

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 735**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

C08G 63/06 (2006.01)

C08G 63/66 (2006.01)

C08G 63/664 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2011 E 11774033 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2629762**

54 Título: **Composiciones biodegradables que soportan grupo hidrófilo colgante y dispositivos relacionados**

30 Prioridad:

20.10.2010 US 394771 P

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

26.05.2016

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

Het Overloon 1

6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

PARAKKA, JAMES y

IYER, ANANTH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 571 735 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones biodegradables que soportan grupo hidrófilo colgante y dispositivos relacionados.

Campo de la invención

5 La invención inmediata se refiere a una composición que comprende al menos un polímero con la estructura A - B - A', en la que A y A' pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un componente de poliéster degradable y en la que B resulta de un diol que contiene grupo oligomérico o polimérico colgante.

Adicionalmente, la invención también se refiere al desarrollo de un parche biorreabsorbible que comprende:

(a) un componente de barrera de adhesión que comprende una composición según la invención en la forma de una película y

10 (b) un componente adhesivo que comprende:

(i) al menos un polímero adhesivo sintético y/o

(ii) al menos un polisacárido.

La presente invención proporciona un método para curación de heridas, que comprende administrar la composición o parche.

15 La invención inmediata se refiere además a polímeros biorreabsorbibles y en particular los que contienen grupos de extremo oligoméricos o poliméricos colgantes y/o terminales en una cadena principal polimérica y dispositivos biomédicos fabricados de los mismos. El polímero de cadena principal puede estar constituido esencialmente por polímeros biorreabsorbibles tales como poli(hidroxiácidos) y sus derivados que se unen, se acoplan o se extienden por la cadena para formar polímeros funcionales. Las aplicaciones de estas composiciones incluyen el uso como
20 una película de barrera para evitar adhesiones postquirúrgicas, como un material de andamiaje poroso para curación de heridas y uso como medio para incorporar compuestos farmacéuticos específicos o componentes biológicamente activos para soportar el tratamiento terapéutico fijado como objetivo.

Antecedentes de la invención

25 Poli(óxido de etileno) (PEO) y poli(óxido de propileno) (PPO) (ambos por sus siglas en inglés) son polímeros biocompatibles únicos usados en una variedad de dispositivos de implantes biomédicos, tales como sistemas de suministro de fármacos controlado y fijado como objetivo, barreras de adhesión y aplicaciones de ingeniería de tejidos. En un comentario interesante en un documento publicado por Sheth y Leckband (Sheth, S. R. y Leckband, D. Measurements of attractive forces between proteins and end-grafted poly(ethylene glycol) chains, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 8.399-8.404 (1.997)) por Israelachvili (Israelachvili, J., The different faces of poly (ethylene glycol), Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 8.378-8.379 (1.997)), discute las características de PEO, especialmente con respecto a la
30 miscibilidad en medios acuosos, capacidad para repeler proteínas y ser repelido por proteínas al tiempo que permite la disolución y liberación controlada de fármacos.

La patente de EE.UU. 6.677.362 desvela el uso de dispersiones sólidas de fármacos insolubles en agua en polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona (PVP) o PEO de alto peso molecular, a partir de disoluciones
35 acuosas para biodisponibilidad mejorada. La patente de EE.UU. 4.188.373 describe el uso de copolímeros de bloque de PEO-PPO-PEO como vehículos sol-gel en composiciones farmacéuticas que son solubles en agua a temperatura ambiente y presentan una temperatura de transición de gel en el intervalo de temperatura corporal (25-40°C). La principal restricción de la incorporación de fármacos por este método surge de las fuertes diferencias en la solubilidad en agua del polímero y el fármaco dando como resultado capacidad de carga del fármaco y eficacia deficientes.
40

La patente de EE.UU. 4.911.926 discute el uso de composiciones acuosas y no acuosas que comprenden copolímeros de bloque de polioxialquileno en la reducción de formación de adhesión postquirúrgica. Sin embargo, PEO y PPO no son biodegradables y, por lo tanto, su uso está restringido a pesos moleculares bajos a fin de que se
45 puedan reabsorber fácilmente por el cuerpo. Esto limita seriamente el uso de PEO y copolímeros de bloque de PEO-PPO-PEO por sí mismos como una barrera de adhesión debido a que PEO de bajo peso molecular y PEO-PPO-PEO son absorbidos a una velocidad mucho más rápida que el procedimiento de curación de heridas. También, PEO de bajo peso molecular y PEO-PPO-PEO son materiales blandos y sus aplicaciones están limitadas a áreas biomédicas donde la resistencia no es un requerimiento.

Los poliésteres alifáticos como dispositivos de implantes médicos se han estudiado extensamente. Kulkarni, et al.,
50 discuten el desarrollo de poliésteres biorreabsorbibles sintéticos producidos por polimerización de apertura de anillo de L-lactida para estudios de implantes (Kulkarni, et al., Biodegradable poly (lactic acid) polymers, J. Biomed. Mater. Res., Vol 5, 169-181, (1.971)). Estos poliésteres alifáticos se caracterizan por alta resistencia (que pueden ser procesados en artículos biomédicos), baja elongación, biocompatibilidad y degradación durante un largo periodo de

tiempo.

En un intento para mejorar la biodegradabilidad al tiempo que no ejercer impacto sobre las propiedades de tracción, la patente de EE.UU. 3.636.956 describe el desarrollo de poliésteres alifáticos de alta resistencia, a saber, copolímeros de L-lactida y glicolida que se degradan rápido. De manera similar, la patente de EE.UU. 4.438.253 describe copolímeros multibloque producidos por transesterificación de PEO y poli(ácido glicólico) para uso en artículos quirúrgicos con buena flexibilidad y biodegradabilidad más rápida.

La patente de EE.UU. 4.826.945 describe la síntesis de copolímero de bloque de tipo ABA constituido por poli(óxido de etileno) (PEO) y ácido α -hidroxicarboxílico usando un procedimiento de una etapa. El procedimiento implica esencialmente la polimerización por apertura de anillo de L-lactida, glicolida, caprolactona u otros monómeros similares usando PEO de peso molecular deseado y en presencia de catalizador a altas temperaturas. El copolímero de bloque de ABA generado es de bajo peso molecular con grupos hidroxilo terminales cuya cadena se extiende a pesos moleculares muy altos por reacción con un diisocianato para proporcionar poliéter-éster-uretano. A diferencia de los poliésteres que son rígidos y tienen baja extensibilidad, estos poliéter-éster-uretanos son elastómeros, es decir, flexibles y con alta extensión.

La patente de EE.UU. 4.826.945 describe el uso de Sb_2O_3 como el catalizador de esterificación para la polimerización por apertura de anillo, mientras que el uso de octoato de estaño como catalizador de polimerización (esterificación) por apertura de anillo eficaz se ha indicado en la patente de EE.UU. 3.839.297. La patente de EE.UU. 5.711.958 describe el uso secuencial de octoato estannoso como catalizador para la reacción de esterificación y la reacción de extensión de cadena con un diisocianato. La ventaja de usar octoato estannoso como catalizador de esterificación se encuentra en su uso extendido como catalizador en la reacción del poliuretano posterior.

Las patentes de EE.UU. 5.711.958; 6.136.333; 6.211.249; 6.696.499; 7.202.281 discuten además el uso de polímeros de tipo AB y ABA como películas de barreras de adhesión en su forma hidratada. Sin embargo, se requieren cantidades significativas de PEO en el polímero para permitir que actúe con éxito como una barrera de adhesión. Incluso así, la eficacia del material polimérico completo (en la forma de películas) para inhibir adhesiones postquirúrgicas está limitada y tanto como un tercio de la población de ensayo tratada con estos polímeros desarrolló aparentemente adhesiones severas.

El uso de copolímeros de bloque de tipo A-B, ABA y BAB, en los que, A = PEO o PEO-PPO y B = poliésteres o poli(ortoésteres) como sistemas de suministro de fármacos biorreabsorbibles se ha discutido aparentemente en descripciones de patente y bibliografía de publicaciones. La patente de EE.UU. 4.526.938 describe el uso de tipo ABA de poliésteres para uso en liberación prolongada sintonizable de fármacos. Por manipulación de la cantidad de componente de poliéster hidrófobo en el copolímero, fue posible ajustar la extensión de tiempo para liberación prolongada de fármacos. La patente de EE.UU. 7.649.023 describe el uso de PEO de bajo peso molecular en el desarrollo de poliésteres multibloque oligoméricos como portadores de fármacos reconstituibles en líquido o agua, fluidos.

Mientras la bibliografía anterior explica el uso de copolímeros de bloque que contienen unidades de poli(oxialquileno) para fabricar diferentes dispositivos biomédicos, hay otras disposiciones de las unidades PEO hidrófilas dentro de la estructura polimérica que se están utilizando recientemente para diferentes aplicaciones. La patente internacional WO 2009/073192 A2 describe el uso de polímeros cristalizables de cadena lateral (SCC, por sus siglas en inglés) colgantes como portadores para aplicaciones de liberación de fármacos. Se han descrito composiciones de liberación polimérica con sistemas y métodos para suministrar materiales de liberación, para por ejemplo, fármacos y otros materiales bioactivos. Además, se ha descrito el uso de las composiciones como andamiajes de tejido, insertos oculares, para suministro de nucleótidos y en aplicaciones de stent de elución de fármacos.

Un artículo de revisión reciente, (Neil Ayres (Ayres, N., Polymer brushes: Applications in biomaterials and nanotechnology, Polymer Chemistry, Vol 1, 2.010, 769-777)) examina los usos de macromoléculas o cepillos poliméricos confinados en la superficie para aplicaciones de superficie e interfase en las áreas de biomateriales y nanotecnología. Como se describió anteriormente, las superficies pegiladas (y otros anfífilos de poli(oxialquileno) hidrófilos similares) son estrategia de "primera propuesta" para desarrollar dispositivos biocompatibles. Leckband et al. (Leckband et al., Grafted (polyethylene oxide) brushes as non-fouling surface coatings, J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 10 (10), 1.999, 1.125-1.147) describen los aspectos teóricos y cuantitativos de cepillos de PEO injertados en la prevención de adsorción de proteínas. Determinaron que controlando la densidad del injerto y el peso molecular de PEO se puede utilizar para controlar, prevenir o retardar la adsorción de proteínas. Además, los segmentos de polímero de los cepillos de PEO injertados en condiciones hidratadas son predominantemente amorfos.

Recientemente, se han indicado numerosas explicaciones para usar poliuretanos anfífilos que contienen cadena lateral colgante para control y estabilización mejorados de dispersiones coloidales en medios acuosos para aplicaciones no médicas. La patente internacional WO 2009013316 describe el uso de 1,3-dioles a base de polioxialquileno colgante (Tegomer D3403, Tegomer D 3123 y Tegomer D3409) en la preparación de un poliuretano dispersible en agua usando un reticulador de poliisocianato. La patente internacional WO 2007023145 describe el uso de 1, 3-diol a base de MPEG colgante para la síntesis de recubrimientos dispersantes de poliuretano con buena dispersibilidad y estabilidad del pigmento.

5 Se conoce el uso de PVP como adhesivo para fines generales. Se describe buena adhesión a superficies de plástico, tales como poli(tereftalato de etileno) (PET, por sus siglas en inglés) en bibliografía del producto comercialmente disponible, tal como por BASF. La patente de EE.UU. 5.143.071 describe el desarrollo de geles adhesivos a base de PVP y PEO no fibrosos altamente conductores para aplicación a la piel para proporcionar contacto eléctrico para dispositivos médicos.

