

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 081**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/24** (2006.01)

**C08G 77/388** (2006.01)

**C08G 77/458** (2006.01)

**C08L 83/10** (2006.01)

**C08G 18/61** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2009 PCT/IE2009/000038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153769**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09766306 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2296581**

54 Título: **Un biomaterial**

30 Prioridad:

**20.06.2008 US 74400 P**

**26.05.2009 US 181043 P**

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

**13.03.2018**

73 Titular/es:

**COLOPLAST A/S (100.0%)**

**Holtedam 1**

**3050 Humblebæk, DK**

72 Inventor/es:

**BEHAN, NIALL y**

**KUMAR, ASHUTOSH**

74 Agente/Representante:

**POLO FLORES, Carlos**

ES 2 659 081 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

Un biomaterial

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los polímeros de poliuretano y poliurea son muy conocidos en la técnica y han estado en uso durante décadas. Con una amplia variedad de posibles estructuras y propiedades químicas, estos polímeros han encontrado aplicaciones en muchos campos diversos. En los últimos años, los poliuretanos han sido ampliamente usados en aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad aceptada.

10 La estructura de un polímero de poliuretano puede ser generalmente descrita como un copolímero con un segmento blando y un segmento duro. El segmento duro generalmente tiene enlaces más rígidos que el segmento blando, que se refleja en una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) más alta. La rigidez del segmento duro puede atribuirse a la presencia de un grupo u oligómero de uretano/urea. La relación de peso molecular de segmento duro con respecto a segmento blando tiene un impacto crítico sobre las propiedades mecánicas del polímero final como lo hace la naturaleza química de cualquier segmento.

15 Históricamente, en la preparación de polímeros de poliuretano, los químicos han usado poliéteres como segmentos blandos debido a la movilidad de sus cadenas. Polímeros de poliéter típicos son poli(óxido de etileno) (POE), poli(óxido de propileno) (POP), o los homólogos superiores.

20 El POE, y a un grado mucho menor el POP, pueden facilitar el enlace de hidrógeno adicional entre segmentos, dando así características mecánicas mejoradas. La reducción en la capacidad del segmento blando con respecto al enlace hidrógeno con el segmento duro ha conducido generalmente a malas resistencias a la tracción.

Los poliéteres también confieren hidrofilia significativa a los poliuretanos, pero el efecto disminuye con homólogos de poliéter superiores. La tendencia de estos materiales a experimentar degradación hidrolítica, oxidativa y enzimática aumenta con la hidrofilia.

En los últimos años se han usado polímeros alternativos como segmentos blandos para mejorar la bioestabilidad de los poliuretanos, pero las propiedades mecánicas de éstos han estado limitadas.

25 El segmento duro de un polímero de poliuretano es la región rica en uretano o enlaces formados a partir de la reacción de moléculas de diisocianato. Éstos pueden ser un único enlace uretano o urea o pueden ser múltiples unidades de repetición covalentemente unidas mediante enlaces uretano o urea.

30 Los diisocianatos pueden dividirse en tipo aromático y tipo alifático. El tipo aromático es la molécula preferida. Los diisocianatos aromáticos dan enlaces que tienen rotación restringida y así baja movilidad debido a su naturaleza voluminosa. Tales sistemas aromáticos hacen que las cadenas rígidas funcionen como segmentos duros, que refuerzan mecánicamente un polímero que mejora enormemente las propiedades de tracción del polímero.

Los diisocianatos alifáticos, por otra parte, normalmente forman enlaces de mayor movilidad, produciendo así segmentos duros que no contribuyen enormemente a las propiedades mecánicas del polímero final.

35 En los últimos años, los poliuretanos bioestables han recibido mucha atención y ahora hay varios productos comerciales de este tipo que se diseñan para implantación en el cuerpo. Estos productos tienden a ser elastómeros sólidos de dureza variable.

Con el fin de lograr mejoras en la bioestabilidad, proporciones variables de los segmentos blandos de poliéster convencionales y químicamente lábiles han sido sustituidas con moléculas más robustas. Ejemplos de moléculas de segmento blando mejoradas incluyen poliolefinas, policarbonatos y polisiloxanos.

40 Sin embargo, la incorporación de tales segmentos blandos alternativos en formulaciones de poliuretano reduce la capacidad del segmento blando para formar hidrógeno y otros enlaces intermoleculares con cadenas vecinas. Esto limita la elongación y las propiedades de tracción del material final. Además, debido a que muchos de los nuevos segmentos blandos bioestables son hidrófobos, inducen la incompatibilidad con reactivos acuosos. Debido a que la formación de espumas en la química del poliuretano implica la reacción con agua (esponjado en agua), tales reacciones no son actualmente fiables con segmentos blandos hidrófobos.

45 En resumen, hay una tendencia emergente hacia materiales de poliuretano comerciales más bioestables que utilicen segmentos blandos no convencionales. Sin embargo, todos los materiales emergentes son elastómeros y no están disponibles espumas. Además, debido a que muchos de los materiales de segmento blando más nuevos no se unen con hidrógeno bien, carecen de las características mecánicas que son deseables para algunas aplicaciones.

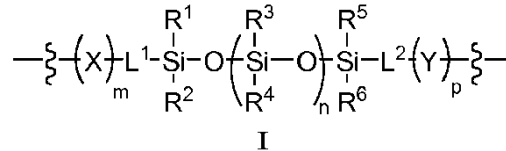
50 El documento US2008-075683-A desvela polímeros que se usan en toallitas suavizantes para la ropa. Se desvela un único copolímero que tiene un enlace uretano.

El documento US2004-254256-A describe copolímeros de poliisocianato para su uso como espumas viscoelásticas.

El documento WO2007-12118-A describe copolímero para su uso como membranas para su uso con biosensores y otros dispositivos médicos implantados y prótesis.

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

5 Según ciertas realizaciones de la invención se proporciona una espuma bioestable viscoelástica que comprende un copolímero de tribloque de fórmula I:



como se define en la reivindicación 1.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

10 La Figura 1 es una ilustración de polímeros del estado de la técnica con enlaces urea y uretano intercalados entre segmentos blandos de homopolímero;

la Figura 2 es una ilustración de una espuma de poliuretano/urea según la invención con enlaces urea y uretano intercalados entre segmentos blandos de copolímeros de tribloque;

la Figura 3 es una ilustración de un copolímero de tribloque basado en siloxano y poli(óxido de propileno) en diferentes formas;

15 la Figura 4 es un gráfico de propiedades mecánicas comparativas de segmentos blandos de homopolímeros (VF130309) y de copolímeros de tribloque (VF230209A);

la Figura 5 es un gráfico de propiedades mecánicas comparativas de segmentos blandos de homopolímeros (VF190309) y de copolímeros de tribloque (VF090309); y

20 la Figura 6 es un gráfico que ilustra el rendimiento mecánico de segmentos blandos de copolímeros de tribloque frente a segmento blando de homopolímero durante el envejecimiento acelerado en líquido gástrico simulado.

la Figura 7 representa un aparato de ensayo de la presión de fluencia gástrica como se utiliza en el Ejemplo 10.

la Figura 8A y Figura 8B representan resultados de estabilidad acelerada de una válvula preparada a partir de una espuma viscoelástica de la presente invención.

