

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 484**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)
C08G 63/668 (2006.01)
C08L 67/02 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)
A61L 15/64 (2006.01)
C08L 101/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/JP2013/059209**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO2013146998**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13768529 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2832380**

54 Título: **Material biodegradable y procedimiento de producción de material biodegradable**

30 Prioridad:

28.03.2012 JP 2012073776

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**FUJITA, MASAKI;
NAKANISHI, MEGUMI y
TANAHASHI, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 613 484 T3

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

DESCRIPCIÓN

Material biodegradable y procedimiento de producción de material biodegradable

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un material biodegradable y a un procedimiento de producción de un material biodegradable.

10 **ANTECEDENTES TÉCNICOS**

Con el objetivo de conseguir hemostasia después de la incisión de una zona afectada, bloquear el suministro de nutrientes a un tumor, mantener la concentración de un fármaco contra el cáncer en un tumor, y similares, se utilizan un copolímero de poli(ácido láctico/ácido glicólico) (documento de patente 1), un copolímero en bloques de polietilenglicol y ácido poliláctico, etc. (documentos de patente 2 a 5) o un copolímero en múltiples bloques obtenido mediante la copolimerización de ácido láctico, polietilenglicol, ácido policarboxílico y similares (documento de patente 6) como partículas de polímero para la embolización de vasos sanguíneos y similares.

Dichas partículas de polímero para la embolización de vasos sanguíneos y similares se utilizan en forma de partículas esféricas con el fin de embolizar de manera firme y segura los vasos sanguíneos y similares. Sin embargo, dado que las partículas se suministran a un sitio diana en un vaso sanguíneo o similar a través de un microcatéter con un diámetro pequeño o similar, existían problemas, tales como la aparición de obstrucciones dentro del catéter debido a la falta de flexibilidad de las partículas de polímero o la agregación entre las partículas, o la deformación irreversible de las partículas antes de alcanzar su sitio diana.

Para resolver estos problemas, se han realizado intentos para controlar la flexibilidad de las partículas de polímero mediante el desarrollo de partículas de polímero formadas mediante la mezcla de varios tipos de polímero (documento de patente 7) o mediante el desarrollo de partículas de polímero reticuladas químicamente (documento de patente 8). Además, también se han descrito intentos, tales como el recubrimiento de la superficie de las partículas de polímero con polietilenglicol con el fin de evitar la agregación entre partículas de polímero y mejorar de este modo su capacidad para pasar a través de un catéter (documento de patente 9).

Además, a efectos de evitar las adherencias y similares entre la lesión en la superficie de un órgano que puede producirse debido a la cirugía y el tejido circundante, se utilizan un gel in situ representado por un gel compuesto por un copolímero, tal como poli(etilenglicol/ácido poliláctico) y poli(ácido glicólico) y similares (documento de patente 10), o un gel compuesto por dextrano y poli(N-isopropil acrilamida) (documento de patente 11); o un gel binario representado por un gel compuesto por polietilenglicol y similares, y un polisacárido de policarboxilo (documento de patente 12), un gel compuesto por 2 tipos de polietilenglicoles y similares (documento de patente 13), o un gel reticulado con iones, tal como carboximetilquitosano (documento de patente 14), por ejemplo, como un material biodegradable, tal como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para evitar la incontinencia urinaria.

También se utilizan un copolímero de poli(etilenglicol/propilenglicol) (documento de patente 15), un copolímero de poli(ácido láctico/dioxanona) (documento de patente 16), un copolímero de poli(etilenglicol/aminoácido modificado/aminoácido no modificado) (documento de patente 17), un copolímero de poli(ácido láctico/depsipéptido/etilenglicol) (documento de patente 18), una lámina porosa compuesta por un copolímero de poli(ácido láctico/etilenglicol) (documento de patente 19) o similares, como un material biodegradable, tal como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para evitar la incontinencia urinaria; y se han realizado intentos para controlar la biodegradabilidad y la flexibilidad del mismo.

El documento US2008-0260802 A1 da a conocer un procedimiento para fabricar un dispositivo médico mediante la preparación de un material biodegradable mediante la reticulación de dos precursores biocompatibles. En particular, se forma un material reticulado mediante la reacción en cantidades equimolares de un compuesto con grupo funcional amina que tiene cuatro grupos amina con un compuesto con grupo funcional carboxilo que tiene cuatro grupos carboxilo.

REFERENCIAS DE LA TÉCNICA ANTERIOR**DOCUMENTOS DE PATENTE**

60 Documento de patente 1: JP 5-969 A
Documento de patente 2: JP 5-17245 B
Documento de patente 3 JP 2004-167229 A
Documento de patente 4: JP 2005-312623 A
65 Documento de patente 5: JP 2007-291323 A
Documento de patente 6: US 2009/0117033 A

Documento de patente 7: JP 2007-146146 A
 Documento de patente 8: JP 4655505 B
 Documento de patente 9: JP 2007-145826 A
 Documento de patente 10: JP 3107514 B
 Documento de patente 11: JP 2003-252936 A
 Documento de patente 12: JP 2003-531682 A
 Documento de patente 13: JP 2002-541923 A
 Documento de patente 14: JP 7-90041 B
 Documento de patente 15: WO 96/21056
 Documento de patente 16: JP 3483753 B
 Documento de patente 17: JP 4735260 B
 Documento de patente 18: JP 4734772 B
 Documento de patente 19: JP 2008-36134 A

15 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

20 Sin embargo, a pesar de que algunas técnicas de mejora, tales como la mezcla de varios tipos de polímeros (documento de patente 7), la utilización de partículas de polímero reticuladas químicamente (documento de patente 8) y el recubrimiento de la superficie de las partículas de polímero (documento de patente 9) han servido para mejorar el control de la flexibilidad de las partículas de polímero o su capacidad para pasar a través de un catéter, no se ha conseguido una mejora suficiente con respecto al problema de la deformación irreversible de las partículas de polímero. A efectos de proporcionar un efecto de embolización adecuado para vasos sanguíneos y similares, eran necesarias nuevas mejoras. Específicamente, existía la necesidad del desarrollo de un material de embolización para vasos sanguíneos y similares, tales como partículas de polímero con una capacidad elevada de recuperar su forma original de partícula después de pasar a través de un catéter (en lo sucesivo denominada "porcentaje de recuperación de la forma de la partícula").

30 Además, aunque se han realizado mejoras en el aumento de la biodegradabilidad o la flexibilidad de materiales, tales como materiales antiadherencias, materiales de apósitos para heridas, materiales hemostáticos o materiales para evitar la incontinencia urinaria, los materiales biodegradables compuestos por geles binarios, por ejemplo, tenían el problema de que sus propiedades físicas pueden alterarse dependiendo de los factores ambientales (tales como temperatura, humedad o pH) o de su proporción de mezcla en el sitio diana. Además, dado que el órgano o el tejido circundante dañado por la cirugía se siguen expandiendo y contrayendo de manera constante, el material biodegradable situado sobre los mismos se puede deformar de manera irreversible. No se han realizado mejoras suficientes con respecto a estos problemas de los materiales biodegradables convencionales y se requiere el desarrollo de un material, tal como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para evitar la incontinencia urinaria, que tenga propiedades físicas estables y un porcentaje de recuperación de la forma elevado.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un material biodegradable con un mayor porcentaje de recuperación de la forma después de la deformación del material y una flexibilidad mejorada.

45 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Específicamente, la presente invención da a conocer el material biodegradable, tal como se describe en los puntos (1) a (12) a continuación.

50 (1) Un material biodegradable que es un producto reticulado químicamente entre un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino; y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, en el que la reticulación o reticulaciones químicas se forman mediante la reacción de condensación entre el grupo o grupos funcionales X y el grupo o grupos funcionales Y;

55 en el que el valor de $(y + z)/(x + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA > MB$, y el valor de $(x + z)/(y + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$;

en el que x representa el número de grupos funcionales X que no se condensan con el grupo o grupos funcionales Y; y representa el número de grupos funcionales Y que no se condensan con el grupo o grupos funcionales X; z representa el número de reticulaciones; MA representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B.