10 La patente de EE.UU. 7727547 describe una formulación de adhesivo de tejidos que consta de material polimerizable y/o reticulable en forma de material en forma de partículas, estando dicho material en mezcla con material en forma de partículas que comprende grupos funcionales que reaccionan con tejido. La patente también describe la aplicación de dicha formulación a un lado de un núcleo de un material polimérico que se encuentre en la naturaleza o sintético. El polímero adhesivo descrito en la patente comprende producto de reacción de copolímero de poli(ácido N-vinil-2-pirrolidona-co-acrílico) y un agente reaccionante que comprende un grupo funcional que reacciona con el tejido.

15 La patente de EE.UU. 5508036 reivindica un dispositivo para prevenir adhesiones que comprende un material compuesto de una primera capa y una segunda capa, cada una de las cuales comprende un polímero biodegradable de diferente tamaño de poro y opcionalmente con una capa de adherencia para soportar la barrera de adhesión y permitir la unión del dispositivo sin sutura.

20 El objeto de la invención es el desarrollo de composiciones que comprenden poliésteres anfífilos biodegradables con la ventaja de retener mejor la integridad mecánica previa al comienzo de la degradación por el contrario a los polímeros biodegradables de tribloque ABA según la técnica anterior descrita anteriormente.

Esto se consigue por una composición que comprende al menos un polímero que tiene la estructura A - B - A', en la que A y A' pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un componente de poliéster degradable y en la que B es el producto de reacción procedente de un diol que contiene un grupo oligomérico o polimérico colgante.

25 Una ventaja más de las composiciones según la invención es que la superficie de un dispositivo fabricado a partir de las composiciones está enriquecida de manera hidrófila o hidrófoba y presenta propiedades funcionales superiores comparado con los copolímeros de tribloque ABA de la técnica anterior. Por ejemplo, los polímeros según esta invención pueden formar una barrera para prevenir adhesiones posquirúrgicas.

30 Otra ventaja de las composiciones según la invención es que la propiedad anfífilica del material polimérico en las composiciones de la invención permite la dispersión y distribución uniforme de agentes bioactivos en la matriz polimérica. De esta manera, se pueden liberar los agentes bioactivos en el entorno del tejido inmediato o sitio deseado a una tasa de dosis deseada ya que el polímero se degrada durante el periodo de tiempo.

Otra ventaja de las composiciones según la invención es que la relación de las unidades de óxido de alquileo a las uniones éster degradables en la composición polimérica permite la sintonizabilidad de las propiedades mecánicas deseadas para una aplicación específica.

35 Otra ventaja de las composiciones de la presente invención es que las composiciones se pueden conformar en una película que se puede usar en un parche adhesivo biorreabsorbible que contiene un adhesivo a base de PVP recubierto sobre la película de la composición según la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un ejemplo de un parche adhesivo según la presente invención.

Descripción detallada

40 La invención inmediata se refiere a polímeros biorreabsorbibles, incluyendo aquéllos que contienen grupos de extremo oligoméricos o poliméricos colgantes y/o terminales, en una cadena principal polimérica y dispositivos médicos fabricados de ahí. El polímero de cadena principal está esencialmente constituido por polímeros biorreabsorbibles tales como poli(hidroxiácidos) y sus derivados que están unidos, acoplados o son extendidos de cadena para formar polímeros funcionales. Esta invención también describe la aplicación de las composiciones biodegradables ya mencionadas en el campo biomédico.

45 La invención se refiere más específicamente a una composición que comprende al menos un polímero que tiene la estructura A-B-A', en la que A y A' pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un componente de poliéster degradable y en la que B resulta de un diol que contiene un grupo oligomérico o polimérico colgante.

50 Preferiblemente, A y A' comprenden cada uno un poli(ácido hidroxilcarboxílico). A o A' en la presente invención comprenden preferiblemente poli(ácidos hidroxilcarboxílicos), debido a que estos polímeros se degradarán y producirán unidades monoméricas que pueden ser fácilmente metabolizadas por el paciente. La unidad A o A' de los polímeros puede ser referida también, por lo tanto, como "el poliéster degradable" y en general puede incluir opcionalmente segmentos de policarbonato alifáticos. Los segmentos de policarbonato alifáticos pueden incluir poli(carbonatos de alquileo) tales como poli(carbonato de trimetileno) que es conocido por un experto en la materia

que se usa como componente en el campo de los polímeros biorreabsorbibles.

Los términos "poli(ácido hidroxicarboxílico)" o "poli(ácido α -hidroxicarboxílico)" se usan para describir las estructuras A y A' del poliéster de la estructura A-B-A' usada en composiciones poliméricas según la presente invención donde A o A' es una unidad de poliéster polimérica procedente de un ácido hidroxicarboxílico alifático o un éster o éster dimérico relacionado. A y A' preferiblemente proceden de un ácido α -hidroxicarboxílico alifático o éster relacionado, incluyendo un éster dimérico cíclico. Los ejemplos de monómeros que se pueden usar para formar los poliésteres A y A' son: ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida o un ácido hidroxicarboxílico alifático o éster (lactona) relacionado tal como, por ejemplo, ϵ -caprolactona, δ -glutarolactona, δ -valerolactona, γ -butirolactona, β -butirolactona, β -propiolactona, 1,5-dioxepan-2-ona, pivalactona, 1,4-dioxano-2-ona y mezclas de los mismos. Los α -hidroxiácidos y sus correspondientes ésteres diméricos cíclicos, especialmente lactida y glicolida se pueden usar en la presente invención.

Además, el polímero comprende B, que procede de un diol que contiene un grupo oligomérico o polimérico colgante. Como es conocido para un experto en la materia, un grupo colgante o un grupo lateral es generalmente una agrupación de moléculas dispuestas en conformaciones lineales o ramificadas y unidas a la cadena polimérica de la cadena principal.

Para el fin de esta invención, los restos colgantes y sus derivados pueden ser hidrófobos o hidrófilos y pueden incluir en general poli(óxidos de alquileo), tales como poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), PEO, PPO, copolímeros PEO-PPO, mezclas de los mismos y sus derivados monoalquílicos.

Cuando B es hidrófobo, los grupos colgantes deseados de la presente invención incluyen sustancialmente hidrocarburos alquílicos y/o alquénílicos lineales que contienen preferiblemente grupos alquilo y/o alquenido que comprenden 3 a 30 átomos de carbono (grupos alquilo y/o alquenido C3-C30), más preferiblemente entre C5 a C25 y lo más preferiblemente entre C8 a C18. Son ejemplos de grupos alquilo, en particular, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-propilheptilo, nonilo, decilo, etc. Grupos alquilo C8-C30 o alquenido C8-C30 de cadena más larga, adecuados, son grupos alquilo o alquenido de cadena lineal y ramificada; por ejemplo, octil(eno), nonil(eno), decil(eno), undecil(eno), dodecil(eno), tridecil(eno), tetradecil(eno), pentadecil(eno), hexadecil(eno), heptadecil(eno), octadecil(eno), nonadecil(eno).

Para los fines de la presente invención, cuando B es hidrófilo, los grupos colgantes de elección son generalmente un resto oxialquileo oligomérico o polimérico colgante, derivado, tal como poli(etilenglicol) (PEG), poli(propilenglicol) (PPG), poli(óxido de etileno) (PEO) y/o poli(óxido de polipropileno) (PPO) y/o grupos que comprenden poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) (PEO-PPO), mezclas de los mismos y sus derivados monoalquílicos.

El grupo colgante de B en el polímero A-B-A' comprende preferiblemente un grupo hidrófilo.

Más preferiblemente, el grupo colgante en B comprende un grupo polivinilpirrolidona (PVP) o poli(dimetilacrilamida) (PDMA, por sus siglas en inglés).

Los términos "poli(etilenglicol)", "poli(oxietileno)" y "poli(óxido de etileno)" se usan indistintamente en referencia a la presente invención.

El término "que procede de" o "procedente de" está destinado a expresar "fabricado de" por etapas de reacción química únicas o múltiples y el término "derivado" está destinado a expresar diferentes ejemplos o análogos de una composición química general.

En la presente invención, la estructura A-B-A' es una unidad que procede en general de polímeros de poli(hidroxiácido) en el bloque A y polímeros de poli(oxialquileo) en la unidad B. El bloque A y el bloque A' de la estructura A-B-A' de los presentes polímeros son biodegradables y oscila en tamaño desde una unidad monomérica hasta aproximadamente 200 o más unidades monoméricas, con un tamaño preferido que oscila de aproximadamente 4 a aproximadamente 50 unidades, más preferiblemente aproximadamente 6 a aproximadamente 30 unidades, incluso más preferiblemente aproximadamente 8 a 16 unidades. El bloque A procede preferiblemente de un alfa-hidroxiácido o un éster o lactona relacionados que produce unidades monoméricas de alfa-hidroxiácido en la cadena polimérica como se describirá con más detalle a continuación. Más preferiblemente, el bloque A procede de unidades de ácido glicólico, ácido láctico (preferiblemente L o D, mezclas de L para fomentar la bioabsorbabilidad) o mezclas de los mismos, en la forma de agentes reaccionantes de glicolida o lactida (α -hidroxiácidos dímeros como se explica con mayor detalle en la presente memoria a continuación). La unidad B comprende preferiblemente un precursor de diol que contiene copolímeros de poli(óxido de etileno) o poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno) colgantes. La unidad B puede variar de tamaño de aproximadamente 200 Da (unidades dalton) hasta aproximadamente 200.000 Da o mayor, como un intervalo preferido de aproximadamente 1.000 Da hasta aproximadamente 20.000 Da. Lo más preferiblemente, la unidad B presenta un poli(óxido de etileno)

colgante que oscila en tamaño desde aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000 Da. Inesperadamente, la unidad B de poli(óxido de etileno) proporciona la inhibición o reducción más grande en adhesión en la presente invención.

5 Los presentes polímeros biorreabsorbibles pueden ser extendidos de cadena y/o taponados en el extremo. Por ejemplo, los presentes polímeros son preferiblemente taponados en el extremo con grupos hidroxilo y son extendidos de cadena usando extendedores de cadena difuncionales tales como grupos diisocianatos, dicarboxilatos, diésteres o haluro de diacilo, para extender la cadena de la estructura A-B-A' en cadenas poliméricas de alto peso molecular. Los ejemplos de diisocianatos alifáticos incluyen (por sus siglas en inglés): 1,2-
10 diisocianatoetano, 1,4-diisocianatobutano, 1,5-diisocianatopentano, diisocianato de 1,6-hexametileno, diisocianato de éster de lisina, Tetrametilxililenodiisocianato (TMXDI), diisocianato de isoforona, metilendifenildiisocianato hidrogenado (HMDI) y otros diisocianatos conocidos para los expertos en la materia o cualquier combinación de éstos. Ejemplos de los diisocianatos aromáticos incluyen diisocianatos de tolueno, metilendifenildiisocianato (MDI), y otros diisocianatos conocidos para los expertos en la materia o cualquier combinación de éstos. Los extendedores de cadena pueden ser extendedores de cadena multifuncionales que contienen grupos reactivos isocianato, tales como, por ejemplo, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, oxiranos o aminas. Otros ejemplos específicos incluyen trimetilolpropano, aminas pegiladas, alcoholes, tioles, aminoácidos y oligómeros tales como trilisina.

Preferiblemente, uno o más polímeros con la estructura A-B-A', según la invención son extendidos de cadena con un compuesto de diisocianato para formar un poliéster-uretano.