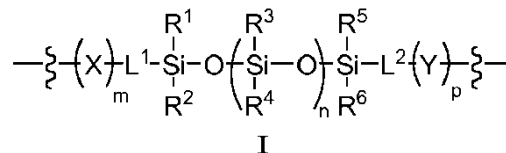
25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES**

**1. Descripción general:**

30 Se conoce el uso de poliéteres como segmentos blandos en espumas de poliuretano para producir materiales elásticos y viscoelásticos blandos debido al efecto de refuerzo dinámico del enlace de hidrógeno. En cambio, el uso de segmentos blandos hidrófobos de enlace no de hidrógeno produce material más duro menos elástico. La flexión de tales segmentos blandos de homopolímero hidrófobos e hidrófilos como se muestra en la **Figura 1** mediante enlaces uretano/urea es conocido en la técnica por lograr propiedades mecánicas apropiadas para aplicaciones específicas.

35 La degradación hidrolítica catalizada por ácido se produce en enlaces uretano dentro de materiales de poliuretano. Estos enlaces uretano/urea son, por tanto, los 'enlaces débiles' del material de poliuretano. De esto resulta que la hidrofilia intrínseca del material de poliuretano afectará la tasa de hidrólisis mediante la modulación de la captación de agua. Así, tales materiales son incompatibles con el uso en un entorno gástrico (es decir, un entorno acuoso altamente ácido).

40 Así, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma bioestable viscoelástica que comprende un copolímero de tribloque que es biomimético e hidrolíticamente estable en un entorno gástrico. Tales copolímeros de multibloque son de fórmula I:



en la que:

5 cada  $\int$  representa un punto de unión a un enlace uretano o urea;

cada uno de X e Y es independientemente un éter, un éster, un carbonato, o un fluorohidrocarburo, o mezcla de los mismos;

10 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente de uno o más de R, OR, -CO<sub>2</sub>R, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;

15 cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o grupo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de m n y p es independientemente 2 a 100; y

20 cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de hidrocarburo C<sub>1-20</sub> bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente e independientemente sustituidas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalqueno bivalente, arileno, heterociclona, o heteroarileno, a condición de que ni L<sup>1</sup> ni L<sup>2</sup> comprendan un resto urea o uretano.

## 2. Definiciones:

25 Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos generalmente anteriormente, y se ilustran además por las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Adicionalmente, se describen principios de química orgánica general en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

30 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente anteriormente, o como se ejemplifica por clases particulares, subclases y especies de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", si va precedido del término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no es sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

35 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, indica un resto de hidrocarburo que puede ser cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificado, o cíclico (incluyendo policíclico condensado, unido y espiro-condensado) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique de otro modo, grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono.

40 En algunas realizaciones, grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono, y en aún otras realizaciones, grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

45 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado. Grupos alquilo inferior a modo de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

50 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo sustituido en N)).

- 5 El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo C<sub>1-8</sub> [o C<sub>1-6</sub>] saturado o insaturado, lineal o ramificado, bivalente", se refiere a cadenas de alquileo, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

- 10 El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno están sustituidos con un sustituyente. Sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

- 15 El término "alquenileno" se refiere a un grupo alqueno bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

- 20 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

- 25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", si va precedido del término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto diseñado se sustituyen por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento.

- 35 Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR<sup>o</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph, que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R<sup>o</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)C(S)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)NR<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)C(S)NR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)C(O)OR<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)NR<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)N(R<sup>o</sup>)C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -C(S)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR<sup>o</sup><sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R<sup>o</sup>; -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>o</sup>; -SC(S)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -C(S)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -SC(S)SR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -C(O)N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(O)C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -C(NOR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>o</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(NH)NR<sup>o</sup><sub>2</sub>; -P(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -P(O)R<sup>o</sup><sub>2</sub>; -O P(O)R<sup>o</sup><sub>2</sub>; -OP(O)(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; SiR<sup>o</sup><sub>3</sub>; -(alquilen C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada)O-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; o -(alquilen C<sub>1-4</sub> lineal o ramificada)C(O)O-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>o</sup> puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones de R<sup>o</sup> independientes, tomadas conjuntamente con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo de 3-12-miembros saturado, parcialmente insaturado, o mono- o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define más adelante.

- 55 Sustituyentes monovalentes adecuados en R<sup>o</sup> (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R<sup>o</sup> junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R', -(haloR'), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR')<sub>2</sub>; -O(haloR'), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -OSiR'<sub>3</sub>, -C(O)SR', -(alquilen C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado)C(O)OR', o -SSR' en los que cada R' está sin sustituir o donde precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y está seleccionado independientemente de alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R\* incluyen =O y =S.

Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR<sup>+</sup><sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>+</sup>, =NNHC(O)OR<sup>+</sup>, =NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, =NR<sup>+</sup>, =NOR<sup>+</sup>, -O(C(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-, o -S(C(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>S-, en los que cada aparición independiente de R<sup>+</sup> está seleccionada de hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR<sup>+</sup>)<sub>2-3</sub>O-, en el que cada aparición independiente de R<sup>+</sup> está seleccionada de hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R<sup>+</sup> incluyen halógeno, -R<sup>+</sup>, -(haloR<sup>+</sup>), -OH, -OR<sup>+</sup>, -O(haloR<sup>+</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>+</sup>, -NR<sup>+</sup><sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>+</sup> está sin sustituir o donde se precede por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente saturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

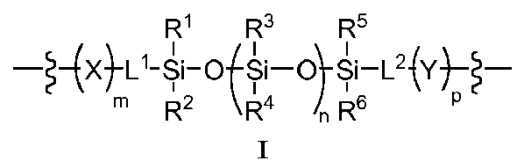
Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R<sup>+</sup>, -NR<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(S)N R<sup>+</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>+</sup><sub>2</sub> o -N(R<sup>+</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>; en los que cada R<sup>+</sup> es independientemente hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido como se define más adelante, -OPh sin sustituir, o un anillo sin sustituir de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>+</sup>, tomadas conjuntamente con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo sin sustituir de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o mono- o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R<sup>+</sup> son independientemente halógeno, -R<sup>+</sup>, -(haloR<sup>+</sup>), -OH, -OR<sup>+</sup>, -O(haloR<sup>+</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>+</sup>, -NR<sup>+</sup><sub>2</sub> o -NO<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>+</sup> está sin sustituir o donde se precede por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente saturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

### 3. Descripción de realizaciones a modo de ejemplo:

#### A. Copolímeros de multibloque

Como se describe generalmente anteriormente, una realización de la presente invención proporciona una espuma bioestable viscoelástica que comprende un copolímero de tribloque de fórmula I:



en la que los copolímeros están químicamente intercalados (unidos) entre enlaces uretano y/o urea (es decir, en el enlace designado con  $\xi$ ) y en la que cada uno de X, Y, m, n, p, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> es como se define y describe en el presente documento.