(2) El material biodegradable, tal como se describe en el punto (1) anterior, en el que el compuesto multivalente A es uno de los siguientes a) a e):

65 a) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de

- polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
- b) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o polímeros hidrófobos seleccionados entre el grupo que comprende acetato de vinilo y caprolactama de vinilo;
- 5 c) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos;
- d) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol;
- e) un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos.
- 10 (3) El material biodegradable, tal como se describe en el punto (1) o (2) anterior, en el que el compuesto multivalente B es uno de los siguientes f) a i):
- f) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de
- 15 polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- g) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- h) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero
- 20 o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos con un ácido o ácidos policarboxílicos.
- 25 (4) El material biodegradable, tal como se describe en el punto (2) o (3) anterior, en el que el polímero ramificado tiene un grado de ramificación de 3 a 16.
- (5) El material biodegradable, tal como se describe en el punto (2) o (3) anterior, en el que el poliol se selecciona entre el grupo que comprende glicerina, poliglicerina y pentaeritritol.
- 30 (6) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (2) a (5) anteriores, en el que el ácido o ácidos hidroxicarboxílicos se seleccionan entre el grupo que comprende ácido glicólico, ácido láctico, ácido glicérico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido tartárico, ácido hidroxivalérico, ácido 3-hidroxihexanoico y ácido 6-hidroxiproico.
- 35 (7) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (2) a (6) anteriores, en el que el ácido o ácidos policarboxílicos se seleccionan entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido málico, ácido tartárico y ácido fumárico.
- 40 (8) Un material de embolización vascular compuesto por material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- 45 (9) Un material antiadherencias compuesto por material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- (10) Un material de apósito para heridas compuesto por material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- 50 (11) Un material hemostático compuesto por material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- (12) Un material para evitar la incontinencia urinaria compuesto por material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- 55 (13) Un procedimiento de fabricación de un material biodegradable, comprendiendo el procedimiento una etapa de reticulación química, en la que un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, se disuelven en un disolvente para permitir que tenga lugar la reacción de reticulación química, de manera que el valor de NB/NA es de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$ y el valor de NA/NB es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$; en el que NA representa el número total de grupos funcionales X; NB representa el número total de grupos funcionales Y; MA representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B, para obtener el
- 60 material biodegradable.
- 65

EFECTO DE LA INVENCION

El material biodegradable de la presente invención presenta una flexibilidad mejorada y un mayor porcentaje de recuperación de la forma después de la deformación del material, y se puede utilizar de manera adecuada como un material de embolización vascular, ya que se puede suministrar fácilmente a un sitio diana en un vaso sanguíneo o similar sin obstruir el interior del catéter, por ejemplo, y permite una embolización eficaz del sitio diana. Además, dado que el material biodegradable de la presente invención presenta una resistencia a la tracción y una resistencia al cizallamiento mejoradas y es capaz de recuperar su forma después de la deformación por tracción o la deformación por cizallamiento, se puede utilizar de manera adecuada como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para evitar la incontinencia urinaria, que se utilizan, por ejemplo, adheridos sobre un órgano o tejido circundante que se siguen expandiendo y contrayendo de manera constante.

MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los términos utilizados en el presente documento son como se definen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

El material biodegradable de la presente invención se caracteriza por ser un producto reticulado químicamente entre un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino; y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, en el que la reticulación o reticulaciones químicas se forman mediante la reacción de condensación entre el grupo o grupos funcionales X y el grupo o grupos funcionales Y;

en el que el valor de $(y + z)/(x + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$, y el valor de $(x + z)/(y + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$;

en el que x representa el número de grupos funcionales X que no se condensan con el grupo o grupos funcionales Y; y representa el número de grupos funcionales Y que no se condensan con el grupo o grupos funcionales X; z representa el número de reticulaciones; MA representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B.

El término "biodegradable" se refiere a la propiedad de un material biodegradable por la que éste es degradado, disuelto, absorbido o metabolizado en un cuerpo vivo o es excretado desde el interior hacia el exterior del cuerpo. Entre los ejemplos de reacciones de degradación se incluyen la hidrólisis y la degradación enzimática. La hidrólisis es preferente, ya que no depende de las enzimas.

La expresión "reticulación química" se refiere a la unión del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B utilizando un agente de reticulación. Entre los ejemplos de enlaces se incluyen enlaces éster, enlaces tioéster, enlaces amida y similares. Los enlaces éster son preferentes porque aumentan la biodegradabilidad del material biodegradable. El agente de reticulación es, preferentemente, un agente de condensación por deshidratación. El estado "reticulado químicamente" se puede confirmar si no se observa ningún cambio en el aspecto del material biodegradable después de la inmersión del material en agua a una temperatura de 25°C durante 1 hora.

Entre los ejemplos del "compuesto multivalente A" se incluyen:

- (i) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol (en lo sucesivo denominado "PEG"), polipropilenglicol (en lo sucesivo denominado "PPG"), alcohol polivinílico (en lo sucesivo denominado "PVA"), acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
- (ii) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o polímeros hidrófobos seleccionados entre el grupo que comprende acetato de vinilo y caprolactama de vinilo;
- (iii) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos;
- (iv) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende PEG y PPG; y
- (v) un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos.

El compuesto multivalente A tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino. También se incluyen en el compuesto multivalente A los derivados correspondientes al compuesto multivalente A, tales como haluros de ácido, ésteres, anhídridos de ácido y clorhidratos.

A efectos de conseguir una reticulación química estable del compuesto multivalente A con el compuesto multivalente B y para mejorar la biocompatibilidad del material biodegradable resultante, el "polímero soluble en agua" es, preferentemente, un polímero de polialquilenglicol, tal como PEG o PPG; un polímero de (met)acrilato de polihidroxialquilo, tal como PVA, metacrilato de polihidroxietilo o acrilato de polihidroxietilo; o un polímero de celulosa, tal como carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa; más preferentemente, es un

polímero de polialquilenglicol.

A efectos de mejorar la densidad de reticulación química del material biodegradable resultante, el compuesto multivalente A es, preferentemente, un compuesto ramificado, tal como un polímero ramificado (polímero ramificado a1) formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende PEG y PPG, más preferentemente, un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos (ácido hidroxicarboxílico a2), aún más preferentemente, un copolímero en bloques, en el que el ácido o ácidos hidroxicarboxílicos están unidos al extremo o extremos del polímero ramificado. El poliol es, preferentemente, glicerina, poliglicerina o un monosacárido, tal como pentaeritritol.

Entre los ejemplos del "compuesto multivalente B" se incluyen:

(i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende PEG, PPG, PVA, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;

(ii) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, con un ácido o ácidos policarboxílicos;

(iii) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende PEG y PPG, con un ácido o ácidos policarboxílicos; y

(iv) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos con un ácido o ácidos policarboxílicos.

El compuesto multivalente B tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato. También se incluyen en el compuesto multivalente B los derivados correspondientes al compuesto multivalente B, tales como haluros de ácido, ésteres, anhídridos de ácido y clorhidratos.

Como ácido policarboxílico, que es uno de los componentes del compuesto multivalente B, es preferente un ácido dicarboxílico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido málico, ácido tartárico o ácido dodecanodioico; o ácido cítrico, por su disponibilidad. El ácido succínico, que existe en los organismos vivos y es altamente seguro, es más preferente.

El compuesto multivalente B es, preferentemente, un compuesto ramificado, tal como un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado (polímero ramificado b1) formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende PEG y PPG, con un ácido o ácidos policarboxílicos (ácido policarboxílico b2). El poliol es, preferentemente, glicerina, poliglicerina o un monosacárido, tal como pentaeritritol.

En los casos en los que el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B son compuestos ramificados, tienen, preferentemente, un grado de ramificación de 3 a 16, más preferentemente, de 4 a 12. Un grado de ramificación demasiado bajo da lugar a la imposibilidad de mejorar la densidad de reticulación química y de proporcionar una resistencia suficiente del material biodegradable, y un grado de ramificación demasiado elevado puede dificultar la reacción de reticulación química debido al impedimento estérico.

En los casos en los que el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B son copolímeros, pueden ser cualquiera entre un copolímero aleatorio, un copolímero en bloques o un copolímero alternante. Sin embargo, preferentemente, son un copolímero en bloques, debido a que las propiedades mecánicas y similares del material biodegradable resultante pueden controlarse fácilmente y se pueden mejorar la flexibilidad y la biodegradabilidad del mismo. El término "copolímero" se refiere en el presente documento a un compuesto de peso molecular elevado formado mediante la copolimerización de dos o más tipos de monómeros. La expresión "copolímero en bloques", entre éstos, se refiere a un copolímero en el que, como mínimo, dos o más tipos de polímeros compuestos por diferentes unidades de repetición están unidos covalentemente para proporcionar una estructura molecular que se asemeja a una cadena larga, en el que el bloque se refiere a cada una de dichos "como mínimo, dos o más tipos de polímeros compuestos por diferentes unidades de repetición" que constituyen el copolímero en bloques.