20 Alternativamente, los polímeros pueden ser taponados en el extremo con grupos tales como restos ácido carboxílico o grupos éster (que se pueden hacer reaccionar directamente como grupos éster, activados como grupos éster "activos" o ser convertidos en grupos acilo activos tales como haluros de acilo) o grupos isocianato y después hacerse reaccionar con extendedores de cadena difuncionales tales como dioles, diaminas o hidroxilaminas entre otros, para producir polímeros extendidos de la cadena con alto peso molecular. Los isocianatos usados en los taponamientos de los extremos son en general monofuncionales e incluyen isocianatos de alquilo tales como
25 isocianato de octilo e isocianato de decilo o alcoxiisocianatos tales como isocianato de PEG monofuncional. Los polímeros de la presente invención pueden presentar alternativamente un grupo de extremo no reactivo, que no sea reactivo con otros productos químicos en el polímero o la composición.

Preferiblemente, los polímeros de acuerdo con la presente invención son taponados en el extremo con un compuesto de isocianato monofuncional.

30 El término "extendido de la cadena" se usa para describir polímeros de acuerdo con la presente invención en los que el tribloque básico se hace reaccionar con un extendedor de cadena difuncional para aumentar el peso molecular de los presentes polímeros. Los presentes polímeros son extendidos de cadena para proporcionar cadenas de polímero de peso molecular suficientemente alto para activar la resistencia e integridad de las composiciones poliméricas finales así como influir en la velocidad de degradación. Se observa que la extensión de cadena de los polímeros
35 proporciona una resistencia e integridad adecuadas de las películas finales y otras estructuras, permite aún un grado de movilidad del polioxialquileo individual presente en las unidades B en la estructura A-B-A' para maximizar las características que inhiben la adhesión de las películas. Los extendedores de cadena que se usan son compuestos difuncionales que reaccionan con el grupo de taponamiento terminal de las estructuras A-B-A' para producir las estructuras A-B-A' extendidas de cadena de acuerdo con la presente invención. En la presente invención, la cantidad de extendedor de cadena que se incluye en los polímeros de acuerdo con la presente invención puede variar. Así, la relación molar de extendedor de cadena para la estructura A-B-A' en los presentes polímeros varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, basado en el número de moles de extendedor de cadena difuncional y el número de moles de polímero A-B-A'), más preferiblemente aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 y lo más preferiblemente aproximadamente 1,0. Se observa que en la
45 sintetización de los presentes polímeros extendidos de cadena, la cantidad de extendedor de cadena que se hace reaccionar con tribloque difuncional para producir polímero, es generalmente ligeramente mayor que la cantidad que se espera que se incluya en los polímeros sintetizados finales. Los extendedores de cadena que se usan en la presente invención, contienen preferiblemente no más de aproximadamente 1% en peso de un compuesto de reticulación (significando dicho término un compuesto que contiene al menos 3 grupos funcionales que pueden reaccionar con el grupo de taponamiento de los extremos del tribloque y que en general aparecen en una muestra de extendedor de cadena como un subproducto de la síntesis o la producción del extendedor de cadena), más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5% en peso de un compuesto trifuncional e incluso más preferiblemente menos de 0,1% en peso. Es lo más preferible emplear un extendedor de cadena difuncional que contenga tan poco compuesto trifuncional (o funcionalidad superior) como sea práctico. También, la aparición de reacciones secundarias que conducirían a la reticulación de los polímeros es insignificante, debido tanto a
55 parámetros de composición como experimentales de la síntesis de los polímeros de la presente invención.

Los presentes polímeros pueden contener grupos de autoensamblaje. Los grupos de autoensamblaje pueden ser uno o más grupos químicos, polímeros u oligómeros, tales como oligómeros de alquilo alifáticos. Se discuten grupos de extremo de autoensamblaje en la Solicitud de Patente de EE.UU. Publicada 2009/0258048 A1, cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia. El auto-ensamblaje de los presentes polímeros se puede permitir por fuerzas de unión no covalentes intermoleculares y/o intramoleculares.

Biorreabsorbible y biodegradable se refieren a la característica según la cual un polímero se degradará de manera hidrolítica, de manera oxidativa o de manera enzimática en el cuerpo. Los polímeros de acuerdo con la presente invención se hidrolizan fácilmente in vivo y se descomponen fácilmente en unidades monoméricas de hidroxiácidos. En el caso de las cadenas de PEG en la unidad B, aunque éstas no sean biodegradables, se excretan fácilmente por el paciente en la degradación del bloque A. La degradación de los presentes polímeros tiene lugar principalmente a través de la hidrólisis del enlace éster en el bloque A en condiciones de pH fisiológico corporal. La reacción de hidrólisis depende en general del pH. La velocidad constante para la hidrólisis tiende a ser mucho mayor a alto pH (mayor que 9,0) y bajo pH (menor que 3,0) que a pH neutro (6,0 a 8,0). La velocidad constante para la hidrólisis tiende a ser mayor en condiciones básicas que en condiciones ácidas.

Las propiedades de degradación de los presentes polímeros son "sintonizables". La velocidad de degradación hidrolítica puede disminuirse sustancialmente usando los grupos colgantes hidrófobos o usando ésteres procedentes de: ϵ -caprolactona, δ -glutarolactona, δ -valerolactona, γ -butirolactona, β -propiolactona, 1,5-dioxepan-2-ona, pivalactona, 1,4-dioxano-2-ona y mezclas de los mismos. Asimismo, la velocidad de hidrólisis se puede acelerar usando grupos colgantes hidrófilos, tales como PEO, PPO, copolímeros PEO-PPO, PVP, PDMA, fosforilcolina o usando ésteres derivados de L-lactida, D, L-lactida, glicolida y mezclas de los mismos.

La presencia de unidades de poli(óxido de alquileo) hidrófilo como grupos colgantes con o sin restos hidrófilos terminales en la cadena principal polimérica, relativamente hidrófoba, puede impartir propiedades anfífilas que sean adecuadas en aplicaciones de dispositivos biomédicos. Además, los polímeros de esta invención presentan la ventaja de retener mejor integridad mecánica previamente al comienzo de la degradación por el contrario a los polímeros biodegradables de tribloque ABA conocidos en la técnica. Además, el enriquecimiento de la superficie de un dispositivo fabricado a partir de polímeros de esta invención puede presentar propiedades funcionales superiores comparado con los copolímeros de tribloque ABA de la técnica anterior. Por ejemplo, los polímeros de acuerdo con esta invención pueden formar una barrera para prevenir adhesiones posquirúrgicas. La propiedad anfífila del material polimérico permite la dispersión y distribución uniforme de agentes activos en la matriz polimérica. La matriz polimérica cargada de agente o agentes bioactivos se puede convertir en un dispositivo biomédico, tal como una barrera de adhesión o un andamiaje de tejido e implantarse opcionalmente en el sitio de la herida. Los agentes bioactivos son liberados al entorno del tejido inmediato o sitio destinado a una tasa de dosis deseada a medida que el polímero se degrada durante el periodo de tiempo.

La relación de las unidades de óxido de alquileo a las uniones éster degradables en la composición polimérica permite la sintonizabilidad de las propiedades mecánicas deseadas para una aplicación específica.

El término "relación EO/LA" se usa para describir la cantidad relativa de poli(óxido de etileno) y/o poli(óxido de etileno)-co-poli(óxido de propileno) con respecto a ácido hidroxicarboxílico (preferiblemente, un ácido α -hidroxicarboxílico, lo más preferiblemente, ácido láctico) que se usa en los polímeros presentes y los polímeros extendidos de cadena de acuerdo con la presente invención. Este término se refiere a la longitud (número de unidades de óxido de etileno monoméricas) de la unidad B [preferiblemente, poli(óxido de etileno)] dividido por el número total de unidades de α -hidroxiácido en ambos bloques A (preferiblemente, ácido láctico) del polímero como se describió anteriormente. Cuando la relación mide la relación de óxido de etileno: L-lactida, la relación se puede denominar "EO/LLA". Los polímeros constituidos por la estructura A-B-A' descritos anteriormente que son extendidos de cadena de conformidad con la presente invención también se describen en términos de una relación EO/LLA. Los polímeros de acuerdo con la presente invención pueden presentar relaciones EO/LA que oscilan desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 o preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 o más preferiblemente aproximadamente 0,25 a aproximadamente 6.

La capacidad absorbidora de agua inherente de poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxido de etileno) presentes en las composiciones de esta invención y la selección de los grupos hidroxiácido biodegradables en los polímeros de esta invención facilitan la sintonizabilidad del comportamiento de degradación para una aplicación fijada como objetivo específica. Con frecuencia, la "capacidad de absorción de agua" se ve afectada por la hidrofiliidad de un extendedor de cadena o un grupo de extremo. Específicamente los "grupos de extremo que absorben agua" pueden incluir PEO, PPO, copolímeros PEO-PPO, PVP, PDMA, fosforilcolina y otros polímeros naturales y sintéticos conocidos para los expertos en la materia. Los "grupos de extremo que no absorben agua" pueden incluir alquilo, silicio (o siliconas) y oligómeros fluorados.

Además, la presencia de segmentos de poli(óxido de etileno) en los polímeros de esta invención es importante para soportar propiedades de barrera de adhesión en la forma hidratada. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.711.958; 6.136.333; 6.211.249; 6.696.499 y 7.202.281 que se incorporan por referencia en su totalidad. El término "adhesión" se usa para describir uniones anormales entre tejidos u órganos o entre tejidos e implantes (dispositivos protésicos) que se forman después de un estímulo inflamatorio, lo más comúnmente quirúrgico y en la mayoría de los casos producen considerable dolor y malestar. Cuando las adhesiones afectan a la función normal del tejido, se consideran una complicación de cirugía. Estas uniones del tejido con frecuencia tienen lugar entre dos superficies de tejido durante las fases iniciales de la reparación posoperatoria o parte del proceso de curación. Las adhesiones son estructuras fibrosas que conectan tejidos u órganos que no se unen normalmente. Las adhesiones posoperatorias comunes a las que se refiere la presente invención incluyen, por ejemplo, adhesiones intraperitoneales o intraabdominales y adhesiones pélvicas. Las adhesiones pueden tener lugar después de todos los tipos de cirugía

incluyendo, por ejemplo, cirugía musculoesquelética, cirugía abdominal, cirugía ginecológica, reparación oftálmica, ortopédica, del sistema nervioso central, cardiovascular e intrauterina. Las adhesiones pueden producir obstrucción del intestino o bucles intestinales después de cirugía abdominal, infertilidad después de cirugía ginecológica como resultado de adhesiones que se forman entre las estructuras pélvicas, movimiento restringido del muñón (adhesiones de tendones) después de cirugía musculoesquelética, complicaciones cardiovasculares incluyendo debilitamiento del movimiento normal del corazón después de cirugía cardíaca, un incremento en el sangrado intracraneal, infección y pérdida de líquido cefalorraquídeo y dolor después de muchas cirugías, especialmente incluyendo cirugía de columna que produce dolor de la parte baja de la espalda, dolor de las piernas y trastorno de esfínteres.

5
10
15
Por "propiedades de barrera de adhesión" o "funcionalidad de barrera de adhesión" se quiere decir la capacidad para prevenir adhesiones después de procedimientos quirúrgicos, tal como en el espacio extravascular. Las propiedades de barrera de adhesión pueden ser modificadas por selección del peso molecular y por ajuste de la densidad espacial de los segmentos de poli(óxido de etileno) en el grupo colgante y de extremo terminal. Por ejemplo, si un polímero es extendido de cadena, que añade PM y extiende la distancia espacial entre los segmentos de poli(óxido de etileno) entre los grupos colgante y de extremos terminales, el polímero presenta una barrera superior a la adhesión. Los presentes polímeros de la forma A-B-A' representan polímeros de barrera de adhesión debido a la presencia de estas propiedades de barrera de adhesión.