Como se define generalmente anteriormente, cada uno de los grupos X e Y de fórmula I es independientemente un éter, un éster, un carbonato, o un fluorohidrocarburo, o mezcla de los mismos.

Ejemplos de cadenas de polímero o copolímero representadas por X y/o Y incluyen: poli(óxido de etileno), poli(óxido de difluorometil-etileno), poli(óxido de trifluorometil-etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de difluorometil-propileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de trifluorometil-propileno), poli(óxido de butileno), poli(tetrametilén éter glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(éter éter cetona) y copolímeros de los mismos, poli(dimetilsiloxano), poli(dietilsiloxano) y alquilsiloxanos superiores, poli(metilfenilsiloxano), poli(difenilsiloxano), poli(metil-di-fluoroetilsiloxano), poli(metil-tri-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-di-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-tri-fluoroetilsiloxano) y copolímeros de los mismos, poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(ionómero de tereftalato de etileno) (PETI), poli(naftalato de etileno) (PEN), poli(naftalato de metileno) (PTN), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(naftalato de butileno) (PBN), policarbonato.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un segmento blando pre-formado para una espuma de poliuretano / urea

En algunas realizaciones, X es un poliéter e Y es un poliéter. Más específicamente, en un caso, X e Y son ambos poli(óxido de propileno).

En ciertas realizaciones, m y p son cada uno independientemente entre 2 y 50 y n es entre 2 y 20. En algunas realizaciones, m y p son cada uno independientemente entre 2 y 30 y n es entre 2 y 20.

- 5 Como se define generalmente anteriormente, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente de uno o más de R, OR, -CO<sub>2</sub>R, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero. En algunas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R. En algunas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R en el que cada R es independientemente un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -CO<sub>2</sub>R en el que cada R es independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. A modo de ejemplo, tales grupos incluyen ácido metanoico o etanoico, además de ácido metacrílico y otros ácidos acrílicos.

- 15 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente R. En algunas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o grupo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, ciclobutilo, fenilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo y ciclohexilo.

- 20 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente -OR. En algunas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -OR en el que R es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -OR en el que R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -OR en el que R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o grupo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> a modo de ejemplo incluyen -Ometilo, -Oetilo, -Opropilo, -Oisopropilo, -Ociclopropilo, -Obutilo, -Oisobutilo, -Ociclobutilo, -Ofenilo, -Opiridilo, -Omorfolinilo, -Opirrolidinilo, -Oimidazolilo y -Ociclohexilo.

- 25 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente R en el que cada R es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, cada R es alifático C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres halógenos. En otras realizaciones, cada R es un grupo alifático C<sub>1-6</sub> perfluorado. Ejemplos de hidrocarburos fluorados representados por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, o fenilo mono-, di-, tri- o perfluorado. En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es trifluorometilo, trifluoroetilo o trifluoropropilo.

- 30 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente un poliéter. Ejemplos de poliéteres representados por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen poli(óxido de etileno), poli(óxido de difluorometil-etileno), poli(óxido de trifluorometil-etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de difluorometilpropileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de trifluorometilpropileno), poli(óxido de butileno), poli(tetrametilen éter glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(éter éter cetona) y copolímeros de los mismos.

- 35 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente un poliéster. Ejemplos de poliésteres representados por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(ionómero de tereftalato de etileno) (PETI), poli(naftalato de etileno) (PEN), poli(naftalato de metileno) (PTN), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(naftalato de butileno) (PBN), policarbonato.

- 40 En ciertas realizaciones, uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente un fluoropolímero. Ejemplos de fluoropolímeros representados por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen poli(tetrafluoroetileno), poli(metil-difluoroetilsiloxano), poli(metil-tri-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-di-fluoroetilsiloxano).

- 45 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ácidos carboxílicos tales como ácido metanoico o etanoico, además de ácido metacrílico y otros ácidos acrílicos. Hidrocarburos de alquilo o arilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, fenil y éteres de los mismos. Hidrocarburos fluorados tales como metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo mono-, di-, tri- o perfluorado. Poliéter tal como poli(óxido de etileno), poli(óxido de difluorometil-etileno), poli(óxido de trifluorometil-etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de difluorometilpropileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de trifluorometilpropileno), poli(óxido de butileno), poli(tetrametilen éter glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(éter éter cetona) y copolímeros de los mismos. Poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(ionómero de tereftalato de etileno) (PETI), poli(naftalato de etileno) (PEN), poli(naftalato de metileno) (PTN), poli(tereftalato de butileno) (PBT),

poli(naftalato de butileno) (PBN), policarbonato y fluoropolímero tal como poli(tetrafluoroetileno), poli(metil-di-fluoroetilsiloxano), poli(metil-tri-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-di-fluoroetilsiloxano)

En algunas realizaciones, m y p son entre 2 y 50 y n es entre 2 y 20. En ciertas realizaciones, m y o son entre 2 y 30 y n es entre 2 y 20.

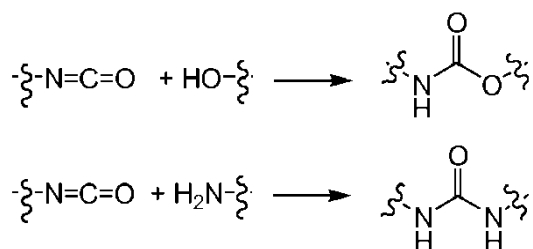
- 5 Como se define generalmente anteriormente, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de hidrocarburo C<sub>1-20</sub> bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente e independientemente sustituidas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileno bivalente, arileno, heterociclona, o heteroarileno, a condición de que ni L<sup>1</sup> ni L<sup>2</sup> comprendan un resto urea o uretano. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una
- 10 cadena de alquileno C<sub>1-20</sub> bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-10</sub> bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-6</sub> bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-4</sub> bivalente. Tales grupos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> a modo de ejemplo incluyen metileno, etileno, propileno, butileno o alcanos bivalentes superiores.
- 15 En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-20</sub> bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O-. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-10</sub> bivalente en la que una unida de metileno de la cadena está sustituida con -O-. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-6</sub> bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O-. En algunas realizaciones, cada
- 20 uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-4</sub> bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O-. Tales grupos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> a modo de ejemplo incluyen -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o éteres de alquileno bivalentes superiores.

En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-20</sub> bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O- y al menos una unidad de metileno de la

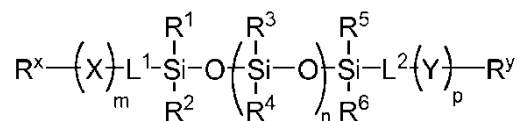
25 cadena está sustituida con un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-10</sub> bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-6</sub> bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O- y al menos una unidad de metileno de la

30 cadena está sustituida con un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileno C<sub>1-4</sub> bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con un arileno bivalente. Tales grupos L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> a modo de ejemplo incluyen -OCH<sub>2</sub>-fenileno-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenileno-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenileno-CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenileno-, y similares.

35 Un experto habitual en la materia entendería que un poliuretano resulta de la reacción de un grupo diisocianato y uno hidroxilo. Similarmente, una poliurea resulta de la reacción de un diisocianato y una amina. Cada una de estas reacciones se representa a continuación.



