 Se hizo una incisión abdominal ventral de la línea media (aproximadamente) de 12 cm aproximadamente 4 cm caudal al cartílago xifoides. Se exteriorizó el ciego, luego se erosionó limpiando la superficie diez veces con una esponja de gasa seca y se giró 90 grados y se limpió de nuevo diez veces. Este procedimiento continuó hasta que se habían erosionado todas las orientaciones del ciego. Se hizo un defecto sobre cada pared lateral abdominal, de tamaño aproximado 2 x 4,5 cm, lateral a y paralelo con la incisión por disección afilada. El defecto se hizo aproximadamente 2 cm lateral a la incisión de la línea media y 3 cm caudal al proceso xifoides. Se suturaron un trozo rectangular de malla de control fabricada de fibras de polipropileno, y un material compuesto fabricado de malla de polipropileno con una película de 5 milésimas de pulgada hecha de un copolímero amorfo 40/60 (base en peso) de poli(diglicolato de etileno-co-glicolato) fijado a él, sobre cada defecto usando una sutura de polipropileno (4-0) en un patrón continuo y se orientaron adyacentes al ciego. La pared abdominal se cerró con un patrón de sutura continua simple sobrecochado por varias puntos simples interrumpidos usando sutura absorbible sintética de tamaño 3-0. Los tejidos subcutáneos se cerraron con un patrón de sutura continua simple usando sutura absorbible sintética

de tamaño 3-0. La piel se cerró con grapas para la piel de acero inoxidable.

Eutanasia:

5 Los animales se sacrificaron a los 14 días postoperatoriamente con una inyección intravenosa de Euthasol (o equivalente) a una dosificación de 0,3 ml/kg de peso corporal. Se usó la vena de la oreja medial para el sitio de inyección. Tras la administración del fármaco, se usó un estetoscopio para confirmar que no hubo función cardíaca y respiratoria detectable. Después de confirmarse la muerte usando un estetoscopio, la arteria femoral se cortó transversalmente como confirmación redundante de la muerte.

Autopsia:

15 Se realizó la evaluación de la autopsia, y se registraron observaciones macroscópicas de todos los sitios de implante usando el esquema de puntuación presentado a continuación. En el momento de la evaluación macroscópica, los animales se identificaron de forma que el fiscal que puntúa las adherencias estuviera cegado al tratamiento. Se registraron observaciones macroscópicas de sitios de implante según el esquema presentado a continuación. Se evaluaron los sitios izquierdos y derechos por separado. Se registraron la presencia y localización de cualquier adherencia externa.

Puntuación del grado de adherencias:

Estimación del grado de adherencias a la superficie de la malla:

- 0 = sin adherencias
- 1 = 1-25%
- 2 = 26-50%
- 3 = 51-75%
- 4 = 76-100%

Puntuación de la gravedad de adherencias:

Gravedad de las adherencias más significativas:

- 0 = sin adherencias
- 1 = adherencia separada con esfuerzo mínimo
- 2 = adherencia separada con esfuerzo moderado
- 3 = adherencia separada con dificultad

Puntuación de adherencias total:

$$\text{Puntuación total} = \text{Puntuación de la gravedad} + \text{Puntuación del grado}$$

Incidencia:

Porcentaje de sitios con adherencias

Tabla 6. Estudio de 14 días usando un modelo de pared lateral abdominal de conejo *in vivo*

	Malla Polipropileno (PPM) Control	Composite de PPM/5mil Co-poliéster Película de Ex. 9A
Puntuación Adhesión Extensión	1.6	0.5
Puntuación Adhesión Severa	1.4	0.6
Puntuación Adhesión Total	3.0 (fuera de 7)	1.1 (fuera de 7)
Incidencia	75%	38%

60 En este estudio se comparan las características de adherencias de una malla basada en polipropileno con aquellas de un material compuesto de la misma malla recubierta superficialmente con una película del co-poliéster del Ejemplo comparativo 9A, que se basa en ácido diglicólico con un nivel de cristalinidad de cero, es decir, completamente amorfo. Es evidente en la comparación del control (PPM) con la composición de la presente invención que el rendimiento de adherencias de la última es muy superior. Debe también observarse que la única adherencia encontrada estuvo en el perímetro del dispositivo y puede atribuirse a las suturas de polipropileno usadas para fijar el dispositivo a la pared abdominal.

Ejemplo comparativo 12

Aplicando la misma metodología descrita en el Ejemplo 11, pero extendiendo el tiempo de eutanasia de 14 días a 3 meses (es decir, los animales se sacrificaron 3 meses posoperatoriamente con una inyección intravenosa de Euthasol (o equivalente) a una dosificación de 0,3 ml/kg de peso corporal). Los resultados de la prevención de adherencias se informan en las Tablas 7A y 7B.

Tabla 7A. Estudios de 3 meses usando un modelo de pared lateral abdominal de conejo *in vivo*

Materiales	Defecto abdominal izquierdo			Defecto abdominal derecho		
	Extendido	Severidad	Total	Extendido	Severidad	Total
Malla Polipropileno (PPM) Control	2	2	4	3	3	8
Composite de PPM/5mil Co-poliéster Película de Ex. 9A	0	0	0	0	0	0
Composite de PPM/5mil Co-poliéster	0	0	0	2	2	4
Composite de PPM/5mil Co-poliéster	1	1	2	0	0	0

Nota: Puntuación extendida esta fuera de 4, Puntuación severa esta fuera de 3 y puntuación total esta fuera de 7.