20
Adicionalmente, la composición puede incluir aditivos de modificación de las propiedades de volumen o superficie. La propiedad volumétrica se modifica incorporando plastificantes adecuados, tales como agua, glicerol, sorbitol, PEO, PPO, polímeros PEO/PPO, ésteres a base de ftalato y otros ésteres plastificantes conocidos por los expertos en la materia. Las propiedades superficiales de una composición se pueden modificar proporcionando "compuestos tensioactivos". Los compuestos tensioactivos y los aditivos de modificación de la superficie se describen en la Solicitud de patente de EE.UU. publicada 2009/0258048 A1 cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia.

25
30
El término "homogéneo" se usa para describir polímeros preferidos de acuerdo con la presente invención. El término homogéneo se asocia a la inclusión en las composiciones poliméricas finales de una población de estructuras A-B-A' que son en general del mismo tamaño y presentan preferiblemente una polidispersidad de entre aproximadamente 1,0 y 4,0, más preferiblemente aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0 e incluso más preferiblemente aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,6. Las estructuras A-B-A homogéneas están asociadas a características mecánicas y físicas reproducibles y biodegradabilidad favorablemente consistente.

35
40
El término "estructura" se usa para describir polímeros según la presente invención por su estructura molecular pero también para describir una estructura que tiene forma, tamaño y dimensiones que se establecen fuera del cuerpo y no cambiarán significativamente siendo puestos dentro del cuerpo del paciente que se tiene que tratar. El término estructura abarca no sólo estructuras superficiales planas (es decir, películas) de la manera tradicional, sino también cilindros, tubos u otras estructuras tridimensionales que no cambian sustancialmente por la anatomía del paciente en el que se ha colocado la estructura. Dichas estructuras pueden incluir construcciones porosas en las que la estructura de poro en la matriz polimérica tiene tamaño, geometría y distribución definidos. Además, las características ya mencionadas, los poros pueden estar interconectados y las celdas de poro (cada poro individual) puede presentar una estructura de celda abierta. Estos controles sobre las estructuras de poro facilitan la proliferación celular en la matriz polimérica seguido por crecimiento de tejido blando y por último reparación de órganos. Se consiguen construcciones porosas usando una variedad de técnicas descritas en la bibliografía.

45
50
El término "geles" se usa para describir dispersiones o suspensiones de polímero que se han formado por disolución, suspensión o dispersión de polímero en una disolución acuosa para suministro a un sitio en o sobre el cuerpo del paciente para evitar adhesiones. Los geles de la presente invención contienen típicamente polímero en una disolución acuosa estéril (comprendiendo dicha disolución salina, agua estéril o una mezcla de agua/etanol) a una viscosidad que oscila desde aproximadamente 0,1 (100) a aproximadamente 100 (100.000) o aproximadamente 0,5 (500) Pa.s (unidades centipoises) hasta aproximadamente 20 (20.000) Pa.s (unidades centipoises) o más. Los geles se pueden suministrar en una disolución salina estéril, isotónica a una viscosidad que oscila de aproximadamente 2 (2.000) Pa.s (unidades centipoises) hasta aproximadamente 20 (20.000) Pa.s (unidades centipoises) dependiendo de la aplicación. En ciertos aspectos, según la presente invención, también se pueden usar composiciones poliméricas líquidas que comprenden polímeros no solubles en agua.

55
Se pueden usar geles según la presente invención en numerosas aplicaciones para reducir o evitar adhesiones y se pueden emplear para reducir o evitar adhesiones después de procedimientos quirúrgicos generales y cirugías relacionadas que sean mínimamente invasivas. Los geles pueden utilizar una estructura A-B-A' no soluble en agua, que sea entonces extendida de cadena con extendedores de cadena solubles en agua o hidrófilos para hacer la composición polimérica total dispersible en agua o soluble en agua. Ciertas fases en las composiciones poliméricas de gel serán ventajosamente no solubles en agua para fomentar la integridad estructural y reducir la tasa total de biodegradabilidad de las formulaciones de gel en el cuerpo.

60
El término "disolución o suspensión viscosa" se usa para describir disoluciones o suspensiones de polímeros de acuerdo con la presente invención en la que la disolución presenta una viscosidad que es mayor que

aproximadamente 0,001 (1) Pa.s (unidad centipoise) y es menor que aproximadamente 20 (20.000) Pa.s (unidades centipoises), alternativamente, aproximadamente 0,01 (10) Pa.s (unidades centipoises) a aproximadamente 5 (5.000) Pa.s (unidades centipoises) y alternativamente aproximadamente 0,1 (100) Pa.s (unidades centipoises) y por encima de este intervalo. Las disoluciones o suspensiones viscosas de polímeros según la presente invención a viscosidades que se aproximan al extremo alto del intervalo de viscosidades puede ser indistinguible de geles en el extremo bajo de un intervalo de viscosidad. La presente invención también contempla composiciones poliméricas líquidas con características de viscosidad y flujo apropiadas y su uso para reducir y/o evitar adhesiones.

El término "espuma" se usa para describir formas sólidas porosas de celda abierta o cerrada en las que los poros dentro de los sólidos están completamente o parcialmente interconectados.

La estructura de polímero A-B-A' presente se puede usar para formar un "prepolímero reactivo". Un prepolímero reactivo es un polímero que no ha reaccionado completamente antes de ser introducido o administrado en una aplicación, por ejemplo, a un paciente que se tiene que tratar.

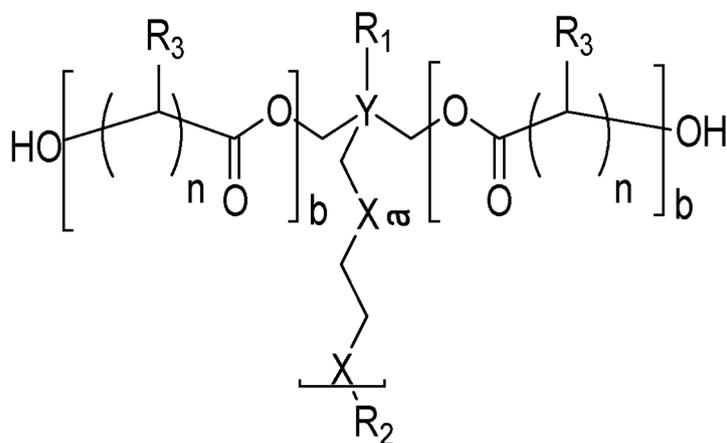
Preferiblemente, se hace reaccionar uno o más polímeros de acuerdo con la presente invención con un exceso de diisocianato para formar un prepolímero de poliéster-uretano reactivo.

Más preferiblemente, se hace reaccionar el prepolímero con agua o un grupo extendedor de cadena multifuncional seleccionado del grupo que consiste en un amino, hidroxí o tiol-compuesto para generar un polímero de poliéster-uretano-urea, poliéster-uretano y poliéster-uretano-tiouretano.

El prepolímero reactivo se puede polimerizar in situ (es decir, en el sitio de administración) como un segundo componente o se puede polimerizar como resultado de reacción entre el prepolímero y la superficie del tejido. Por el contrario, los polímeros prepolimerizados de la presente invención se utilizan para crear ambas estructuras preformadas, por ejemplo, composiciones con estructura tridimensional tales como películas, cilindros, esferas, varillas, bloques, tubos, perlas, espuma o anillos, etc. y estructuras relacionadas y composiciones no preformadas tales como pulverizaciones, geles, polímeros líquidos, pastas, disoluciones y dispersiones viscosas, entre otros.

Ejemplos generales de poliésteres, poliéster-uretanos y poliéster-uretano-ureas biorreabsorbibles se representan en la Fórmula 1a-e.

Fórmula 1(a):



en la que X es O, S o -CH₂-,

Y es C o N,

R₁ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileno de hasta 500 unidades,

R₂ es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

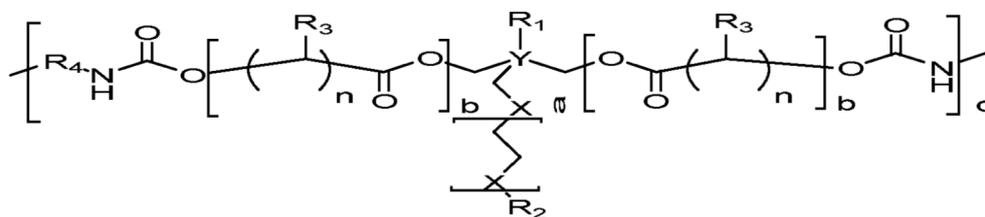
R₃ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileno de hasta 500 unidades,

n es 1-12,

a es 2-500 y

b es 1-100.

Fórmula 1(b):



en la que X es O, S o -CH₂-,

5 Y es C o N,

R₁ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₂ es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

10 R₃ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₄ es un fragmento de reacción de diisocianato,

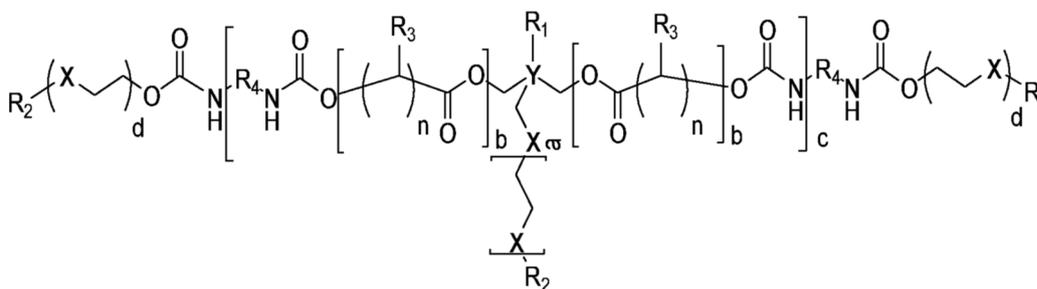
n es 1-12,

a es 2-500,

b es 1-100 y

15 c es 1-200.

Fórmula 1(c):



en la que X es O, S o -CH₂-,

20 Y es C o N,

R₁ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₂ es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono o un fragmento que contiene silicona,

25 R₃ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₄ es un fragmento de reacción de diisocianato,

n es 1-12,

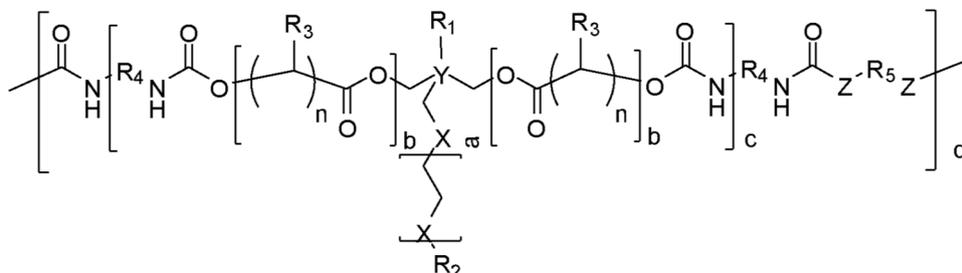
a es 2-500,

b es 1-100,

c es 1-200 y

d es 4-300.