40 Así, es fácilmente evidente que los compuestos de fórmula I proporcionados pueden funcionalizarse con grupos terminales adecuados para formar enlaces uretano y/o urea. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

en la que:

45 cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente -OH, -NH<sub>2</sub>, un hidroxilo protegido o una amina protegida;



cada uno de X e Y es independientemente un éter, un éster, un carbonato, o un fluorohidrocarburo, o mezcla de los mismos;

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente de uno o más de R, OR, -CO<sub>2</sub>R, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;

5 cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o grupo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de m n y p es independientemente 2 a 100; y

10 cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de hidrocarburo C<sub>1-20</sub> bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente e independientemente sustituidas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileo bivalente, arileno, heterociclona, o heteroarileno, a condición de que ni L<sup>1</sup> ni L<sup>2</sup> comprendan un resto urea o uretano.

15 En algunas realizaciones, cada uno de X, Y, m, n, p, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es como se define y describe en el presente documento.

20 Como se define generalmente anteriormente, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente -OH, -NH<sub>2</sub>, un hidroxilo protegido o una amina protegida. En algunas realizaciones, ambos de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son -OH. En otras realizaciones, ambos de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son -NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es -OH y el otro es -NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente un hidroxilo protegido o una amina protegida. Tales grupos hidroxilo protegido y amina protegida son muy conocidos para un experto en la materia e incluyen aquellos descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, 1999. Aminas protegidas a modo de ejemplo incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenilo (Fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxi piperidinilo, alquilditiocarbamato, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Troc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo, derivado de N'-fenilaminotiocarbonilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-t-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida, o-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolil-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 1,3-dibencil-

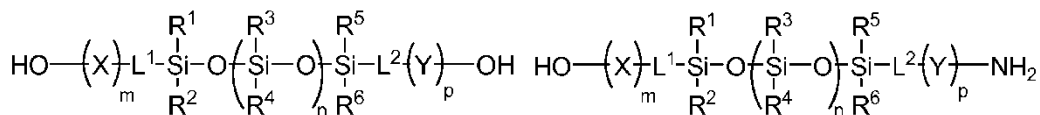
1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 3,5-dinitro-4-piridona sustituida en 1, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piroolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, N-ferrocenilmetilamina (Fcm), N'-óxido de N-2-picolilamina, N-1,1-dimetiltiometilamina, N-bencilidenamina, N-p-metoxibencilidenamina, N-difenilmetilamina, N-[(2-piridil)mesitil]metilamina, N-(N',N'-dimetilaminometil)amina, N,N'-isopropilidendiamina, N-p-nitrobencilidenamina, N-salicilidenamina, N-5-clorosalicilidenamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilamina, N-ciclohexilidenamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado de ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentacarbonilcromo- o tungsteno)carbonil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-cinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamido de dibencilo, fosforamido de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinsulfenamida (Npys), p-toluenosulfenamida (Ts), bencenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfenamida (Mte), 4-metoxibencenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfenamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfenamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilmecroman-6-sulfenamida (Pmc), metanosulfenamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfenamida (SES), 9-antracenosulfenamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfenamida (DNMBS), bencilsulfenamida, trifluorometilsulfenamida y fenacilsulfenamida.

Grupos protectores de hidroxilo a modo de ejemplo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guaiacolmetilo (GUM), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiraniolo (THP), 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiraniolo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α-naftilidifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dioxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPMS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetato), pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquilmétilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquiletilo, 2,2,2-tricloroetilcarbonato de alquilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), isobutilcarbonato de alquilo, vinilcarbonato de alquilo, alilcarbonato de alquilo, p-nitrofenilcarbonato de alquilo, bencilcarbonato de alquilo, p-metoxibencilcarbonato de alquilo, 3,4-dimetoxibencilcarbonato de alquilo, o-nitrobencilcarbonato de alquilo, p-nitrobencilcarbonato de alquilo, S-benciltiocarbonato de alquilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxicarbonil)benzoato, α-naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). Para proteger 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metilacetato, etilidenacetato, 1-t-butiletilidenacetato, 1-feniletilidenacetato, (4-metoxifenil)etilidenacetato, 2,2,2-tricloroetilidenacetato, acetónido, ciclopentilidenacetato, ciclohexilidenacetato, cicloheptilidenacetato, bencilidenacetato, p-metoxibencilidenacetato, 2,4-dimetoxibencilidenacetato, 3,4-dimetoxibencilidenacetato, 2-nitrobencilidenacetato, metoximetilidenacetato, etoximetilidenacetato, dimetoximetilidenortoéster, 1-metoxietilidenortoéster, 1-etoxietilidinoéster, 1,2-dimetoxietilidenortoéster, α-metoxibencilidenortoéster, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α-(N,N'-dimetilamino)bencilideno, 2-oxaciclopentilidenortoéster, grupo di-t-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-t-butoxidisiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo.

Un experto habitual en la materia apreciará que la elección de grupos protectores de hidroxilo y de amina puede ser tal que estos grupos se eliminen al mismo tiempo (por ejemplo, cuando ambos grupos protectores son lábiles en ácido o lábiles en base). Alternativamente, tales grupos pueden eliminarse en un modo escalonado (por ejemplo,

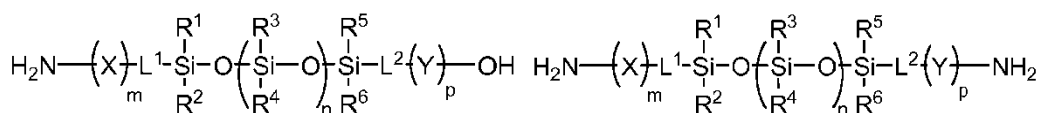
cuando un grupo protector se elimina primero por un conjunto de condiciones de eliminación y el otro grupo protector se elimina segundo por un conjunto diferente de condiciones de eliminación). Tales métodos son fácilmente entendidos por un experto habitual en la materia.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II-a**, **II-b**, **II-c** y **II-d**:



**II-a**

**II-b**

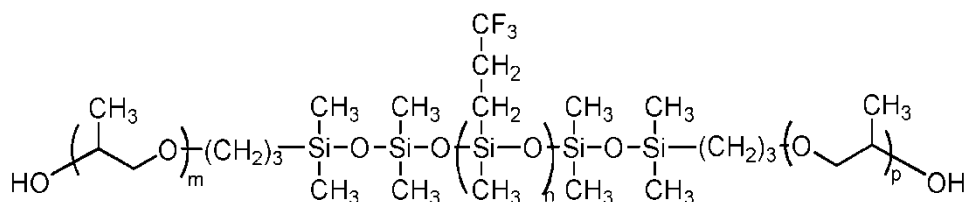
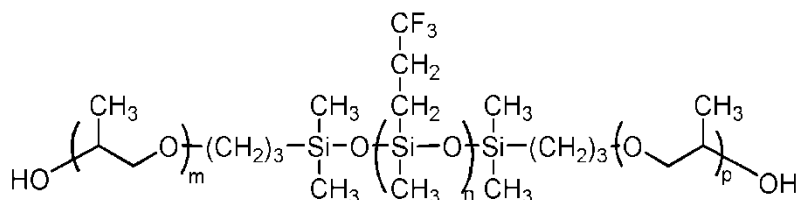
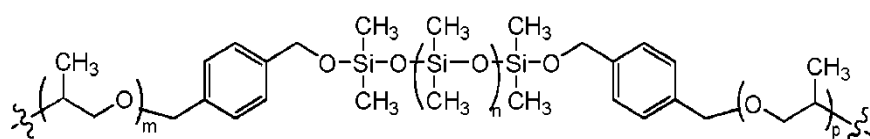
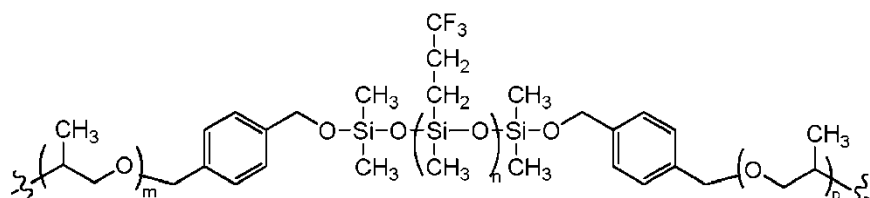
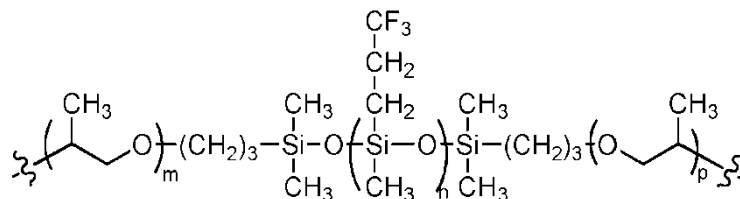
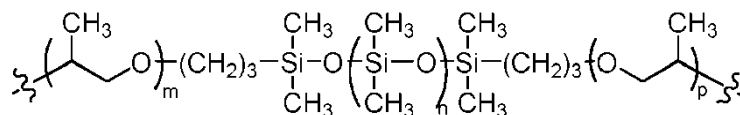


**II-c**

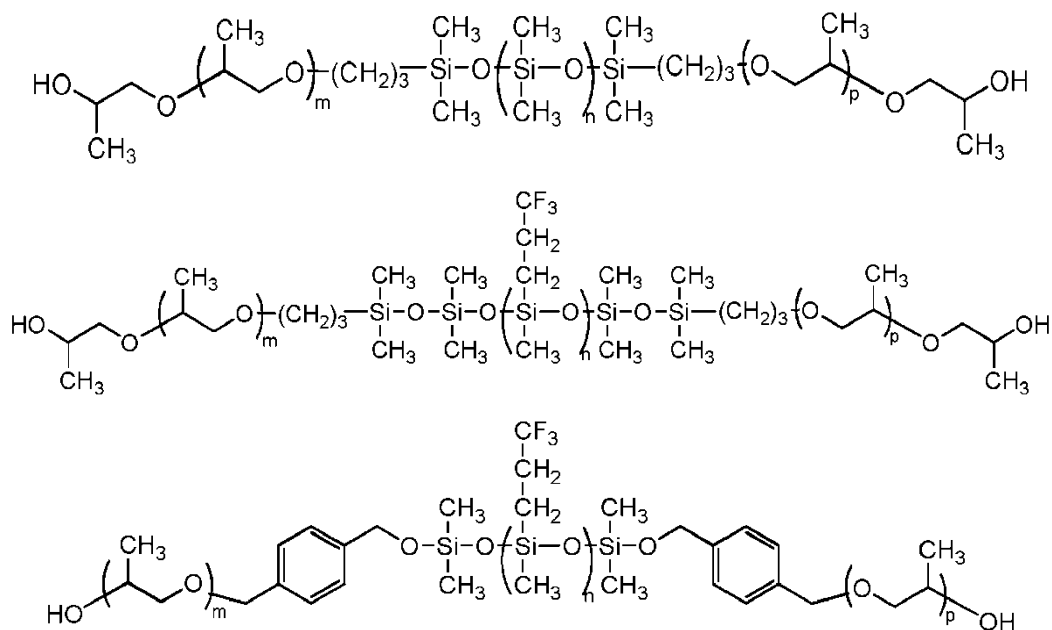
**II-d**

en las que cada uno de X, Y, m, n, p, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es como se define y describe en el presente documento.

10 Copolímeros de tribloque a modo de ejemplo de la presente invención se exponen a continuación:



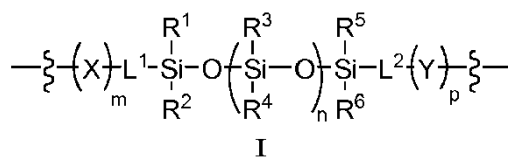
15



en las que cada uno de m, n, y p es como se define y describe en el presente documento.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma bioestable viscoelástica esponjada en agua, que comprende:

(a) uno o más copolímeros de tribloque de fórmula I:



10 en la que cada uno de X, Y, m, n, p, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es como se define y describe en el presente documento; y

(b) en la que los copolímeros están químicamente intercalados (unidos) entre enlaces uretano y/o urea (es decir, en el enlace designado con  $\xi$ ).

15 Se ha encontrado sorprendentemente que los poliuretanos y/o poliureas que comprenden un copolímero de tribloque de la presente invención son estables al líquido gástrico. Tales poliuretanos y poliureas preparados usando copolímeros de tribloque de la presente invención son viscoelásticos y estables al líquido gástrico. En algunas realizaciones, un material viscoelástico proporcionado es una espuma.

20 En ciertas realizaciones, una espuma bioestable proporcionada es estable al líquido gástrico. En algunas realizaciones, una espuma bioestable proporcionada es estable al líquido gástrico durante al menos un año. En algunas realizaciones, una espuma bioestable proporcionada es estable al líquido gástrico durante al menos 3 meses, durante al menos 4 meses, durante al menos 5 meses, durante al menos 6 meses, durante al menos 7 meses, durante al menos 8 meses, durante al menos 9 meses, durante al menos 10 meses, durante al menos 11 meses, o durante al menos un año. Métodos de determinación de la estabilidad de una espuma bioestable proporcionada se conocen en la técnica utilizando líquido gástrico simulado e incluyen aquellas descritas en detalle en la Ejemplificación, abajo.

25 La invención se caracteriza por que la espuma absorbe menos de aproximadamente el 30 % en peso de agua en equilibrio. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada absorbe menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 15 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 25 %, o menos de aproximadamente el 30 % en peso de agua en equilibrio. Un experto habitual en la materia apreciará que tal estabilidad química (es decir, en líquido gástrico y, por tanto, a pH muy bajo) e hidrofobicidad (es decir, absorción de agua de menos de aproximadamente el 30 % en peso) son características que se diferencian espectacularmente de los polímeros de silano conocidos que se utilizan en, por ejemplo, la fabricación de lentes de contacto. Por ejemplo, el polímero de siloxano que se utiliza en, por ejemplo, la fabricación de lentes de contacto requiere una absorción de agua del 50-120 %.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona una espuma viscoelástica que comprende un copolímero de tribloque de la presente invención. Se encontró sorprendentemente que una espuma proporcionada tiene una alta capacidad de elongación y la capacidad para recuperarse muy lentamente tras la elongación. De hecho, se encontró que una espuma viscoelástica proporcionada tiene una capacidad de elongación de aproximadamente el 200-1200 %. En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una capacidad de elongación de aproximadamente el 500 %.