El "ácido hidroxicarboxílico", que es uno de los componentes del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B, incluye compuestos cíclicos, tales como dímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos. Los derivados de ácidos hidroxicarboxílicos, tales como haluros de ácido, ésteres y anhídridos de ácido también están incluidos en el ácido hidroxicarboxílico. En cuanto a un ácido hidroxicarboxílico que tenga isómeros ópticos, tales como el ácido málico y el ácido tartárico, el ácido hidroxicarboxílico incluye todos sus isómeros D, L y mezclas de los mismos. Además, el ácido hidroxicarboxílico incluye copolímeros formados mediante la copolimerización de estos ácidos

5 hidroxicarboxílicos. Entre los ejemplos del ácido hidroxicarboxílico se incluyen ácido glicólico, ácido láctico, ácido glicérico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido tartárico, ácido hidroxivalérico, ácido 3-hidroxihexanoico y ácido 6-hidroxicaproico. Entre los ejemplos del compuesto cíclico compuesto por ácido hidroxicarboxílico se incluyen la glicolida, que es un dímero cíclico del ácido glicólico, la lactida, que es un dímero cíclico del ácido láctico, y la ϵ -caprolactona, que corresponde al ácido 6-hidroxicaproico. Entre los ejemplos del copolímero formado mediante copolimerización de ácidos hidroxicarboxílicos se incluyen copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, copolímeros de ácido láctico y ácido tereftálico, copolímeros de ácido láctico y ácido isoftálico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno (copolímeros de 1,4-butanodiol y ácido succínico). El ácido hidroxicarboxílico es, preferentemente, ácido láctico.

10 La proporción en peso de la estructura compuesta por ácido hidroxicarboxílico en el compuesto multivalente A mencionado anteriormente es, preferentemente, del 10 al 300% en peso. A efectos de conseguir una flexibilidad y biodegradabilidad apropiadas del material biodegradable resultante, la proporción en peso es, más preferentemente, del 30 al 250% en peso, aún más preferentemente, del 40 al 200% en peso.

15 Si los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B son demasiado bajos, la velocidad de biodegradación del material biodegradable se incrementa de manera excesiva y no se obtendrá un efecto de embolización adecuado, por ejemplo, en la aplicación de embolización vascular. Por otro lado, si los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B son demasiado elevados, se reduce la biodegradabilidad del material biodegradable. Por lo tanto, el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A anterior es, preferentemente, de 1.000 a 50.000, más preferentemente, de 3.000 a 30.000. Los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B anteriores se pueden medir mediante cromatografía de permeación en gel (en lo sucesivo denominado "procedimiento de GPC") en las siguientes condiciones.

25 [Condiciones de medición]

Aparato (columna): TSKgel GMHHR-M (fabricada por Tosoh Corporation; diámetro interior: 7,8 mm, longitud: 30 cm, dos columnas dispuestas linealmente)

Eluyente: cloroformo

30 Temperatura de la columna: 35°C

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Procedimiento de detección: índice de refracción

Curva de calibración: preparada utilizando muestras patrón de poliestireno

35 Con respecto a los grupos funcionales X contenidos en el compuesto multivalente A y los grupos funcionales Y contenidos en el compuesto multivalente B, es necesario que el valor de $(y + z)/(x + z)$ sea de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$ y que el valor de $(x + z)/(y + z)$ sea de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$; y estos valores son, más preferentemente, de 1,3 a 3,0, aún más preferentemente, de 1,4 a 2,5; en los que las variables se definen de la siguiente manera:

40 x: el número de grupos funcionales X que no se condensan con el grupo o grupos funcionales Y

y: el número de grupos funcionales Y que no se condensan con el grupo o grupos funcionales X

z: el número de reticulaciones químicas formadas mediante la reacción de condensación entre el grupo o grupos funcionales X y el grupo o grupos funcionales Y

MA: el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A

45 MB: el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B.

Según el conocimiento técnico convencional (documento JP 2007-145826 A), cantidades equimoleculares de los grupos funcionales X y los grupos funcionales Y maximizan la cantidad del enlace formado, es decir, maximizan la densidad de reticulación, en teoría, sin dejar ningún grupo funcional sin reaccionar. Sin embargo, es importante en la presente invención que uno entre el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B que tiene un peso molecular promedio en peso inferior se añada en una cantidad en exceso dentro del intervalo óptimo con respecto al otro, que tiene un peso molecular promedio en peso superior.

50 La proporción en peso y similares de una estructura específica en el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B se pueden calcular basándose en los resultados de la medición obtenidos mediante el procedimiento de resonancia magnética nuclear de protones (en lo sucesivo denominado " $^1\text{H-RMN}$ "), en las siguientes condiciones. Por ejemplo, en los casos en los que el ácido hidroxicarboxílico es ácido láctico, el átomo de hidrógeno del grupo metino en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 5,2 ppm). En los casos en los que el ácido hidroxicarboxílico es ácido 6-hidroxicaproico, el átomo de hidrógeno del grupo metileno en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 2,3 ppm). En los casos en los que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glicólico, el átomo de hidrógeno del grupo metileno en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 4,8 ppm). Con respecto al PEG, por otra parte, los 4 átomos de hidrógeno del grupo etileno son característicos (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 3,5 ppm). Cada proporción en peso se puede calcular basándose en el valor de la integral de la señal que aparece en cada uno de estos desplazamientos químicos característicos de los átomos de hidrógeno.

65

[Condiciones de medición]

Aparato: JNM-EX270 (fabricado por JEOL Ltd., 270 MHz)

Disolvente: cloroformo deuterado (que contiene el 0,05% en volumen de TMS como patrón interno)

Temperatura de medición: 20°C

5 En los casos en los que se obtiene el material biodegradable de la presente invención como una película que contiene acetonitrilo, el módulo elástico complejo del mismo es, preferentemente, de 40 a 400 kPa. El módulo elástico complejo se puede calcular basándose en los resultados de medición obtenidos mediante un aparato de medición de la viscoelasticidad (en lo sucesivo denominado "reómetro") en las siguientes condiciones.
10 Específicamente, se mezclan rápidamente cantidades específicas del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B (ambos como soluciones en acetonitrilo 0,3 g/l), así como un catalizador (solución en acetonitrilo 0,1 g/ml) y una solución madre de agente de condensación para proporcionar una solución mezclada. A continuación se dejó caer gota a gota una cantidad de 500 µl de la solución mezclada sobre la placa de aparato, insertando la solución mezclada entre el accesorio y la placa del aparato, y se realizó la prueba de la viscoelasticidad dinámica
15 105 s después de la combinación.

[Condiciones de medición]

Nombre de la prueba: prueba de viscoelasticidad dinámica

Aparato: MCR301 (fabricado por Anton Parr Ltd.)

20 Accesorio: CP40-1 (diámetro: 39,958 mm; ángulo: 1°.)

Espacio: 0,081 mm (distancia entre el accesorio y la placa del aparato, entre los que se inserta la muestra)

Deformación: 0,1% (constante)

Frecuencia angular: 10 rad/s (constante)

Temperatura de medición: 25°C

25 Tiempo de medición: 18.000 s

La expresión "película que contiene acetonitrilo" se refiere a una película formada mediante la reticulación química del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B, conteniendo aún acetonitrilo, la cual se obtiene después de la medición mediante un reómetro.