Fórmula 1(d):



5

en la que X es O, S o -CH₂-,

Y es C o N,

Z es O, S, NH o un grupo N-alquilo,

10

R₁ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₂ es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

R₃ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₄ es un fragmento de reacción de diisocianato,

15

R₅ es un alquilo, silicona, alicíclico, heterocíclico o un grupo aromático,

n es 1-12,

a es 2-500,

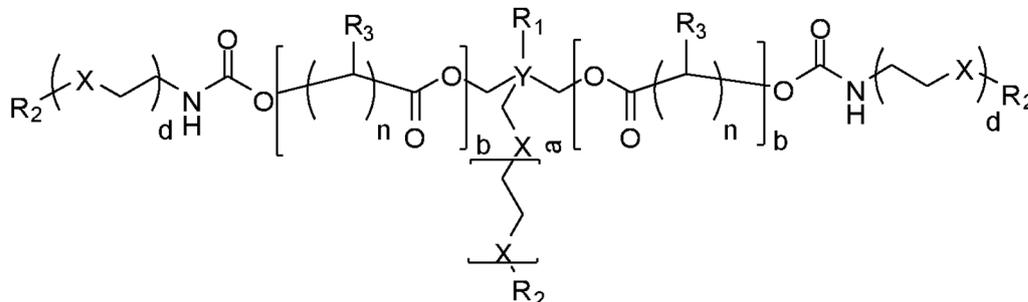
b es 1-100,

c es 1-20 y

20

d es 4-300.

Fórmula 1(e):



en la que X es O, S o -CH₂-,

25

Y es C o N,

R₁ es H o un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R₂ es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono o un fragmento que contiene silicona,

R₃ es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades.

a es 2-500,

b es 1-100 y

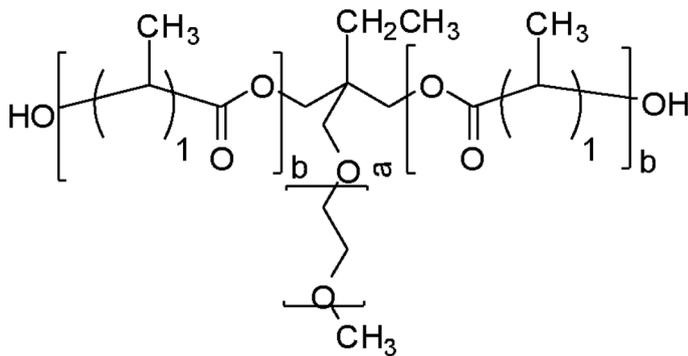
5 d es 4-300.

Cuando R₁ es un sustituyente aromático es preferiblemente un grupo fenilo o un derivado del mismo.

Las unidades óxido de alquileo son preferiblemente unidades de poli(óxido de etileno).

Ejemplos específicos de poliésteres, poliéster-uretanos y poliéster-uretano-ureas biorreabsorbibles, se representan en la Fórmula 2a-c.

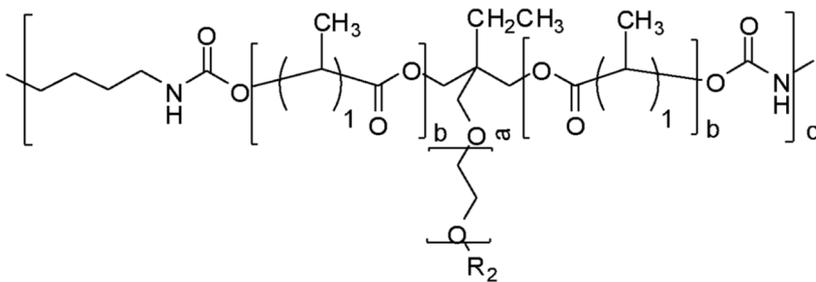
10 Fórmula 2(a):



en la que a es 23 unidades y

b es 40 unidades.

15 Fórmula 2(b):



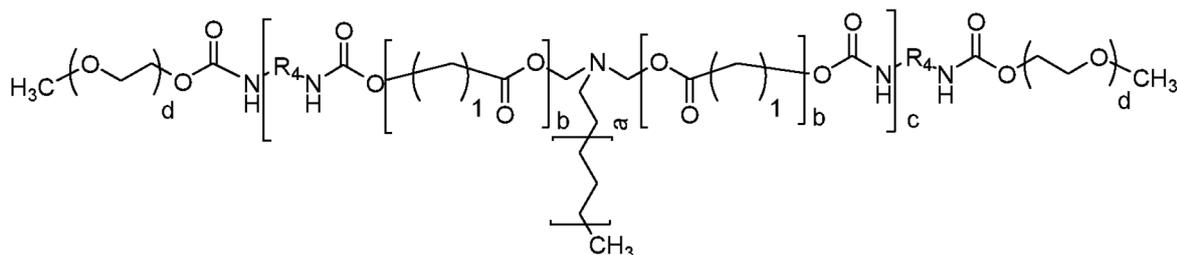
en la que a es 23 unidades,

b es 40 unidades y

20 c es 10 unidades.

Fórmula 2(c):

25



en la que

R₄ es un fragmento de reacción de diisocianato,

a es 23 unidades,

5 b es 40 unidades,

c es 10 unidades y

d es 114 unidades.

Uso de los polímeros en aplicaciones biomédicas.

10 Los presentes polímeros biorreabsorbibles se pueden conformar en geles, películas y otras estructuras incluyendo varillas, cilindros, esponjas, espumas, dispersiones, disoluciones viscosas, polímeros líquidos, pulverizaciones o geles. Dichas estructuras se pueden implantar, administrar por vía tópica o administrar por otros medios tales como inyección. Las aplicaciones de los presentes polímeros incluyen dispositivos médicos implantables, geles físicamente reticulados y adhesivos químicamente reticulados usando prepolímeros diseñados específicamente de la presente estructura. Las estructuras que usan los polímeros biorreabsorbibles presentes pueden incluir

15 estructuras multicapa. Dichas estructuras pueden estar en combinaciones con capas de adhesivo, capas de soporte hidrófobas o hidrófilas o capas que sirven para otros fines. Además, los componentes de las diversas capas pueden conformar un material compuesto en la interfase de la capa incluyendo el presente polímero biorreabsorbible y la capa de adhesivo.

La Figura 1 representa un parche biorreabsorbible de material compuesto que utiliza los polímeros de la invención.

20 Los polímeros de la presente invención se pueden conformar en películas u otras estructuras y estratificarse o combinarse con otros polímeros. Por ejemplo, una película fabricada de los presentes polímeros se puede combinar con un segundo componente, donde el segundo componente puede ser, por ejemplo, un polímero adhesivo. La composición de polímero/adhesivo puede tomar una estructura estratificada y/o se puede combinar con el otro polímero para formar una estructura de material compuesto. Cuando las capas del presente polímero y otro polímero se ponen juntas, pueden formar una "capa de material compuesto híbrido" que indica cómo las dos capas interactúan en la interfase, tal como conformando una capa híbrida que incluye un material compuesto del presente

25 polímero y el segundo componente. Alternativamente, la combinación del polímero de la presente invención y, por ejemplo, un polímero adhesivo podría ser como una mezcla homogénea. El segundo componente debería incluir uno o muchos compuestos conteniendo grupos funcionales reactivos de isocianato. Los grupos funcionales reactivos de isocianato pueden incluir, pero no están limitados a, aminas, grupos hidroxilo, grupos tiol y ácidos carboxílicos.

30

El polímero adhesivo puede incluir polímeros y/o polisacáridos sintéticos. Los polímeros adhesivos sintéticos pueden incluir polivinil-lactama, polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol, homo y copolímeros de acetato de vinilo o poli(alcohol vinílico). Los polisacáridos pueden incluir almidón, dextrano, agar, celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), quitina, quitosán, ácido algínico, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina, sus sales o mezclas de los mismos.

35

Los polímeros cuando se combinan con otros polímeros también pueden usar un agente de compatibilización. Dichos agentes de compatibilización pueden incluir materiales de enlace de hidrógeno, tales como agua, compuestos de bajo peso molecular. Los compuestos de bajo peso molecular que se pueden usar como agentes de compatibilización incluyen: dioles, aminas, tioles, ácidos carboxílicos. Los agentes de compatibilización también

40 pueden incluir PEO y/o PPO que contienen oligómeros, polímeros o copolímeros.

Los compuestos poliméricos que contienen nitrógeno también se pueden incluir en el segundo componente. Dichos compuestos poliméricos que contienen nitrógeno pueden incluir copolímeros que contienen amonio cuaternario de N-vinilpirrolidona que pueden o no contener grupos reactivos tales como aldehídos como se describe en la patente europea EP 1 680 546 B1.

45 Asimismo, se pueden incluir uno o más agentes hemostáticos en el segundo componente. Los agentes hemostáticos específicos incluyen celulosa oxidada, gelatina, colágeno y otros.

Generalmente, la resistencia de los presentes polímeros y/o composiciones que incluyen los presentes polímeros se puede ajustar para ajustarse al uso deseado del polímero. El término "resistencia" o "resistencia mecánica" describe características mecánicas y/o físicas favorables de los presentes polímeros y refleja el hecho de que los polímeros preferidos para uso en la presente invención (en general, como películas) con una resistencia mecánica que sea suficiente para permitir que se use una sutura para anclar el polímero a un sitio del tejido sin desgarrar o romper de manera apreciable la película.

Los ingredientes activos o agentes activos también se pueden añadir a los presentes polímeros biorreabsorbibles. Los agentes bioactivos ejemplares que se pueden suministrar de conformidad con la presente invención incluyen, por ejemplo, anticoagulantes, por ejemplo heparina y sulfato de condroitina, fibrinolíticos tales como tPA, plasmina, estreptocinasa, urocinasa y elastasa, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos tales como hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, metilprednisolona, prometazina, aspirina, ibuprofeno, indometacina, ketoralac, meclofenamato, tolmetina, bloqueadores de los canales de calcio tales como diltiazem, nifedipina, verapamil, antioxidantes tales como ácido ascórbico, carotenos y alfa-tocoferol, alopurinol, trimetazidina, antibióticos, especialmente noxitiolina y otros antibióticos para prevenir la infección, agentes procinéticos para fomentar la motilidad intestinal, agentes para evitar la reticulación de colágeno tales como cis-hidroxi prolina y D-penicilamina y agentes que evitan la degranulación de mastocitos tales como cromoglicato disódico, entre numerosos otros.

Además de los agentes anteriores, que en general presentan actividad farmacológica favorable relacionada con fomentar la curación de heridas, reducir la infección o reducir de otro modo la probabilidad de que tenga lugar una adhesión, se pueden suministrar otros agentes bioactivos por los polímeros de la presente invención incluyen, por ejemplo, aminoácidos, péptidos, proteínas, incluyendo enzimas, carbohidratos, antibióticos (tratan una infección microbiana específica), antineoplásicos, neurotransmisores, hormonas, agentes inmunológicos incluyendo anticuerpos, ácidos nucleicos incluyendo agentes antisentido, fármacos para la fertilidad, fármacos psicoactivos y anestésicos locales, entre numerosos agentes adicionales. El suministro de estos agentes dependerá de la actividad farmacológica del agente, el sitio de actividad dentro del cuerpo y las características fisicoquímicas del agente que se tiene que suministrar y el índice terapéutico del agente, entre otros factores. Un experto en la materia podrá ajustar fácilmente las características fisicoquímicas de los presentes polímeros y la hidrofobicidad/hidrofiliidad del agente que se tiene que suministrar para producir el efecto terapéutico deseado. Los agentes bioactivos se administran en concentraciones o cantidades, que son eficaces para producir un resultado deseado. La composición polimérica de acuerdo con la presente invención se puede usar para adaptarse a un amplio intervalo de agentes bioactivos hidrófilos e hidrófobos, suministrarlos a sitios en el paciente.

Aplicaciones biomédicas de las composiciones descritas:

La invención también se refiere a un parche biorreabsorbible que comprende:

(a) un componente de barrera de adhesión que comprende una composición según la invención en la forma de una película y

(b) un componente adhesivo que comprende:

i) al menos un polímero adhesivo sintético y/o

ii) al menos un polisacárido.