La espuma viscoelástica proporcionada tiene una resistencia a la tracción de 0,1 a 1,0 MPa. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una resistencia a la tracción de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 MPa.

En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene un módulo de Young de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6 MPa. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene un módulo de Young de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 MPa.

Un experto habitual en la materia apreciará que, dependiendo de las características físicas requeridas para un uso particular de una espuma proporcionada, puede prepararse una espuma de densidades variables. Por ejemplo, una válvula que tiene una pared más delgada requeriría una espuma que tiene una densidad más alta que una válvula similar que tiene una pared más gruesa con el fin de producir cada válvula que tiene una característica física similar (por ejemplo, resistencia a la tracción, y similares). Así, la espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,1 a 1,5 g/cm<sup>3</sup>. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,3 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,8 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>. En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,5 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona materiales de poliéter-siloxano y poliéter-fluorosiloxano-poliuretano con un número enormemente reducido de enlaces débiles como se ilustra por la **Figura 2** y **Figura 3**. Esto se logró moldeando previamente el segmento blando antes de la reacción de poliuretano. En los ejemplos a continuación, se usó un copolímero de tribloque basado en polidimetilsiloxano y poli(óxido de propileno), pero se apreciará que podrían usarse otros copolímeros de tribloque tales como aquellos formados a partir de polisiloxanos y poli(óxido de etileno), poli(óxido de difluorometil-etileno), poli(óxido de trifluorometil-etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de difluorometilpropileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de trifluorometilpropileno), poli(óxido de butileno), poli(tetrametilen éter glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(éter éter cetona) y copolímeros de los mismos, poli(dimetilsiloxano), poli(dietilsiloxano) y alquilsiloxanos superiores, poli(metilfenilsiloxano), poli(difenilsiloxano), poli(metil-di-fluoroetilsiloxano), poli(metil-tri-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-di-fluoroetilsiloxano), poli(fenil-tri-fluoroetilsiloxano) y copolímeros de los mismos, poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(ionómero de tereftalato de etileno) (PETI), poli(naftalato de etileno) (PEN), poli(naftalato de metileno) (PTN), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poli(naftalato de butileno) (PBN) y policarbonato.

Con referencia a la **Figura 2**, se produjeron copolímeros de la forma ABA, ABC y BAB a partir de homopolímeros de polisiloxano y poli(óxido de propileno) que fueron covalentemente asociados usando enlaces menos lábiles que uretano/urea. El peso molecular y las características químicas de tales homopolímeros se confeccionaron para lograr un pre-segmento blando con el equilibrio apropiado de hidrofilia/hidrofobia. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que usando un copolímero de tribloque unido no por uretano en lugar de los homopolímeros constituyentes como segmentos blandos se mejoran sustancialmente las características mecánicas y estabilidad hidrolítica del material resultante.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma que comprende un copolímero de la presente invención. Tales espumas ofrecen ventajas específicas con respecto a elastómeros sólidos, especialmente para aplicaciones de dispositivos gastrointestinales. Estas ventajas incluyen bioestabilidad potenciada en el entorno gástrico, compresibilidad, viscoelasticidad y alta 'relación de área superficial con respecto a volumen'. Las formulaciones de espuma de la invención pueden imitar las características mecánicas del tejido gastrointestinal nativo.

Se preparó una espuma esponjada en agua bioestable a partir de reactivos heterogéneos.

El estado de la técnica describe espumas de poliuretano que se preparan por la reacción secuencial de cadenas de polímero entre sí produciendo un material sólido de alto peso molecular. En todos los casos, los precursores poliméricos descritos en la materia se unen juntos por enlaces uretano/urea como se ilustra en la **Figura 1**. Sin embargo, cada enlace uretano/enlace es un posible sitio para la degradación.

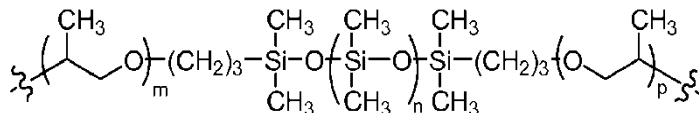
En la invención, los presentes inventores han preparado una espuma de poliuretano/urea bioestable con muchos menos 'enlaces débiles' usando precursores de copolímero como se muestra en la **Figura 2**.

Las reacciones de poliuretano han sido históricamente llevadas a cabo en una única fase debido a la facilidad de procesamiento. Sin embargo, los presentes inventores han preparado materiales novedosos combinando precursores de reacción físicamente heterogéneos juntos para formar una dispersión bifásica estable ('agua en aceite') que luego se hizo reaccionar para formar una espuma.

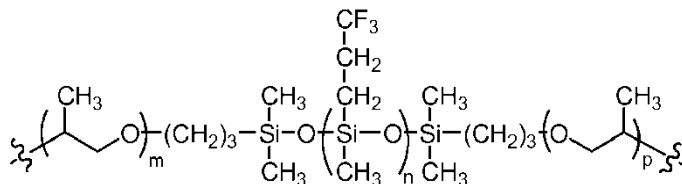
**EJEMPLIFICACIÓN**

En dos ejemplos específicos, X e Y son ambos poliéteres, concretamente poli(óxido de propileno) (POP). Éstos se formularon en copolímeros con poli(dimetilsiloxano) (PDMS) y poli(trifluoropropilmetilsiloxano), respectivamente, en relaciones variables como se describe por las siguientes fórmulas:

5



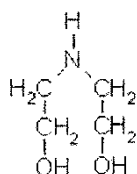
y



Las formulaciones contuvieron varios otros componentes que incluyen:

**Agente de ramificación - DEOA**

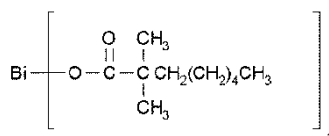
10



Se usa dietanolamina (DEOA) como agente de ramificación, aunque algunas veces es conocido como agente de reticulación. El peso molecular de DEOA es 105,14 g/mol. El efecto de DEOA es influir en la esponjosidad y elasticidad del polímero final.

**Catalizador de gelificación - Neodecanoato de bismuto (BICAT)**

15



El neodecanoato de bismuto se suministra como BiCat 8108M de Shepherd. Tiene un peso molecular de 722,75 g/mol. Este catalizador se usa para facilitar la reacción completa entre los grupos funcionales isocianato e hidroxilo o amina.

**Catalizador de esponjado - DABCO 33-lv**

20



DABCO es un catalizador de esponjado común para la reacción entre NCO y H<sub>2</sub>O. Tiene un peso molecular de 112,17 g/mol. Este catalizador tiene el efecto, en combinación con H<sub>2</sub>O, de manipular las características de elevación de la espuma.