30 La expresión "módulo elástico complejo" es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y se refiere al valor del módulo E^* (kPa), calculado mediante la ecuación 1 a continuación, cuyo valor incluye todas las propiedades elásticas y las propiedades viscosas de la muestra a medir, que es un cuerpo viscoelástico. Específicamente, en los casos en los que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material de embolización vascular, un valor demasiado bajo del módulo elástico complejo da lugar a la imposibilidad de mantener la forma del material biodegradable y de producir un efecto de embolización deseado; mientras que un valor demasiado elevado del módulo elástico complejo aumenta la resistencia del material biodegradable mientras pasa a través de un catéter o similar. En los casos en los que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático, un material para evitar la incontinencia urinaria o similares, un valor demasiado bajo del módulo elástico complejo da lugar a la imposibilidad de mantener la forma del material biodegradable y de producir un efecto antiadherencias deseado en un órgano o tejido circundante; mientras que un valor demasiado elevado del módulo elástico complejo provoca una carga excesiva al movimiento de vibración del órgano o tejido circundante. Específicamente, con respecto al material biodegradable de la presente invención, el módulo elástico complejo de la película que contiene acetonitrilo a una deformación constante del 0,1% y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, preferentemente, de 40 a 400 kPa, más preferentemente, de 100 a 300 kPa.

$$E^* = E' + iE'' \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

50 E' : módulo de almacenamiento (kPa)

E'' : módulo de pérdidas (kPa)

i : unidad imaginaria

55 La expresión "módulo de almacenamiento" se refiere en el presente documento al componente en fase con la deformación aplicada (la parte real del módulo elástico complejo), del módulo elástico complejo medido cuando el cuerpo viscoelástico se deforma infinitesimalmente a una deformación constante y una frecuencia angular constante, y es un índice que representa las propiedades elásticas de la muestra a medir. Con respecto al material biodegradable de la presente invención, el módulo de almacenamiento de la película que contiene acetonitrilo a una deformación constante del 0,1% y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, preferentemente, de 40 a 400 kPa, más preferentemente, de 100 a 300 kPa. Por otra parte, la expresión "módulo de pérdidas" se refiere al componente en fase opuesta con la deformación aplicada solamente en $\pi/2$ (la parte imaginaria del módulo elástico complejo) y es un índice que representa las propiedades viscosas de la muestra a medir.

65 En la prueba de viscoelasticidad dinámica, el tiempo de gelificación, que es el tiempo necesario para que el material biodegradable se convierta en gel, se puede evaluar de manera relativa. La expresión "tiempo de gelificación" se

refiere al tiempo (s) requerido para que el módulo de almacenamiento y el módulo de pérdidas alcancen el mismo valor, es decir, el tiempo para alcanzar una tangente de pérdidas de $\tan \delta = 1$. El tiempo de gelificación de la película que contiene acetonitrilo a una deformación constante del 0,1% y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, preferentemente, de 100 a 1.000 s, más preferentemente de 200 a 800 s. La "tangente de pérdidas" es en el presente documento un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y la capacidad de la película que contiene acetonitrilo deformada de recuperar su forma original, y se corresponde con el valor, $\tan \delta$, calculado mediante la ecuación 2 a continuación. $\tan \delta$ es un valor adimensional que representa la capacidad de la película que contiene acetonitrilo de absorber la energía aplicada cuando se deforma y de convertir la energía en calor.

$$\tan \delta = E'' / E' \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

En los casos en los que se obtiene el material biodegradable de la presente invención como una película biodegradable, la carga de compresión del 50% de la película en el estado saturado de agua es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable. La expresión "película biodegradable" se refiere en el presente documento a una película obtenida mediante la disolución del compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B en un disolvente y, a continuación, dejando que tenga lugar la reacción de reticulación química mientras se elimina el disolvente.

La expresión "estado saturado de agua" se refiere a un estado en el que, cuando aproximadamente 20 mg de la película biodegradable se sumergían en 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37°C (mientras se giraba un tubo de ensayo como recipiente en un rotador a una velocidad de 0,5 rotaciones/segundo para agitar el contenido), el contenido de agua de la película biodegradable se volvía constante. La expresión "el contenido de agua es constante" se refiere a un estado en el que, cuando el peso de la película biodegradable sumergida en la solución salina tamponada con fosfato a 37°C se medía cada minuto, el porcentaje de cambio de peso con el tiempo de la misma era del 10% o menos. El porcentaje de cambio de peso con el tiempo es el valor R_w (%) calculado mediante la ecuación 3 a continuación.

$$R_w = \{W(t) - W(t-1)\} / W(t) \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

$W(t)$: peso (g) de la película biodegradable después de sumergirse en agua durante t minutos
 $W(t-1)$: peso (g) de la película biodegradable después de sumergirse en agua durante (t-1) minutos

La expresión "contenido de agua" se refiere al valor W_r (%) calculado mediante la ecuación 4 a continuación. La "película biodegradable en estado seco" se refiere en el presente documento a una película biodegradable que se sumergía en agua desionizada a 25°C durante 3 horas y, a continuación, se secaba al vacío a 25°C durante 12 horas. La "película biodegradable en el estado saturado de agua" se refiere a una película biodegradable que se sometía a centrifugación (25°C, 1.000 g x 5 minutos) después de que su contenido de agua se había vuelto constante para eliminar la solución salina tamponada con fosfato. El contenido de agua de la película biodegradable se incrementa mediante la infiltración de agua en la película. Cuanto mayor es la densidad de reticulación química del material biodegradable, más limitada resulta la infiltración de agua en la película biodegradable. Específicamente, dado que existe una correlación entre el contenido de agua y la densidad de reticulación química del material biodegradable de la presente invención, el contenido de agua en el estado saturado de agua se puede utilizar como un índice para determinar el grado de reticulación química.

$$W_r = (W - W_0) / W \times 100 \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

W : peso de la película biodegradable en el estado saturado de agua
 W_0 : peso de la película biodegradable en el estado seco (patrón: aproximadamente 20 mg)

La "carga de compresión del 50%" es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y se refiere a la carga requerida para comprimir una única película biodegradable hasta el 50% de su grosor original. Mientras que un valor demasiado bajo de la carga de compresión del 50% da lugar a la imposibilidad de mantener la forma del material biodegradable, un valor demasiado elevado de la carga de compresión del 50% provoca problemas, tales como un aumento en la resistencia del material al pasar a través de una catéter. Por lo tanto, con respecto al material biodegradable de la presente invención, la carga de compresión del 50% de la película biodegradable en el estado saturado de agua es, preferentemente, de 10 a 100 mN, más preferentemente, de 20 a 80 mN.

La carga de compresión del 50% de la película biodegradable en el estado saturado de agua se puede medir utilizando un medidor de evaluación de microfuerzas, en las siguientes condiciones. Específicamente, se aplica una carga (variable) a cada película biodegradable descrita anteriormente para medir la carga requerida para comprimir la película hasta el 50% de su grosor original.

[Condiciones de medición]
 Nombre de la prueba: prueba de compresión

Aparato: Micro Auto Modelo MST-I (fabricado por Shimadzu Corporation)

Procedimiento de medición: procedimiento de movimiento de la cruceta

Entorno de la medición: temperatura ambiente, en una atmósfera

Forma de la muestra: 5 mm x 5 mm

5 Grosor de la muestra: 1 mm

Tratamiento previo de la muestra: sumergida en agua destilada hasta el estado saturado de agua

Velocidad de prueba: 0,1 mm/m

Factor de presurización superior: diámetro de 0,7 mm

10 La expresión "porcentaje de recuperación" se refiere a la capacidad del material biodegradable liberado de la compresión para recuperar su forma original antes de la compresión, por ejemplo, después de pasar a través de un catéter con un diámetro interno pequeño. Específicamente, es un porcentaje que representa el porcentaje de recuperación de la forma original. El porcentaje de recuperación de la película biodegradable en el estado saturado de agua a un porcentaje de compresión del 50% es, preferentemente, del 70% o más, más preferentemente, del 75% o más, ya que un porcentaje de recuperación demasiado bajo provoca que el material biodegradable pase a través del sitio diana en el vaso sanguíneo a embolizar, por ejemplo, y fluya aguas abajo.

20 El porcentaje de recuperación de la película biodegradable en el estado saturado de agua a un porcentaje de compresión del 50% se mide utilizando el mismo medidor de evaluación de microfuerzas que en la prueba de compresión en las siguientes condiciones, y se corresponde con el valor de Rr (%) calculado mediante las ecuaciones 5 a 7 a continuación. Específicamente, se aplica una carga (variable) a la película biodegradable hasta la carga de compresión del 50% (es decir, la fuerza de prueba máxima, un porcentaje de compresión del 50%) obtenida mediante la prueba de compresión y, a continuación, la carga se elimina hasta la fuerza de prueba mínima.