Preferiblemente, el polímero adhesivo es al menos un miembro polimérico sintético seleccionado del grupo que consiste en, polivinil-lactama, polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol, homo y copolímeros de acetato de vinilo y poli(alcohol vinílico) y mezclas de los mismos y el polisacárido es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en, almidón, dextrano, agar, celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), quitina, quitosán, ácido algínico, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina o sus sales y mezclas de los mismos.

El parche biorreabsorbible puede comprender además al menos un componente compatibilizante, que es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en materiales de enlace de hidrógeno. El material de enlace de hidrógeno es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: agua, dioles, aminas, tioles, ácidos carboxílicos, oligómeros, polímeros y copolímeros que contienen poli(óxido de etileno) (PEO) y/o poli(óxido de propileno) (PPO).

El parche biorreabsorbible puede comprender además una capa de material compuesto híbrido en la interfase entre la barrera de adhesión y las capas de adhesivo, en el que dicha capa de material compuesto híbrido comprende componente (a) y componente (b) del parche biorreabsorbible. Preferiblemente, el componente (b) comprende polivinilpirrolidona.

El parche biorreabsorbible puede comprender además al menos un agente bioactivo.

Aplicación de barrera de adhesión: Se puede emplear una película de las composiciones de acuerdo con la invención para uso como una película de barrera para evitar la adhesión de tejido posquirúrgica. La relación de las

5 unidades de poli(óxido de etileno) hidrófilo a los segmentos de poli(ácido hidroxicarboxílico) degradables, hidrófobos, en el polímero y la extensión de las uniones uretano/urea se puede controlar para obtener el perfil de degradación apropiado y la resistencia en las composiciones biorreabsorbibles nuevas. Las composiciones poliméricas sólidas de la Fórmula 1(a) - 2(c) de esta invención se pueden usar como una película de barrera de adhesión biorreabsorbible para evitar adhesiones posquirúrgicas.

La invención se refiere además a un método para curación de heridas, que comprende administrar la composición de acuerdo con la invención o el parche biorreabsorbible de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad del mismo.

Preferiblemente, dicha administración es una sustitución parcial o total para suturas o grapas.

10 Aplicación de cierre de heridas:

15 El parche biorreabsorbible de material compuesto de la Figura 1 se puede usar como un parche adhesivo de tejido con una funcionalidad de barrera de adhesión para evitar las adhesiones en el espacio extravascular después de procedimientos quirúrgicos. El parche biorreabsorbible de esta invención se construye por integración de un adhesivo sobre una barrera de adhesión. Las composiciones poliméricas sólidas de la Fórmula 1(a) - 2(c) de esta invención se pueden usar como un componente de barrera de adhesión biorreabsorbible y el componente adhesivo se puede seleccionar del grupo que contiene al menos un polímero adhesivo sintético y/o al menos un compuesto polisacárido. El parche biorreabsorbible puede encontrar uso particular en cierre sin sutura de operaciones cesárea después de procedimientos de parto. Para aplicación de cierre quirúrgico, la construcción de parche adhesivo biorreabsorbible descrita de la Figura 1 se aplica típicamente como una película seca a la superficie del tejido húmeda para soportar propiedades adhesivas. Siguiendo a la utilidad del componente adhesivo, el parche puede ser irrigado con disolución salina o disolución de Ringer para soportar las propiedades de barrera de adhesión del parche para evitar adhesiones posquirúrgicas no deseables.

25 Ingeniería de tejidos y aplicación de curación de heridas: Las composiciones descritas en esta invención se pueden fabricar en andamiajes biorreabsorbibles porosos usando métodos conocidos para los expertos en la materia. Un ejemplo específico del andamiaje poroso que se desea es una estructura reticulada interconectada de celda abierta. Dicha construcción puede encontrar utilidad como un medio para soportar curación rápida de heridas vía aplicación de vacío. Las construcciones porosas de las composiciones descritas junto con medios de soporte también se pueden usar en un dispositivo de prótesis vascular. Los medios de soporte pueden incluir proteínas de matriz biológica u otros componentes para fomentar la endotelialización y regeneración de tejidos. Los dispositivos de 30 prótesis vascular pueden incluir injerto de acceso vascular, un shunt vascular tal como un shunt arteriovenoso, un reemplazo para vasos sanguíneos, una prótesis vascular de bypass y otros dispositivos conocidos para los expertos en la materia.

35 La invención se refiere además al uso de la composición de acuerdo con la invención como un componente en un parche biorreabsorbible y/o para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la curación de heridas, cierre de heridas o ingeniería de tejidos.

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención se usa para el tratamiento de afecciones relacionadas con adhesiones posquirúrgicas, para cierre quirúrgico sin sutura, para la fabricación de un dispositivo médico implantable, para la fabricación de un parche biorreabsorbible o para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con curación de heridas, cierre de heridas o ingeniería de tejidos.

40 Procedimientos de ensayo usados en los siguientes ejemplos de la invención como se describe a continuación:

Contenido de humedad:

El contenido de humedad del agente reaccionante de diol de partida se determinó usando el método de valoración de Karl-Fischer por ASTM E203: Método de ensayo estándar para agua usando valoración volumétrica de Karl Fischer.

45 Índice de hidroxilo y peso molecular de dioles:

El índice de hidroxilo de los dioles se determinó usando ASTM D4274: Métodos de ensayo estándar para ensayar materias primas de poliuretano: determinación de índices de hidroxilo de polioles.

Contenido de isocianato

50 En el polímero y los prepolímeros se determinó por valoración usando ASTM D2572: Métodos de ensayo estándar para grupos isocianato en materiales o prepolímeros de uretano.

Pesos moleculares de polímero:

Se determinó Cromatografía de Permeación en Gel (GPC) para todas las muestras de polímeros usando las directrices fijadas en ASTM D5296: Método de ensayo estándar para promedios de peso molecular y distribución de peso molecular de poliestireno por cromatografía de exclusión por tamaños de alta realización. El peso molecular promedio ponderal GPC (Mp) y peso molecular promedio numérico (Mn) GPC en Daltons (Da) y el índice de polidispersidad (IP=Mp/Mn) de los poliésteres (polímero A-B-A') se determinaron por Cromatografía de Permeación en Gel (GPC) usando patrones de poliestireno y tetrahidrofurano (THF) como el disolvente a 30°C. El peso molecular promedio ponderal (Mp) GPC y peso molecular promedio numérico (Mn) GPC en Daltons (Da) y el índice de polidispersidad (IP=Mp/Mn) de los poliéster-uretanos se determinaron por GPC usando patrones de poliestireno y N,N-dimetilformamida (DMF) como el disolvente a 40°C.

5

10 Resistencia a la tracción:

La resistencia a la tracción uniaxial de muestras de películas biorreabsorbibles poliméricas se ensayó en relación a los valores de carga por tracción a la rotura y elongación a la rotura en un instrumento Instron 5566 a temperatura normal y condiciones de humedad relativa usando ASTM D1708: Método de ensayo estándar para propiedades de tracción de plásticos por el uso de muestras de microtracción.

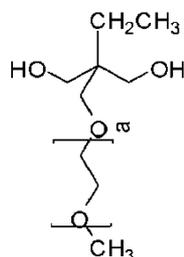
15 Síntesis de materiales

Ejemplo 1: Polímero A-B-A' con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 4,0.

Se seca Ymer N120 (Estructura mostrada en la Fórmula 4) (diol a base de MPEG colgante, MP = 1.090) en N₂ burbujeando durante la noche a 105°C. El contenido en agua cuando se mide usando la técnica de Karl-Fischer es < 100 ppm. Se cargan 10,32 g del Ymer N120 seco en un RBF de tres bocas en una caja de guantes de N₂ junto con 8,44 g de L-lactida (Purac). Se fijó el recipiente de reacción con una entrada/salida de N₂, un termómetro termopar provisto de un registrador de datos y un vástago de vidrio con agitador de Teflón acoplado a un agitador mecánico. Se sumerge el recipiente de reacción en un baño de aceite que se calienta escalonadamente y gradualmente desde temp ambiente a 60°C y después a 125°C. A 60°C, aproximadamente se añaden 10 g de dietilenglicol dimetil éter anhidro a la mezcla de reacción para llevarlo a una disolución incolora clara. Se añade octoato estannoso 0,051 g a la mezcla de reacción y se va aumentando la temperatura de la reacción hasta 125-130°C. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 3 horas al final de lo cual se detiene el calentamiento y se enfría la mezcla de reacción a 70-75°C.

20

25



30 Fórmula 4: Ymer N120 (en la que a = 23- 26)

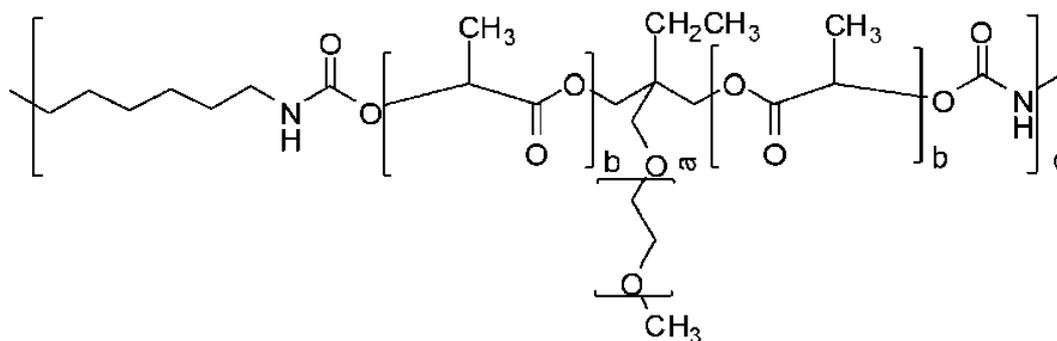
Poliéster-uretano (PEsU) - Polímero A-B-A' extendido de cadena con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 4,0.

Se añaden aproximadamente 70 g de 1, 4-dioxano anhidro a la mezcla de reacción anterior a 70-75°C con agitación continua. A la disolución clara resultante, se añaden 1,43 g de diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI, por sus siglas en inglés) y se deja que la reacción continúe durante ~ 6 horas hasta que el valor -NCO alcanza el número esperado teórico (cuando se mide por ASTM D2572-97 Métodos de ensayo estándar para grupos isocyanatos en materiales o prepolímeros de uretano). Al final de la reacción resultó una masa viscosa y se interrumpe el calor permitiendo que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente. Se añade 1, 4-dioxano anhidro adicional para reducir la viscosidad y se precipita el polímero en alcohol isopropílico. En este caso, se separó una disolución de polímero viscosa y sedimentó al fondo del recipiente de extracción. Se decanta el líquido sobrenadante y se seca primero la disolución de polímero a temperatura ambiente a vacío durante 24-36 h y después se aumenta lentamente la temperatura a 40°C y se continúa el secado durante 72 h adicionales a vacío. Al final de la operación de secado, se enfría el horno a temperatura ambiente y se interrumpe el vacío con N₂. El polímero resultante es un líquido viscoso de PM de 54.253 daltons (Mn) que fluye muy lentamente a temperatura ambiente y presenta la fórmula mostrada en la Fórmula 5.

35

40

45



Fórmula 5. Poliéster-uretano.

Ejemplo 2: Polímero A-B-A' con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 2,0.