**Ejemplo 1**

**Síntesis de pre-segmento blando de copolímeros de tribloqueo basados en fluorosiloxano unido a alifático:**

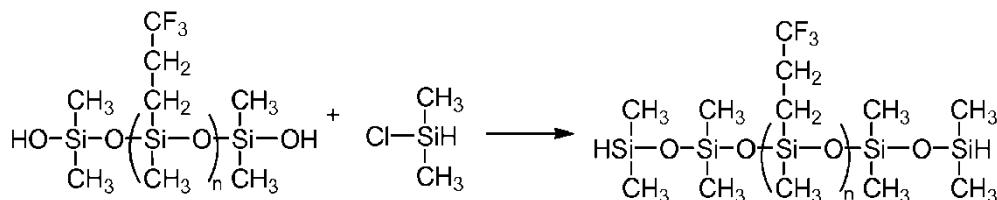
25

Éste es un proceso de 2 etapas. En la primera etapa, se convierte poli(trifluoropropilmetilsiloxano) terminado en silanol en su derivado de dihidruro. En la siguiente etapa, este derivado de dihidruro se hace reaccionar con el poli(propilenglicol) terminado con alilo.

El procedimiento de síntesis es del siguiente modo:

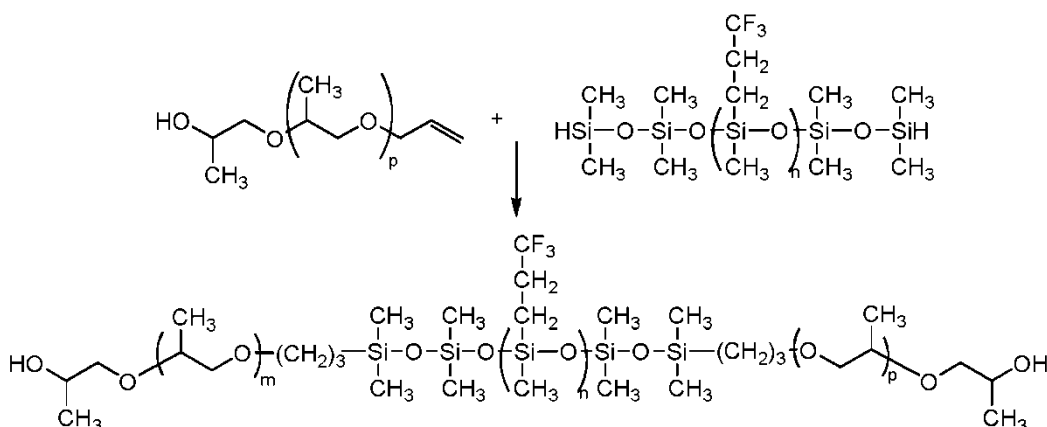
30

Etapa 1:



A un matraz separable de 4 bocas acoplado con agitador mecánico se añadieron 40 g de poli(trifluoropropilmetilsiloxano) terminado con silanol (FMS-9922 de Gelest Inc.) y éste se mezcló con 50 ml de tolueno y se acopló a un lavado continuo de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron lentamente 7,57 g de dimetilclorosilano (DMCS, de Sigma Aldrich) durante aproximadamente 20 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla constante a 30 °C. Con cada adición de dimetilclorosilano, la mezcla se volvió turbia pero se aclaró en un corto periodo de tiempo. Una vez se completó la adición de dimetilclorosilano, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se lavó entonces con exceso de agua varias veces para reducir la acidez de la mezcla. La mezcla resultante se secó sobre gel de sílice, se filtró y se sometió a vacío para eliminar el disolvente y las trazas de agua a 65 °C durante la noche. Entonces, se obtuvo un fluido claro con una banda de Si-H muy fuerte en espectroscopía de infrarrojos (IR) a 2130 cm<sup>-1</sup>, que confirma la reacción. El análisis de GPC mostró que el peso molecular era 1200 g/mol.

Etapa 2:



A 90 ml de tolueno de calidad de reactivo en un matraz separable de 4 bocas acoplado con agitador mecánico, se añadieron 46,67 g de poli(propilenglicol) terminado con alilo (MW=700 g/mol, Jiangsu GPRO Group Co.) y entonces se calentó a reflujo. Entonces se disolvieron 40 g de FMS-9922 terminado con hidruro en 50 ml de tolueno de calidad de reactivo y la temperatura ascendió a aproximadamente 90 °C. A la mezcla de reacción se añadieron entonces 2 gotas de disolución de ácido hexacloroplatínico (IV) (H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> 0,01 M de Sigma) en isopropanol (por Merck). Después de haberse añadido esta disolución de catalizador, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y el disolvente se separó por destilación con el fin de conseguir el producto final. La reacción fue seguida por RMN H y la cromatografía de exclusión molecular (GPC) confirmó que el peso molecular final era 2700 g/mol.

**Tabla 1. Relaciones de bloques de polímeros resultantes**

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque de polímero	OP	F-SiO	OP
	m	n	p
Relación	11	9,7	11

**Ejemplo 2**

**Síntesis de pre-segmento blando de copolímeros de tribloque basados en dimetilsiloxano unido a alifático:**

A 130 ml de tolueno de calidad reactivo en un matraz separable acoplado con un agitador mecánico se añadieron 64 g de poli(propilenglicol) terminado con alilo (MW=700 g/mol, Jiangsu GPRO Co.) y ambos se mezclaron y se calentaron a reflujo. Entonces se disolvieron 40 g de poli(dimetilsiloxano) terminado con hidruro (Silmer H Di 10 por

5 Siltech Corp.) en 50 ml de tolueno de calidad reactivo y la temperatura ascendió a aproximadamente 90 °C. A esta mezcla de reacción se añadieron 2 gotas de disolución de ácido hexacloroplatínico (IV) (H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> 0,01 M de Sigma) en isopropanol. Después de haberse añadido esta disolución de catalizador, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y entonces el disolvente se separó por destilación con el fin de conseguir el producto final. La reacción fue seguida por RMN H y la cromatografía de exclusión molecular (GPC) confirmó que el peso molecular final del producto era 2300 g/mol.