25 [Condiciones de medición]

Nombre de la prueba: prueba de carga/eliminación de la carga

Aparato: Micro Auto Modelo MST-I (fabricado por Shimadzu Corporation)

Procedimiento de medición: procedimiento de movimiento de la cruceta

Entorno de la medición: temperatura ambiente, en una atmósfera

30 Forma de la muestra: 5 mm x 5 mm

Grosor de la muestra: 1 mm

Tratamiento previo de la muestra: sumergida en agua destilada hasta el estado saturado de agua

Velocidad de prueba: 0,1 mm/min

Factor de presurización superior: diámetro de 0,7 mm

35 Fuerza de prueba máxima: carga de compresión del 50% de cada película obtenida en la prueba de compresión

Fuerza de prueba mínima: 0,0001 N

Punto final después de la eliminación de la carga: 0,001 N

Porcentaje de carga:

Tiempo de retención de la carga:

40

$$L1 = L1b - L1a \dots \dots \dots \text{Ecuación 5}$$

L1a: cambio del diámetro de partícula (µm) después de la carga de la fuerza de prueba mínima

L1b: cambio del diámetro de partícula (µm) después de la carga de la fuerza de prueba máxima

45

$$L2 = L2b - L1a \dots \dots \dots \text{Ecuación 6}$$

L2b: cambio del diámetro de partícula (µm) después de la carga de la fuerza de prueba máxima, seguido de la eliminación de la carga hasta la fuerza de prueba mínima

50

$$Rr = \{(L1 - L2) / L1\} \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 7}$$

La expresión "porcentaje de compresión" se refiere a la proporción del grosor de película de la película biodegradable después de la compresión con respecto al grosor original de la película, y se corresponde al valor de Cr (%) calculado mediante la ecuación 8 a continuación. En la presente invención, el porcentaje de recuperación se refiere a un porcentaje de recuperación después de la carga (variable) hasta la carga de compresión del 50%, por tanto Cr = 50 (%).

55

$$Cr = (L1 / d) \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 8}$$

60

d: grosor promedio de la película biodegradable (mm)

El material biodegradable de la presente invención se utiliza de manera adecuada como un material de embolización

vascular. También se utiliza de manera adecuada como un material antiadherencias, un material de apósito para heridas, un material hemostático, un material para evitar la incontinencia urinaria o similares.

En los casos en los que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material de embolización vascular, las partículas biodegradables se pueden utilizar tal cual o se pueden utilizar como un líquido de dispersión en un medio de contraste adecuado o en un medio de dispersión. Entre los ejemplos del medio de contraste se incluyen medios de contraste solubles en agua, tales como inyección de iopamidol, inyección de ácido ioxáglico e inyección de iohexol; y medios de contraste oleosos, tales como aceite de amapola yodado. Son preferentes los medios de contraste solubles en agua. Entre los ejemplos del medio de dispersión se incluyen soluciones acuosas de inyección y aceites vegetales, tales como aceite de sésamo y aceite de maíz, que contienen un dispersante, tal como un éster de ácido graso de polioxisorbitano, un conservante, tal como metilparabeno o un agente isotónico, tal como cloruro de sodio. El material de embolización vascular mencionado anteriormente puede contener además un antiséptico, un estabilizante, un solubilizante, un excipiente y/o un componente eficaz, tal como un agente antitumoral.

El procedimiento de producción del material biodegradable de la presente invención comprende una etapa de reticulación química, en la que un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, se disuelven en un disolvente para permitir que la reacción de reticulación química tenga lugar de manera que el valor de NB/NA es de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$, y el valor de NA/NB es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$; en el que NA representa el número total de grupos funcionales X; NB representa el número total de grupos funcionales Y; MA representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B, para obtener el material biodegradable.

Entre los ejemplos de compuesto multivalente A se incluyen un copolímero en bloques de polímero ramificado a1, formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con PEG o PPG, y ácido hidroxicarboxílico a2. Entre los ejemplos de polímero ramificado a1 se incluyen PEG ramificado en 4 (serie PTE; fabricado por NiGK Corporation) y PEG ramificado en 8 (serie HGEO; fabricado por NiGK Corporation).

En los casos en los que el ácido hidroxicarboxílico a2 es ácido láctico, ácido 6-hidroxicaproico, ácido glicólico o similar, la polimerización por condensación es preferente como procedimiento de producción del compuesto multivalente A, que es un copolímero en bloques de polímero ramificado a1 y ácido hidroxicarboxílico a2. En los casos en los que el ácido hidroxicarboxílico a2 es un compuesto cíclico, tal como la lactida, la ϵ -caprolactona o la glicolida, es preferente la polimerización por apertura de anillo.

Como disolvente de reacción para la polimerización por condensación, se utiliza un buen disolvente para el polímero ramificado a1, tal como PEG ramificado en 4 o PEG ramificado en 8, y el ácido hidroxicarboxílico a2. Entre los ejemplos se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahydrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción se ajusta, preferentemente, de manera que el buen disolvente utilizado refluya. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, preferentemente, de 2 a 48 horas, más preferentemente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente A resultante.

La concentración total del polímero ramificado a1 y del ácido hidroxicarboxílico a2 en la polimerización por condensación varía dependiendo de los tipos y similares de los a1 y a2 utilizados, y es, preferentemente, del 10 al 100% en peso, más preferentemente, del 50 al 100% por peso. La concentración del catalizador en el disolvente de reacción es, preferentemente, del 0,01 al 0,5% en peso, más preferentemente, del 0,1 al 0,3% en peso, ya que una concentración demasiado elevada complica la eliminación del catalizador después de la reacción, mientras que una concentración demasiado baja dificulta la reacción.

Como disolvente de reacción para la polimerización por apertura de anillo, se puede utilizar el mismo buen disolvente que para la polimerización por condensación. A efectos de aumentar la reactividad, sin embargo, es preferible no utilizar el disolvente de reacción y ajustar la temperatura de reacción de 90°C a 150°C, más preferentemente, de 100°C a 130°C. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente una presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, preferentemente, de 2 a 48 horas, más preferentemente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente A resultante.

Entre los ejemplos de catalizadores se incluyen catalizadores metálicos. Entre los ejemplos del catalizador metálico se incluyen alcóxidos metálicos, haluros metálicos, sales de ácidos carboxílicos orgánicos, sales de ácido carbónico, sales de ácido sulfúrico y óxidos de estaño, titanio, plomo, zinc, cobalto, hierro, litio o una tierra rara. Con respecto a la reactividad de polimerización, son preferentes los compuestos de estaño. Entre los ejemplos de compuestos de estaño se incluyen polvo de estaño, cloruro de estaño (II), cloruro de estaño (IV), bromuro de estaño (II), bromuro de estaño (IV), etoxiestaño (II), t-butoxiestaño (IV), isopropoxiestaño (IV), acetato de estaño (II), acetato de estaño (IV),

5 octilato de estaño (II), laurato de estaño (II), miristato de estaño (II), palmitato de estaño (II), estearato de estaño (II), oleato de estaño (II), linoleato de estaño (II), acetilacetato de estaño (II), oxalato de estaño (II), lactato de estaño (II), tartrato de estaño (II), pirofosfato de estaño (II), p-fenilsulfonato de estaño (II), bis(metanosulfonato) de estaño (II), sulfato de estaño (II), óxido de estaño (II), óxido de estaño (IV), sulfuro de estaño (II), sulfuro de estaño (IV),
 10 óxido de dimetilestano (IV), óxido de metilfenilestano (IV), óxido de dibutilestano (IV), óxido de dioctilestano (IV), óxido de difenilestano (IV), óxido de tributilestano, hidróxido de trietilestano (IV), hidróxido de trifenilestano (IV), hidruro de tributilestano, óxido de monobutilestano (IV), tetraetilestano (IV), tetrabutilestano (IV), dibutildifenilestano (IV), tetrafenilestano (IV), acetato de tributilestano (IV), acetato de triisobutilestano (IV), acetato de trifenilestano (IV), diacetato de dibutilestano, dioctoato de dibutilestano, dilaurato de dibutilestano (IV),
 15 maleato de dibutilestano (IV), bis(acetilacetato) de dibutilestano, cloruro de tributilestano (IV), dicloruro de dibutilestano, tricloruro de monobutilestano, dicloruro de dioctilestano, cloruro de trifenilestano (IV), sulfuro de tributilestano, sulfato de tributilestano, metanosulfonato de estaño (II), etanosulfato de estaño (II), trifluorometanosulfonato de estaño (II), hexafluoroestannato (IV) de amonio, sulfuro de dibutilestano, sulfuro de difenilestano, sulfato de trietilestano y ftalocianina de estaño (II). El catalizador para la polimerización por condensación es, preferentemente, óxido de estaño (II), y el catalizador para la polimerización por apertura de anillo es, preferentemente, octilato de estaño (II).

Entre los ejemplos de compuesto multivalente B se incluyen un compuesto ramificado formado mediante la unión de un polímero ramificado b1, formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con PEG o PPG, con un ácido policarboxílico b2. Entre los ejemplos de polímero ramificado b1 se incluyen PEG ramificado en 4 y PEG ramificado en 8.