- 5 Se seca Ymer N120 (Estructura mostrada en la Fórmula 4) (diol a base de MPEG colgante, PM = 1.090) en N₂ burbujeando durante la noche a 105°C. El contenido en agua cuando se mide usando la técnica de Karl-Fischer es < 100 ppm. Se cargan 7,45 g del Ymer N120 seco en un RBF de tres bocas en una caja de guantes de N₂ junto con 12,19 g de L-lactida (Purac). Se fijó el recipiente de reacción con una entrada/salida de N₂, un termómetro termopar provisto de un registrador de datos y un vástago de vidrio con agitador de Teflón acoplado a un agitador mecánico.
- 10 Se sumerge el recipiente de reacción en un baño de aceite que se calienta escalonadamente y gradualmente desde temp ambiente a 60°C y después a 125°C. A 60°C, aproximadamente se añaden 10 g de dietilenglicol dimetil éter anhidro a la mezcla de reacción para llevarlo a una disolución incolora clara. Se añade octoato estannoso 0,073 g a la mezcla de reacción y se va aumentando la temperatura de la reacción hasta 125-130°C. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 3 horas al final de lo cual se detiene el calentamiento y se enfría la mezcla de
- 15 reacción a 70-75°C.

Poliéster-uretano (PEsU) - Polímero A-B-A' extendido de cadena con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 2,0.

- 20 Se añaden aproximadamente 70 g de 1, 4-dioxano anhidro a la mezcla de reacción anterior a 70-75°C con agitación continua. A la disolución clara resultante, se añaden 1,04 g de diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI) y se deja que la reacción continúe durante ~ 6 horas hasta que el valor -NCO alcanza el número esperado teórico (cuando se mide por ASTM D2572 Métodos de ensayo estándar para grupos isocianato en materiales o prepolímeros de uretano). Al final de la reacción resultó una masa viscosa y se interrumpe el calor permitiendo que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente. Se añade 1, 4-dioxano anhidro adicional para reducir la viscosidad y se precipita el polímero en alcohol isopropílico proporcionando un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se seca a vacío durante 24 h y después se eleva lentamente la temperatura a 40°C y se continúa el secado durante 72 h
- 25 adicionales a vacío. Al final de la operación de secado, se enfría el horno a temperatura ambiente y se interrumpe el vacío con N₂. El polímero resultante está en la forma de escamas blancas, de PM de 61.429 daltons (Mn) y presenta la siguiente fórmula mostrada en la Fórmula 4.

Ejemplo 3: Polímero A-B-A' con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 0,5.

- 30 Se seca Ymer N120 (Estructura mostrada en la Fórmula 4) (diol a base de MPEG colgante, PM = 1.090) en N₂ burbujeando durante la noche a 105°C. El contenido en agua cuando se mide usando la técnica de Karl-Fischer es < 100 ppm. Se cargan 2,60 g del Ymer N120 seco en un RBF de tres bocas en una caja de guantes de N₂ junto con 16,99 g de L-lactida (Purac). Se fijó el recipiente de reacción con una entrada/salida de N₂, un termómetro termopar provisto de un registrador de datos y un vástago de vidrio con agitador de Teflón acoplado a un agitador mecánico.
- 35 Se sumerge el recipiente de reacción en un baño de aceite que se calienta escalonadamente y gradualmente desde temp ambiente a 60°C y después a 125°C. A 60°C, aproximadamente se añaden 10 g de dietilenglicol dimetil éter anhidro a la mezcla de reacción para llevarlo a una disolución incolora clara. Se añade octoato estannoso 0,102 g a la mezcla de reacción y se va aumentando la temperatura de la reacción hasta 125-130°C. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 3 horas al final de lo cual se detiene el calentamiento y se enfría la mezcla de
- 40 reacción a 70-75°C.

Poliéster-uretano (PEsU) - Polímero A-B-A' extendido de cadena con relación de óxido de etileno (EO) : lactida (LLA) de 0,5.

- 45 Se añaden aproximadamente 70 g de 1, 4-dioxano anhidro a la mezcla de reacción anterior a 70-75°C con agitación continua. A la disolución clara resultante, se añaden 0,41 g de diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI) y se deja que la reacción continúe durante ~ 6 horas hasta que el valor -NCO alcanza el número esperado teórico (cuando se mide por ASTM D2572 Métodos de ensayo estándar para grupos isocianato en materiales o prepolímeros de uretano). Al final de la reacción resultó una masa viscosa y se interrumpe el calor permitiendo que la mezcla de

5 reacción se enfría a temperatura ambiente. Se añade 1, 4-dioxano anhidro adicional para reducir la viscosidad y se precipita el polímero en alcohol isopropílico proporcionando un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se seca a vacío durante 24 h y después se eleva lentamente la temperatura a 40°C y se continúa el secado durante 72 h adicionales a vacío. Al final de la operación de secado, se enfría el horno a temperatura ambiente y se interrumpe el vacío con N₂. El polímero resultante está en la forma de escamas blancas, de PM de 203.445 daltons (Mn) y presenta la siguiente fórmula mostrada en la Fórmula 5.

Ejemplo 4: Formación de película y datos de ensayo:

10 Se disolvieron 10 g del polímero sintetizado del Ejemplo 1, 2 ó 3 en diclorometano para proporcionar 40 g de disolución viscosa (25% en peso de sólidos). Se funde la disolución en una película sobre Mylar recubierto de silicona usando una máquina de recubrimiento de hoja Gardner para proporcionar películas de 254 µm (10 mil) después de secado en una atmósfera inerte de N₂. Se cortan huesos de perro de la película seca y se usan para ensayo de tracción para determinar los valores de Carga por tracción a la rotura y Elongación a la rotura según ASTM D1708. Los pesos moleculares promedio numéricos de los polímeros se determinan usando GPC según ASTM D5296.

15 Las propiedades físicas de los polímeros A-B-A' y polímeros de Poliéster-uretano (PEsU) se resumen en la Tabla 1.

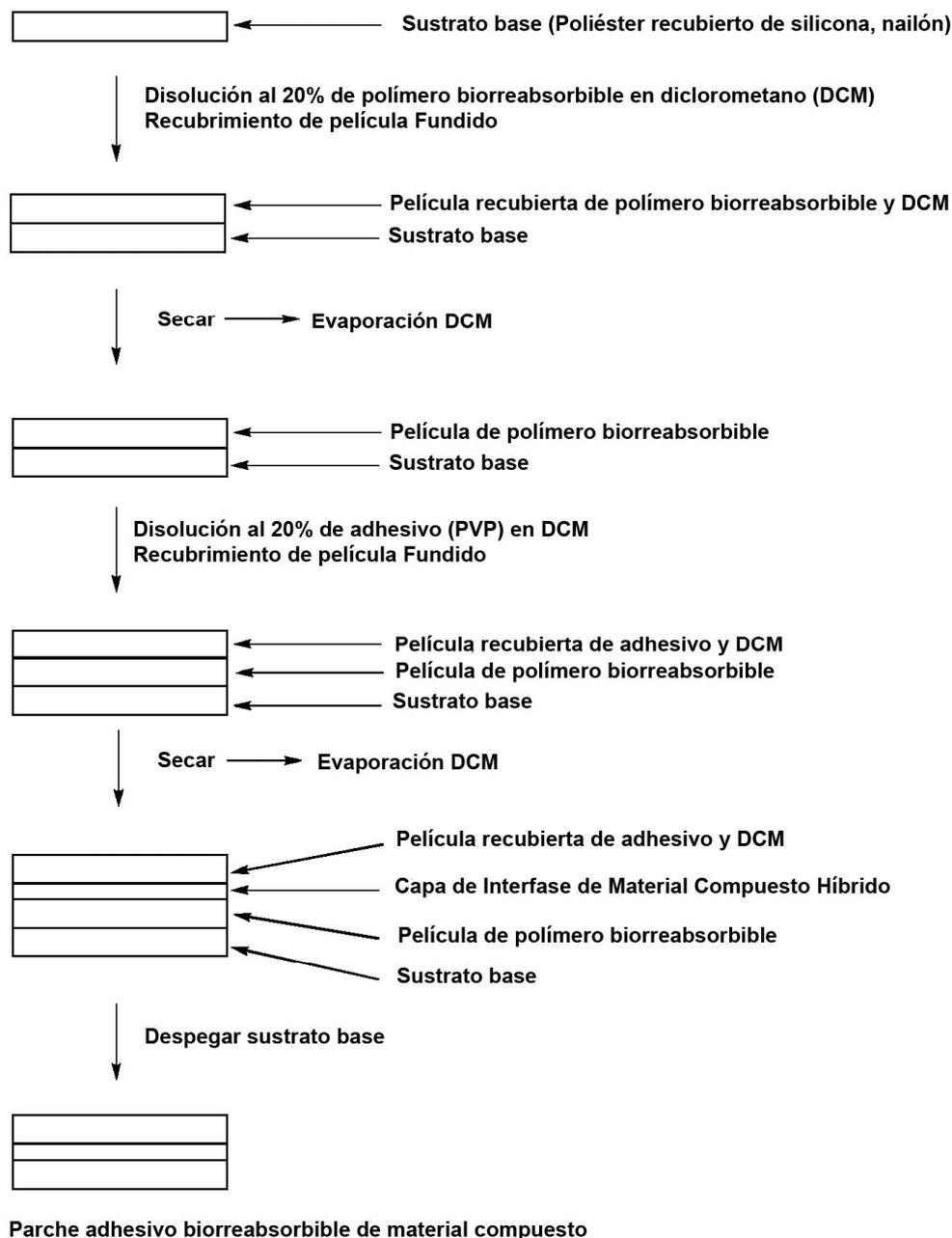
Relación EO/LLA	Poliéster GPC Mn. Da (IP)	PEsU GPC Mn. Da (IP)	Carga por tracción a la rotura. N	Elongación a la rotura. %
0,5 (Ej. 4.1)	11.875 (1,38)	203.445 (1,90)	18,06	208
2,0 (Ej. 4.2)	5.554 (1,09)	61.429 (1,66)	0,03	42
4,0 (Ej. 4.3)	3. 411 (1,19)	54.253 (1,71)	Líquido Altamente Viscoso	

Tabla 1: Propiedades físicas de los polímeros A-B-A' y polímeros de poliéster-uretano.

Los polímeros sólidos de esta invención, tales como los Ejemplos 4.1 y 4.2 en la Tabla 1 anterior, son candidatos adecuados para uso como un componente de película de barrera para construcción de un parche biorreabsorbible.

Ejemplo 5: Procedimiento para la construcción de un dispositivo de parche adhesivo biorreabsorbible:

20 Se puede preparar un parche biorreabsorbible de la invención por un método como se muestra en el siguiente esquema 1:



Esquema 1. Procedimiento para la construcción de parche biorreabsorbible de material compuesto.

Según el método explicado en el esquema 1, se recubre una sustancia de base con un polímero biorreabsorbible de la invención (tal como una disolución al 20%) junto con un disolvente (tal como DCM). Se seca la sustancia recubierta obtenida y se recubre el producto seco con una disolución del adhesivo deseado (tal como disolución al 20% de PVP) y después se seca. Después se separa/despega el producto secado del sustrato base para proporcionar el parche de producto final.