Tabla 7B. Datos de la autopsia del estudio en conejo de la pared abdominal *in vivo* que incluye varias formulaciones de co-poliéster en múltiples animales/sitios (5 animales/10 sitios/artículo)

Artículo	Composición	Incidencia (%)	Severidad	Comentarios
Control	Malla Polipropileno (PPM) Control	80*	adherencias muy fuerte, en 3 animales incluyendo múltiples órganos	debido a adherencias fuertes superficie del defecto encogido
A	Compuesto de PPM / 5mil película de poliéster comparativa de Ex. 9A sutura con suturas de polipropileno	40	adherencias muy débiles (el total de puntuación más baja), sólo un borde más fuerte con epiplón	Sólo adherencias vanguardia para epiplón causados por sutura
B	Compuesto de PPM / 5mil película de poliéster comparativa de Ex. 9C sutura con suturas de polipropileno	60	Adherencias de borde de baja intensidad, 2 servidores incluyendo múltiples órganos	alguna inflamación, partículas libres en la cavidad, hinchazón
C	Compuesto de PPM / 5mil película de poliéster comparativa de Ex. 9B sutura con suturas de polipropileno	40	todas las adherencias borde incluyendo una con el ciego	2 semanas de estudio: no hay partículas libres en la cavidad, gran hinchazón

Nota: "En dos animales de control, las adherencias eran extremadamente severa en un sitio del defecto incluyendo múltiples órganos, de modo que el otro sitio del defecto estaba protegida y libre de adherencias.

En este estudio se comparan las características de adherencias de una malla basada en polipropileno (PPM) con aquellas de un material compuesto de la misma malla laminada con una película de 5 milésimas de pulgada de los co-poliésteres de los Ejemplos comparativos 9A, 9B y 9C. Es evidente en la comparación del control de PPM con la composición de la presente invención que el rendimiento de adherencias de la última es muy superior. Debe también observarse que la única adherencia encontrada estuvo en el perímetro del dispositivo y puede atribuirse a las suturas de polipropileno usadas para fijar el dispositivo a la pared abdominal.

Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito con respecto a realizaciones detalladas de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalle de las mismas sin apartarse del alcance de la invención reivindicada.

Reivindicaciones

- 5 1. Un co-poliéster que incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de: ácido diglicólico, opcionalmente también un derivado de ácido diglicólico, y un diol, caracterizado porque el co-poliéster comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, teniendo el co-poliéster las propiedades de ser líquido a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano y de hidrolizarse sustancialmente completamente *in vivo* en tejido animal en el plazo de 700 días desde el momento de la administración del co-poliéster en el tejido.
- 10 2. El co-poliéster según la reivindicación 1, que tiene la propiedad de hidrolizarse sustancialmente completamente *in vivo* en tejido animal de 300 a 700 días desde el momento de la administración del co-poliéster en el tejido.
- 15 3. El co-poliéster según la reivindicación 1, que es inyectable y absorbible en tejido humano.
4. El co-poliéster según cualquier reivindicación precedente, en el que el diol es etilenglicol, dietilenglicol (DEG) o N-metildietanolamina (NMDEA).
- 20 5. El co-poliéster según la reivindicación 1, en el que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico, hasta 25 por ciento en moles de ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, o una combinación de los mismos, y etilenglicol.
- 25 6. Una composición que comprende el co-poliéster según la reivindicación 1, y 5% al 60% en peso de un disolvente biocompatible, que incluye benzoato de bencilo, tetraglicol, triacetina, Tween20 (monolaurato de éter de poli(etilenglicol)sorbitano) o Tween80 (monooleato de éter de poli(etilenglicol)sorbitano).
- 30 7. Una composición que comprende: un co-poliéster que incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, en la que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de: ácido diglicólico, opcionalmente también un derivado de ácido diglicólico, y un diol, caracterizado porque dicho co-poliéster comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, y la composición es líquida a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano, para su uso en un método de rellenar tejido blando que comprende administrar dicha composición al tejido blando.
- 35 8. La composición según la reivindicación 7, en la que dicho método es una cirugía facial cosmética o reconstructiva de la cara de un paciente, aumento de labios, reconstrucción de labios, una cirugía facial cosmética o reconstructiva o remodelado del cuerpo y el co-poliéster se inyecta en la capa subcutánea de la piel.
9. Un proceso para preparar un co-poliéster que comprende:
- 40 a. hacer reaccionar ácido diglicólico con un diol para producir un dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo);
b. hacer reaccionar un homopolímero de dihidroxi-poli(diglicolato de alquileo) con épsilon-caprolactona para producir el co-poliéster que comprende 50 al 80% en peso de la épsilon-caprolactona, basado en el peso total del co-poliéster, y es líquido a condiciones ambientales y/o a la temperatura de un cuerpo humano.
- 45 10. El proceso según la reivindicación 9, en el que la etapa a. comprende hacer reaccionar dicho ácido diglicólico y dicho diol con un derivado del ácido diglicólico seleccionado de ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, o una combinación de los mismos.
- 50 11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el diol es etilenglicol, dietilenglicol (DEG) o N-metildietanolamina (NMDEA).
12. Un proceso según la reivindicación 10 para preparar un co-poliéster que tiene peso molecular promedio en peso de 3.000 a 10.000, en el que:
- 55 en la etapa a dicho diol es etilenglicol para producir poli(diglicolato de etileno) (PEDG), o dietilenglicol para producir diglicolato de poli(etoxietileno) (PEEDG), teniendo el PEDG o PEEDG un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 2.000 g/mol; y
en la etapa b el PEDG o PEEDG se hace reaccionar con un alcohol y épsilon-caprolactona para producir el co-poliéster, en el que el alcohol está seleccionado de dietilenglicol, N-metildietanolamina y N,N,N',N'-tetra(2-hidroxipropil)-etilendiamina.
- 60