Como procedimiento de producción del compuesto multivalente B, formado mediante la unión del polímero ramificado b1 con el ácido policarboxílico b2, es preferente una reacción de condensación utilizando un agente de condensación por deshidratación. De manera alternativa, el ácido policarboxílico a2 se puede hacer reaccionar en primer lugar con un agente de halogenación electrófilo, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para convertirlo en un derivado, tal como un haluro de ácido, anhídrido de ácido o éster, que, a continuación, se puede someter a una reacción de condensación para proporcionar el compuesto multivalente B.

Entre los ejemplos del agente de condensación por deshidratación se incluyen compuestos de carbodiimida tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo denominado "EDC"), 1,3-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-ilmetil)carbodiimida, N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, metyoduro de N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, N-terc-butil-N'-etilcarbodiimida, meso-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida, N,N'-di-terc-butilcarbodiimida y N,N'-di-p-tricarbodiimida. Es preferente la EDC por la facilidad de tratamiento del subproducto de la reacción.

El agente de condensación por deshidratación se puede utilizar con un acelerador de la condensación por deshidratación. Entre los ejemplos del acelerador de la condensación por deshidratación se incluyen piridina, 4-dimetilamino piridina (en lo sucesivo denominada "DMAP"), trietilamina, isopropilamina, 1-hidroxibenzotriazol e imida del ácido N-hidroxisuccínico.

Como disolvente de reacción para la reacción de condensación del polímero ramificado b1 y el ácido policarboxílico b2, se utiliza un buen disolvente para b1 y b2. Entre los ejemplos se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción se ajusta, preferentemente, de manera que el buen disolvente utilizado refluya. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente una presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, preferentemente, de 2 a 48 horas, más preferentemente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente B resultante.

La concentración total del polímero ramificado b1 y del ácido policarboxílico b2 en la reacción de condensación varía dependiendo de los tipos y similares de los b1 y b2 utilizados, y es, preferentemente, del 10 al 100% en peso, más preferentemente, del 20 al 80% por peso. La concentración del catalizador en el disolvente de reacción es, preferentemente, del 0,01 al 0,5% en peso, más preferentemente del 0,1 al 0,3% en peso, ya que una concentración demasiado elevada complica la eliminación del catalizador después de la reacción, mientras que una concentración demasiado baja dificulta la reacción.

Entre los ejemplos del catalizador se incluyen piridina, DMAP, trietilamina e isopropilamina. La piridina es preferente por la facilidad de eliminación.

Aunque el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B obtenidos se pueden utilizar en la etapa de reticulación química sin purificación, se pueden purificar a efectos de eliminar los materiales sin reaccionar, el disolvente y el catalizador. Entre los ejemplos de dichos procedimientos para la purificación se incluye la precipitación fraccionada.

La precipitación fraccionada es un procedimiento en el que el compuesto multivalente A o el compuesto multivalente

B obtenidos se disuelven en un buen disolvente, y la solución resultante se añade gota a gota a un mal disolvente con agitación para obtener el compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B purificados como un precipitado. La expresión "buen disolvente" se refiere en el presente documento a un disolvente orgánico en el que el compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B anteriores se pueden disolver, mientras que la expresión "mal disolvente" se refiere a un disolvente orgánico en el que el compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B anteriores no se pueden disolver.

Entre los ejemplos del buen disolvente utilizado en la precipitación fraccionada se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La cantidad utilizada del buen disolvente varía dependiendo de la composición y similares del compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B obtenidos, y la concentración del compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B disueltos es, preferentemente, del 10 al 80% en peso, más preferentemente, del 20 al 70% en peso. Entre los ejemplos del mal disolvente utilizado en la precipitación fraccionada se incluyen disolventes orgánicos de tipo alcohol, tales como metanol y etanol; disolventes orgánicos de tipo éter, tales como dimetil éter, etil metil éter y dietil éter; disolventes orgánicos de tipo hidrocarburo, tales como pentano, hexano, heptano y octano; y disolventes mixtos de los mismos. La cantidad utilizada del mal disolvente utilizado también varía dependiendo de la composición y similares del compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B obtenidos. Es, preferentemente, del 50 al 1.000% en peso, más preferentemente, del 100 al 500% en peso con respecto al buen disolvente. Con respecto al control de la distribución del peso molecular, es preferente un procedimiento en el que el compuesto multivalente A o el compuesto multivalente B se disuelven en diclorometano y la solución resultante se añade gota a gota a dietil éter con agitación. Además, a efectos de aumentar la pureza del producto purificado, el producto purificado obtenido se lava, preferentemente, con un mal disolvente, más preferentemente, se lava de 2 a 5 veces.

En una etapa de reticulación química en la que el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B se disuelven en un disolvente y se deja que tenga lugar la reacción de reticulación química para obtener el material biodegradable, no es preferente la utilización de un disolvente prótico, tal como agua o alcohol, ya que el propio disolvente prótico puede estar implicado en la etapa de reticulación química y la densidad de reticulación química del material biodegradable resultante puede reducirse de manera significativa. Como disolvente utilizado en la etapa de reticulación química, es preferente un disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50.

Como disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50, son preferentes N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo denominada "DMF"), N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido (en lo sucesivo denominado "DMSO"). El acetonitrilo es más preferente por la facilidad de eliminación mediante evaporación a presión reducida.

Se puede utilizar un agente de condensación por deshidratación en la etapa de reticulación química. Entre los ejemplos del agente de condensación por deshidratación utilizados en la etapa de reticulación química se incluyen compuestos de carbodiimida tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, EDC, N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, metyoduro de N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, N-terc-butil-N'-etilcarbodiimida, meso-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida, N,N'-di-terc-butilcarbodiimida y N,N'-di-p-tricarbodiimida. Es preferente la EDC por la facilidad de tratamiento del subproducto de la reacción.

El agente de condensación por deshidratación se puede utilizar con un acelerador de la condensación por deshidratación. Entre los ejemplos del acelerador de la condensación por deshidratación se incluyen piridina, DMAP, trietilamina, isopropilamina, 1-hidroxibenzotriazol, imida del ácido N-hidroxisuccínico y similares. La DMAP es preferente por su reactividad elevada y la facilidad de eliminación después de la reacción.

Entre los ejemplos del procedimiento de producción del material biodegradable de la presente invención como una película biodegradable se incluye un procedimiento en el que el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B disueltos en un disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50 se introducen en un mal disolvente, y, a continuación, se deja que tenga lugar la reacción de reticulación química, mientras se elimina el disolvente orgánico polar aprótico.

Entre los ejemplos preferentes del mal disolvente utilizado para obtener la película biodegradable se incluyen aceites, tales como aceites sintéticos y aceites naturales. Los aceites naturales son más preferentes.

Entre los ejemplos del aceite sintético se incluyen aceites de silicona. Entre los ejemplos del aceite natural se incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de trementina, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de bergamota, aceite de ricino, aceite de cedro, aceite de clorofila, aceite de clavo, aceite de croton, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de fusel, aceite de semilla de uva, aceite de jobo, aceite de nuez de Kukui, aceite de lavanda, aceite de limón, aceite de linaza, aceite de nuez de macadamia, aceite de hierba de la pradera, aceite de naranja, aceite de orégano, aceite pérsico y aceite de escaramujo. El aceite de semilla de algodón, el aceite de maíz, el aceite de oliva, el aceite de colza, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de soja o el aceite de girasol son preferentes por su elevada seguridad biológica y disponibilidad estable.

EJEMPLOS

5 La presente invención se describe a continuación en detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos comparativos, pero debe entenderse que la presente invención no se interpreta como limitada a los mismos.

(Ejemplo 1)

10 En un matraz en forma de berenjena se colocaron 10,0 g de PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation), como polímero ramificado a1, y 22,0 g de lactida (PURASORB L; fabricado por Purac Biomaterials) como ácido hidroxicarboxílico a2. Se mezclaron en estado fundido en una atmósfera de argón a 120°C y, a continuación, se añadieron a la mezcla resultante 0,94 ml de una solución de octilato de estaño (II) (octilato de estaño (II) (fabricado por Sigma-Aldrich Co.), disuelto en tolueno (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y ajustado a una concentración de 0,16 g/ml) como catalizador, seguido de la reacción de copolimerización durante 20 horas a presión normal para producir el compuesto multivalente A1 en bruto.

20 El compuesto multivalente A1 en bruto obtenido se añadió gota a gota a 100 ml de dietil éter y se recogieron el precipitado resultante y el componente líquido que se separó del dietil éter. A continuación, se lavaron tres veces con 50 ml de dietil éter para producir el compuesto multivalente A1 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A1 purificado medido mediante el procedimiento de GPC fue de 15.400.