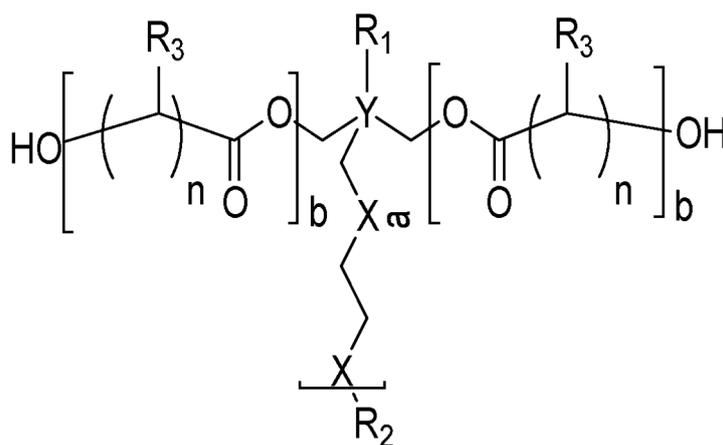
Primero se disolvió el polímero de barrera de adhesión (Componente 1) en diclorometano (DCM) para preparar una disolución al 20% en peso que se fundió en una película delgada (127-254 μm (5-10 mil) de espesor), usando una máquina de recubrimiento de hoja Gardner, sobre un sustrato de película de base y se secó completamente en atmósfera inerte. El sustrato de base elegido en la construcción del parche fue película de poliéster recubierta de silicona comercialmente disponible (Mylar). También se preparó el adhesivo (Componente 2) en una disolución al 20% en peso en DCM y se recubrió sobre la película de barrera seca anterior seguido por secado a temperatura ambiente. El parche de adhesivo biorreabsorbible resultante se despegó fácilmente del sustrato base para uso en aplicaciones de cierre. La construcción de parche de adhesivo biorreabsorbible era robusta y no se deslaminó en el almacenamiento. Debido a la solubilidad de tanto la barrera de adhesión como el componente de adhesivo en DCM,

- 5 se formó un parche integrado como resultado de una capa de material compuesto, uniendo los dos componentes funcionales del parche biorreabsorbible. La estructura del parche biorreabsorbible se puede visualizar como una construcción de tres capas (véase el Esquema 1) en la que la barrera de adhesión y el adhesivo se integran a través de la capa de interfase de material compuesto híbrido. Adicionalmente, la formación de la capa de interfase de material compuesto mejora debido al efecto de compatibilización de poli(óxido de etileno) presente en la barrera a la capa de polivinilpirrolidona de adhesivo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un polímero con la estructura A - B - A', en la que A y A' pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un componente de poliéster degradable y en la que B procede de un diol que contiene un grupo oligomérico o polimérico colgante.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que cada A y A' comprende un poli(ácido hidroxicarboxílico).
3. La composición según la reivindicación 2, en la que dicho poli(ácido hidroxicarboxílico) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: glicolida, lactida, β - propiolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, δ -valerolactona, ϵ -caprolactona, 1,5-dioxepan-2-ona, pivalolactona y 1,4-dioxano-2-ona.
- 10 4. La composición según la reivindicación 1, en la que el poliéster degradable comprende segmentos de policarbonato alifáticos en las cadenas A y A' en la estructura A-B-A'.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que B incluye un resto oxialquileo oligomérico o polimérico colgante.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el grupo colgante en B comprende un grupo hidrófilo.
- 15 7. La composición según la reivindicación 6, en la que el grupo hidrófilo comprende una polivinilpirrolidona o un grupo poli(dimetilacrilamida).
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que uno o más de los polímeros son extendidos de cadena con un compuesto de diisocianato para formar un poliéster-uretano.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que se hace reaccionar uno o más polímeros con un exceso de diisocianato para formar un prepolímero de poliéster-uretano reactivo.
- 20 10. La composición según la reivindicación 9, en la que se hace reaccionar dicho prepolímero con agua o un grupo extendedor de cadena multifuncional seleccionado del grupo que consiste en: un amino, hidroxilo o tiol-compuesto para generar un polímero de poliéster-uretano-urea, poliéster-uretano y poliéster-uretano-tiouretano.
11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, que comprende al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:
- 25

Fórmula 1(a):



en la que X es O, S o -CH₂-,

Y es C o N,

- 30 R1 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades, tal como, por ejemplo, poli(óxido de etileno),

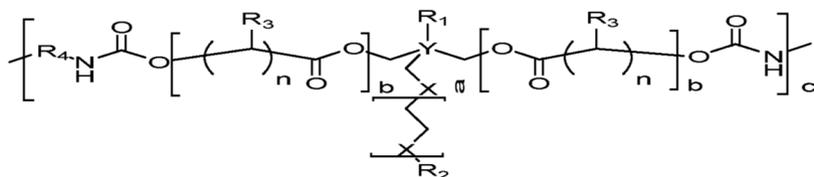
R2 es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

- 35 R3 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

n es 1-12,
 a es 2-500 y
 b es 1-100;

Fórmula 1(b):

5



en la que X es O, S o -CH₂-,

Y es C o N,

10

R1 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R2 es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

R3 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

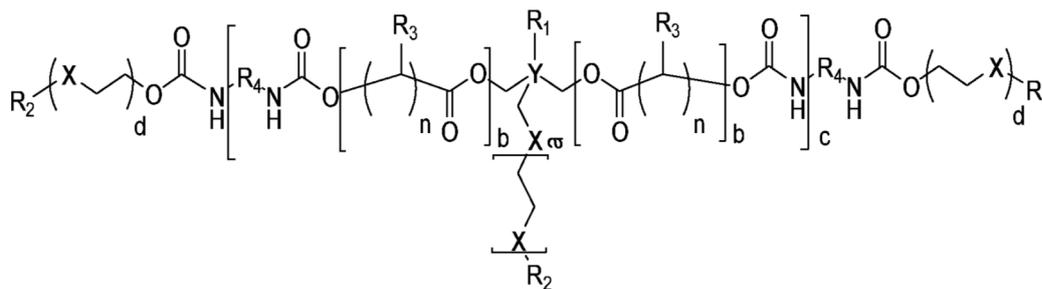
R4 es un fragmento de reacción de diisocianato,

15

n es 1-12,
 a es 2-500,
 b es 1-100 y
 c es 1-200;

Fórmula 1(c):

20



en la que X es O, S o -CH₂-,

Y es C o N,

25

R1 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R2 es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono o un fragmento que contiene silicona,

R3 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

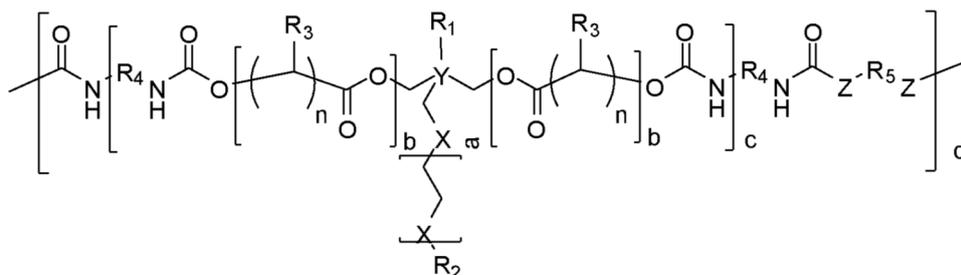
R4 es un fragmento de reacción de diisocianato,

30

n es 1-12,

- a es 2-500,
- b es 1-100,
- c es 1-200 y
- d es 4-300;

5 Fórmula 1(d):



en la que X es O, S o -CH2-,

Y es C o N,

10 Z es O, S, NH o un grupo N-alquilo,

R1 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alqueno de hasta 500 unidades,

R2 es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono,

15 R3 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alqueno de hasta 500 unidades,

R4 es un fragmento de reacción de diisocianato,

R5 es un alquilo, silicona, alicíclico, heterocíclico o un grupo aromático,

n es 1-12,

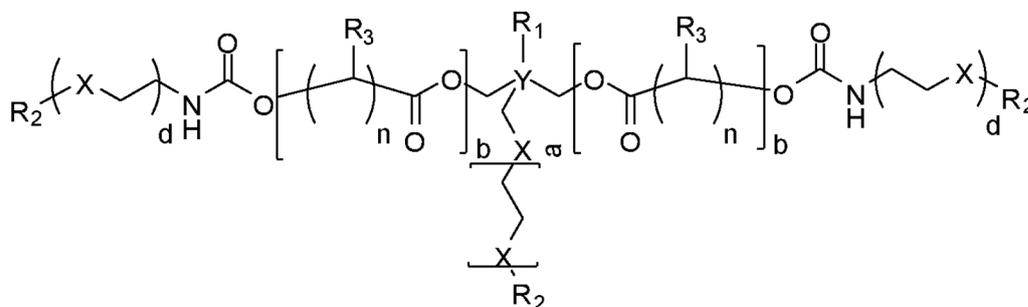
a es 2-500,

20 b es 1-100,

c es 1-20 y

d es 4-300;

Fórmula 1(e):



25

en la que X es O, S o -CH2-,

Y es C o N,

R1 es H o un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono, un grupo que contiene un sustituyente aromático o un grupo que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

R2 es grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono o un fragmento que contiene silicón,

5 R3 es H, un grupo alquilo que contiene 1-24 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene múltiples unidades de óxido de alquileo de hasta 500 unidades,

a es 2-500,

b es 1-100 y

d es 4-300.

12. Un parche biorreabsorbible que comprende:

10 (a) un componente de barrera de adhesión que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la forma de una película y

(b) un componente adhesivo que comprende:

(i) al menos un polímero adhesivo sintético y/o

(ii) al menos un polisacárido.

15 13. El parche biorreabsorbible según la reivindicación 12, en el que dicho polímero adhesivo es al menos un miembro polimérico sintético seleccionado del grupo que consiste en: polivinil-lactama, polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol, homo y copolímeros de acetato de vinilo y poli(alcohol vinílico) y mezclas de los mismos.

20 14. El parche biorreabsorbible según la reivindicación 12 ó 13, en el que dicho polisacárido es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: almidón, dextrano, agar, celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), quitina, quitosán, ácido alginico, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina o sus sales y mezclas de los mismos.

15. El parche biorreabsorbible según una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, que comprende además al menos un agente bioactivo.

FIG. 1/1

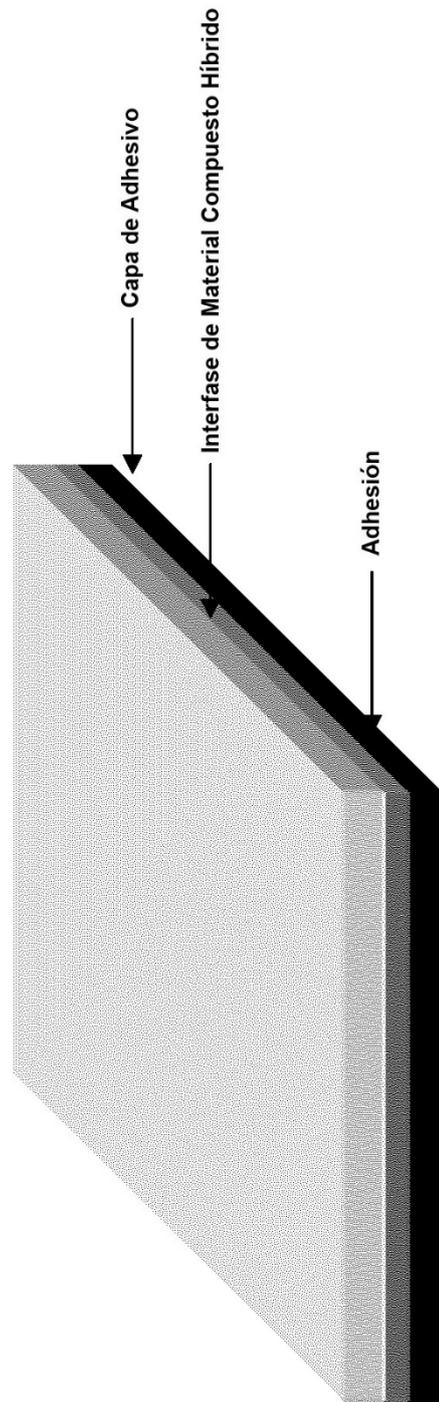


Figura 1. Construcción de parche adhesivo biorreabsorbible de material compuesto.