25 En un matraz en forma de berenjena se colocaron 10,0 g de PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) como polímero ramificado b1, y 3,2 g de ácido succínico anhidro (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como ácido policarboxílico b2. Al matraz, se añadieron 1 ml de piridina deshidratada (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como catalizador y 40 ml de solución de cloroformo deshidratado (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como disolvente, y la mezcla se calentó hasta 80°C, seguido de la reacción a presión normal durante 24 horas para producir el compuesto multivalente B1 en bruto.

30 El compuesto multivalente B1 en bruto obtenido se añadió gota a gota a 100 ml de dietil éter y se recogieron el precipitado resultante y el componente líquido que se separó del dietil éter. A continuación, se lavaron tres veces con 50 ml de dietil éter para producir el compuesto multivalente B1 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B1 purificado medido mediante el procedimiento de GPC fue de 5.800.

35 El compuesto multivalente A1 purificado y el compuesto multivalente B1 purificado obtenidos se secaron a presión reducida y cada uno de éstos se disolvió en acetonitrilo deshidratado (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) hasta una concentración de 0,3 g/ml, respectivamente, para obtener las soluciones 1 y 2. En un molde compuesto por una placa de vidrio de 1 mm de grosor, se vertieron 0,689 ml de la solución 1, 0,311 ml de la solución 2, 0,016 ml de solución de DMAP/acetonitrilo (0,1 g/ml) como catalizador y 0,027 ml de solución madre de EDC como agente de condensación, y se eliminó el acetonitrilo mediante inmersión del molde en aceite de semilla de algodón calentado hasta 55°C para obtener la película biodegradable 1.

45 Se realizaron la prueba de compresión y la prueba de carga y de eliminación de carga para medir la carga de compresión y el porcentaje de recuperación de la película biodegradable 1 obtenida, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 1.

50 Adicionalmente, se mezclaron la solución 1, la solución 2, la solución 3, la solución de DMAP/acetonitrilo y la solución madre de EDC que tenían la misma concentración que la película biodegradable 1 descrita anteriormente en la misma proporción de volumen para obtener la película que contenía acetonitrilo 1.

Se realizó la prueba de la viscoelasticidad dinámica para medir el módulo elástico complejo y el tiempo de gelificación de la película que contenía acetonitrilo 1 obtenida. Los resultados se muestran en la tabla 1.

55 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 1 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 1 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 2)

60 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de la solución 1 se cambió a 0,570 ml, la cantidad de la solución 2 se cambió a 0,430 ml, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,022 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,038 ml, para obtener la película biodegradable 2 y la película que contenía acetonitrilo 2.

65 Se evaluaron la película biodegradable 2 y la película que contenía acetonitrilo 2 de la misma manera que en el

ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 2 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 2 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 3)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de la solución 1 se cambió a 0,399 ml, la cantidad de la solución 2 se cambió a 0,601 ml, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,030 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,053 ml, para obtener la película biodegradable 3 y la película que contenía acetonitrilo 3.

Se evaluaron la película biodegradable 3 y la película que contenía acetonitrilo 3 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 3 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 3 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 4)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) en lugar del compuesto multivalente A1 para obtener la solución 3. El peso molecular promedio en peso del PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) medido mediante el procedimiento de GPC fue de 5.000.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,418 ml de la solución 3, la cantidad de la solución 2 se cambió a 0,582 ml, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,029 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,051 ml, para obtener la película biodegradable 4 y la película que contenía acetonitrilo 4.

Se evaluaron la película biodegradable 4 y la película que contenía acetonitrilo 4 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 4 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 4 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 5)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 22,0 g de lactida se cambiaron por 30,0 g de glicolida (PURASORB G; fabricado por Purac Biomaterials) y la cantidad de la solución de octilato de estaño se cambió a 1,28 ml, para obtener el compuesto multivalente A2. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A2 medido mediante el procedimiento de GPC fue de 14.100.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente A2 en lugar del compuesto multivalente A1 para obtener la solución 4.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,670 ml de la solución 4, la cantidad de la solución 2 se cambió a 0,330 ml, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,017 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,029 ml, para obtener la película biodegradable 5 y la película que contenía acetonitrilo 5.

Se evaluaron la película biodegradable 5 y la película que contenía acetonitrilo 5 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 5 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 5 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 6)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG ramificado en 4 (SUNBRIGHT (marca registrada) PTE 10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A3 purificado. El peso molecular promedio en peso del

compuesto multivalente A3 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 20.500. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero ramificado b1 se cambiaron por PEG ramificado en 4 (SUNBRIGHT (marca registrada) PTE 10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B2 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B2 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 10.800.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente A3 purificado en lugar del compuesto multivalente A1 purificado para obtener la solución 5. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente B2 purificado en lugar del compuesto multivalente B1 purificado para obtener la solución 6.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,487 ml de la solución 5, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,513 ml de la solución 6, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,014 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,024 ml, para obtener la película biodegradable 6 y la película que contenía acetonitrilo 6.

Se evaluaron la película biodegradable 6 y la película que contenía acetonitrilo 6 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 6 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 6 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 7)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A4 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A4 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 18.600. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero ramificado b1 se cambiaron por PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B3 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B3 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 10.800.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente A4 purificado en lugar del compuesto multivalente A1 purificado para obtener la solución 7. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente B3 purificado en lugar del compuesto multivalente B1 purificado para obtener la solución 8.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,589 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,589 ml de la solución 7, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,411 ml de la solución 8, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,011 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,019 ml, para obtener la película biodegradable 7 y la película que contenía acetonitrilo 7.

Se evaluaron la película biodegradable 7 y la película que contenía acetonitrilo 7 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 7 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 7 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 8)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,463 ml de la solución 7, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,537 ml de la solución 8, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,015 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,025 ml, para obtener la película biodegradable 8 y la película que contenía acetonitrilo 8.

Se evaluaron la película biodegradable 8 y la película que contenía acetonitrilo 8 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 8 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 8 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 9)

5 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,301 ml de la solución 7, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,699 ml de la solución 8, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,019 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,033 ml, para obtener la película biodegradable 9 y la película que contenía acetonitrilo 9.

Se evaluaron la película biodegradable 9 y la película que contenía acetonitrilo 9 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

10 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 9 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 9 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 10)

15 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 22,0 g de lactida se cambiaron por 20,0 g de ϵ -caprolactona (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la cantidad de la solución de octilato de estaño se cambió a 0,94 ml, para obtener el compuesto multivalente A5 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A5 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 13.600.

20 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente A5 purificado en lugar del compuesto multivalente A1 purificado para obtener la solución 9.

25 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de la solución 1 se cambió de 0,689 ml a 0,295 ml, la cantidad de la solución 2 se cambió a 0,444 ml, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,022 ml, la cantidad de EDC se cambió a 0,039 ml y se añadieron adicionalmente 0,261 ml de la solución 9, para obtener la película biodegradable 10 y la película que contenía acetonitrilo 10.

30 Se evaluaron la película biodegradable 10 y la película que contenía acetonitrilo 10 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

35 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 10 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 10 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 11)

40 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A6 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A6 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 26.600. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 10,0 g del polímero b1 soluble en agua se cambiaron por PEG ramificado en 8 (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B4 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B4 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 20.800.

45 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente A6 purificado en lugar del compuesto multivalente A1 purificado para obtener la solución 10. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente B4 purificado en lugar del compuesto multivalente B1 purificado para obtener la solución 11.

50 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,390 ml de la solución 10, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,610 ml de la solución 11, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,009 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,015 ml, para obtener la película biodegradable 11 y la película que contenía acetonitrilo 11.

55 Se evaluaron la película biodegradable 11 y la película que contenía acetonitrilo 11 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

60 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 11 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 11 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo 12)

65 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó ácido maleico anhidro

(fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en lugar del ácido policarboxílico b2 para obtener el compuesto multivalente B5 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B5 purificado, medido mediante el procedimiento de GPC, fue de 5.800. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el compuesto multivalente B5 purificado en lugar del compuesto multivalente B1 purificado para obtener la solución 12.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de la solución 1 se cambió a 0,570 ml, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,430 ml de la solución 12, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,022 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,038 ml, para obtener la película biodegradable 12 y la película que contenía acetonitrilo 12.

Se evaluaron la película biodegradable 12 y la película que contenía acetonitrilo 12 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 12 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 12 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo comparativo 1)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,633 ml de la solución 7, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,367 ml de la solución 8, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,010 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,017 ml, para obtener la película biodegradable 13 y la película que contenía acetonitrilo 13.

Se evaluaron la película biodegradable 13 y la película que contenía acetonitrilo 13 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 13 tenía una carga de compresión baja y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 13 tenía un tiempo de gelificación corto y un módulo elástico complejo bajo.

(Ejemplo comparativo 2)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,256 ml de la solución 7, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,744 ml de la solución 8, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,020 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,035 ml, para obtener la película biodegradable 14 y la película que contenía acetonitrilo 14.

Se evaluaron la película biodegradable 14 y la película que contenía acetonitrilo 14 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 14 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 14 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo comparativo 3)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,561 ml de la solución 10, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,439 ml de la solución 11, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,006 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,011 ml, para obtener la película biodegradable 15 y la película que contenía acetonitrilo 15.

Se evaluaron la película biodegradable 15 y la película que contenía acetonitrilo 15 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 15 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 15 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo comparativo 4)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,204 ml de la solución 10, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,796 ml de la solución 11, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,011 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,020 ml, para obtener la película biodegradable 16 y la película que contenía acetonitrilo 16.

Se evaluaron la película biodegradable 16 y la película que contenía acetonitrilo 16 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

- 5 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 16 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 16 tenía un módulo elástico complejo elevado y un tiempo de gelificación corto.

(Ejemplo comparativo 5)

- 10 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,655 ml de la solución 5, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,345 ml de la solución 6, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,009 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,016 ml, para obtener la película biodegradable 17 y la película que contenía acetonitrilo 17.

- 15 Se evaluaron la película biodegradable 17 y la película que contenía acetonitrilo 17 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

- 20 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 17 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 17 tenía un tiempo de gelificación corto y un módulo elástico complejo bajo.

(Ejemplo comparativo 6)

- 25 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que los 0,689 ml de la solución 1 se cambiaron por 0,275 ml de la solución 5, los 0,311 ml de la solución 2 se cambiaron por 0,725 ml de la solución 6, la cantidad de la solución de DMAP se cambió a 0,020 ml y la cantidad de EDC se cambió a 0,034 ml, para obtener la película biodegradable 18 y la película que contenía acetonitrilo 18.

- 30 Se evaluaron la película biodegradable 18 y la película que contenía acetonitrilo 18 de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

- 35 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 18 tenía una carga de compresión elevada y un porcentaje de recuperación bajo. La película que contenía acetonitrilo 18 tenía un tiempo de gelificación corto y un módulo elástico complejo bajo.

[Tabla 1]

	Compuesto multivalente A		Compuesto multivalente B			Proporción del grupo del funcional*	Carga de compresión [mN]	Módulo elástico complejo [kPa]	Tiempo de gelificación [s]	Porcentaje de recuperación [%]
	Polímero ramificado a1 (PEG)		Polímero ramificado b1 (PEG)		Ácido policarboxílico b2					
	Grado de ramificación	Peso molecular promedio en peso	Grado de ramificación	Peso molecular promedio en peso						
Ejemplo 1	8	5000	8	5000	ácido succínico	1,2	28	105	400	85
Ejemplo 2	8	5000	8	5000	ácido succínico	2,0	56	169	250	88
Example 3	8	5000	8	5000	ácido succínico	4,0	35	91	180	86
Ejemplo 4	8	5000	8	5000	-	1,2	25	110	380	80
Ejemplo 5	8	5000	8	5000	PGA	1,2	32	150	350	78
Ejemplo 6	4	10000	4	10000	PLA	2,0	11	50	730	79
Ejemplo 7	8	10000	8	10000	PLA	1,2	12	46	810	72
Ejemplo 8	8	10000	8	10000	PLA	2,0	30	113	420	80
Ejemplo 9	8	10000	8	10000	PLA	4,0	22	81	300	75
Ejemplo 10	8	5000	8	5000	ácido succínico	2,0	34	116	250	86
	8	5000		PCL						
Ejemplo 11	8	20000	8	20000	ácido succínico	2,0	59	267	500	80
Ejemplo 12	8	5000	8	5000	ácido maleico	2,0	61	172	300	81
Ejemplo comparativo 1	8	10000	8	10000	ácido succínico	1,0	7	42	850	65
Ejemplo comparativo 2	8	10000	8	10000	ácido succínico	5,0	17	66	320	63
Ejemplo comparativo 3	8	20000	8	20000	ácido succínico	1,0	31	140	900	68
Ejemplo comparativo 4	8	20000	8	20000	ácido succínico	5,0	33	149	390	65

(continuación)

	Compuesto multivalente A				Compuesto multivalente B			Proporción del grupo funcional*	Carga de compresión [mN]	Módulo elástico complejo [kPa]	Tiempo de gelificación [s]	Porcentaje de recuperación [%]
	Polímero ramificado a1 (PEG)		Ácido hidroxicarboxílico a2	Polímero ramificado b1 (PEG)		Ácido policarboxílico b2						
	Grado de ramificación	Peso molecular promedio en peso		Grado de ramificación	Peso molecular promedio en peso							
Ejemplo comparativo 5	4	10000	PLA	4	10000	ácido succínico	1,0	4	18	990	75	
Ejemplo comparativo 6	4	10000	PLA	4	10000	ácido succínico	5,0	3	14	650	72	

*El valor de $(y + z)/(x + z)$ cuando $MA > MB$
 El valor de $(x + z)/(y + z)$ cuando $MA < MB$

[Aplicabilidad industrial]

- 5 El material biodegradable de la presente invención se puede utilizar en el campo de la medicina, en aplicaciones para la embolización vascular, la prevención de las adherencias, apósito de heridas, la hemostasia, la prevención de la incontinencia urinaria o similares.

REIVINDICACIONES

1. Material biodegradable que es un producto reticulado químicamente entre un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino; y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, en el que la reticulación o reticulaciones químicas se forman mediante la reacción de condensación entre dicho grupo o grupos funcionales X y dicho grupo o grupos funcionales Y;
- en el que el valor de $(y + z)/(x + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$ y el valor de $(x + z)/(y + z)$ es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$;
- en el que x representa el número de grupos funcionales X que no se condensan con dicho grupo o grupos funcionales Y; y representa el número de grupos funcionales Y que no se condensan con dicho grupo o grupos funcionales X; z representa el número de dichas reticulaciones; MA representa el peso molecular promedio en peso de dicho compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso de dicho compuesto multivalente B.
2. Material biodegradable, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto multivalente A es uno de los siguientes a) a e):
- a) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
- b) un copolímero del monómero de dicho polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o polímeros hidrófobos seleccionados entre el grupo que comprende acetato de vinilo y caprolactama de vinilo;
- c) un copolímero del monómero de dicho polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos;
- d) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol;
- e) un copolímero de dicho polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos.
3. Material biodegradable, según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho compuesto multivalente B es uno de los siguientes f) a i):
- f) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- g) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero de dicho polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- h) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero de dicho polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos con un ácido o ácidos policarboxílicos.
4. Material biodegradable, según la reivindicación 2 o 3, en el que dicho polímero ramificado tiene un grado de ramificación de 3 a 16.
5. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que dicho poliol se selecciona entre el grupo que comprende glicerina, poliglicerina y pentaeritritol.
6. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicho ácido o ácidos hidroxicarboxílicos se seleccionan entre el grupo que comprende ácido glicólico, ácido láctico, ácido glicérico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido tartárico, ácido hidroxivalérico, ácido 3-hidroxihexanoico y ácido 6-hidroxicaproico.
7. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que dicho ácido o ácidos policarboxílicos se seleccionan entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido málico, ácido tartárico y ácido fumárico.
8. Material de embolización vascular compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Material antiadherencias compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Material de apósito para heridas compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 5 11. Material hemostático compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
12. Material para evitar la incontinencia urinaria compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 10 13. Procedimiento de fabricación de un material biodegradable, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de reticulación química, en la que un compuesto multivalente A, que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, y un compuesto multivalente B, que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, se disuelven en un disolvente para permitir que tenga lugar la reacción de
- 15 reticulación química, de manera que el valor de NB/NA es de 1,2 a 4,0 cuando $MA \geq MB$ y el valor de NA/NB es de 1,2 a 4,0 cuando $MA < MB$; en el que NA representa el número total de grupos funcionales X; NB representa el número total de grupos funcionales Y; MA representa el peso molecular promedio en peso de dicho compuesto multivalente A; y MB representa el peso molecular promedio en peso de dicho compuesto multivalente B, para
- 20 obtener el material biodegradable.