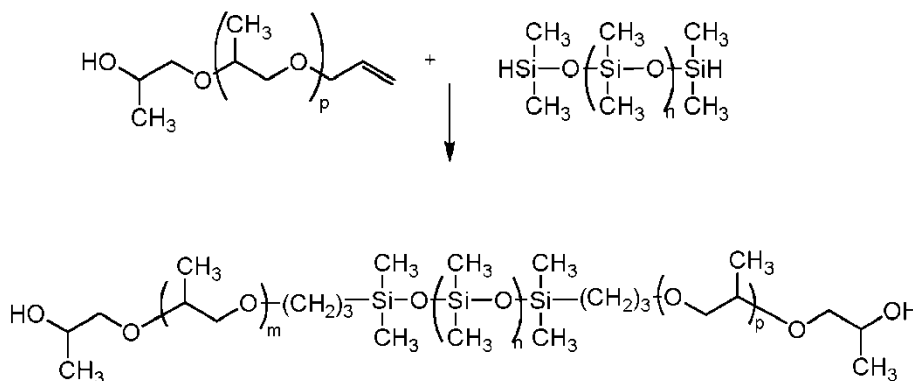
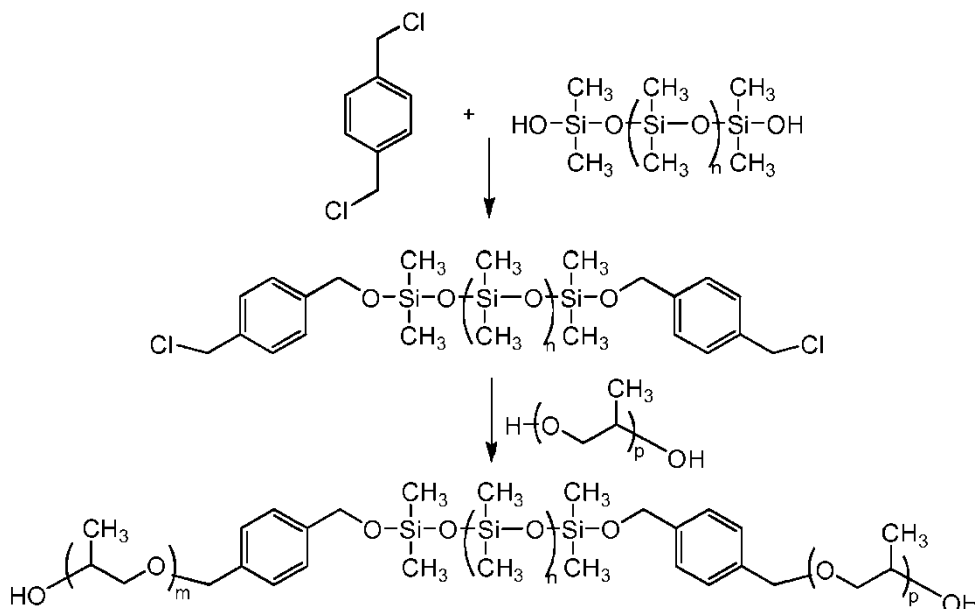


Tabla 2. Relaciones de bloques de polímeros

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque de polímero	OP	SiO	OP
	m	n	p
Relación	11	11	11

10 **Ejemplo 3**

**Síntesis de pre-segmento blando de copolímeros de tribloque basados en siloxano unido a aromático:**



15 A un matraz separable de 100 ml acoplado con un agitador mecánico se añadieron 15 g de polidimetilsiloxano terminado con hidroxilo (DMS-S14 de Gelest Inc.) junto con 5,36 g de di-cloro-p-xileno (de Sigma) y 0,0089 g de acetilacetato de cobre (II) (Cu(Acac)<sub>2</sub> de Sigma). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110 °C durante 5 h. En este momento, se añadieron gota a gota 19,77 g de poli(propilenglicol) terminado con hidroxilo (de Sigma) y la mezcla de reacción se sometió entonces a reflujo durante otras 15 h. El progreso de reacción fue seguido por RMN <sup>1</sup>H y el peso molecular final, determinado por cromatografía de exclusión molecular (GPC), fue 3000 g/mol.



Análisis de RMN H: El disolvente usado para el análisis de RMN <sup>1</sup>H es CDCl<sub>3</sub>.

Aromático H = 7,25-7,45 ppm, -CH<sub>2</sub> = 4,5-4,6 ppm, -CH<sub>3</sub> (of POP)= 1-1,4 ppm, -CH<sub>2</sub> (of POP)= 3,2-3,8 ppm, ---OH (de POP)= 3,8-4 ppm, -CH<sub>3</sub> (silanol)= 0,5-0,8 ppm.

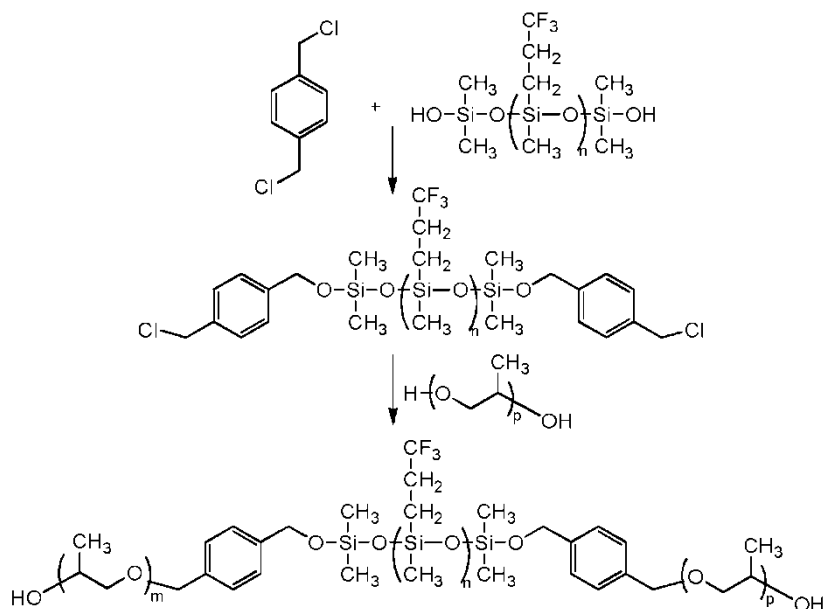
**Tabla 3. Relaciones de bloques de polímeros resultantes**

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque de polímero	OP	SiO	OP
	m	n	p
Relación	14	15,5	14

5

#### Ejemplo 4

**Síntesis de pre-segmento blando de copolímeros de tribloque basados en fluorosiloxano unido a aromático:**



10 A un matraz separable de 100 ml acoplado con un agitador mecánico se añadieron 15 g de politrifluorometilsiloxano terminado con hidroxilo (FMS-9922, Gelest inc.) junto con 5,9 g de di-cloro-p-xileno y 0,0098 g de acetilacetato de cobre (II) (Cu(Acac)<sub>2</sub> de Sigma). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110 °C durante 5 h. En este momento, se añadieron gota a gota 21,75 g de poli(propilenglicol) terminado con hidroxilo (de Sigma) a la mezcla de reacción. La reacción se sometió a reflujo durante otras 15 h. El progreso de reacción fue seguido por análisis de RMN <sup>1</sup>H y el peso molecular, determinado por cromatografía de exclusión molecular (GPC), fue 3100 g/mol.

15 Análisis de RMN <sup>1</sup>H: El disolvente usado para el análisis de RMN H es CDCl<sub>3</sub>.

Aromático <sup>1</sup>H = 7,25-7,45 ppm, -CH<sub>2</sub> = 4,5-4,6 ppm, -CH<sub>3</sub> (of POP)= 1-1,4 ppm, -CH<sub>2</sub> (de POP)= 3,2-3,8 ppm, ---OH (de POP)= 3,8-4 ppm, -CH<sub>3</sub> (silanol)= 0,5-0,8 ppm.

**Tabla 4. Relaciones de bloques de polímeros**

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque de polímero	OP	FSiO	OP
	m	n	p
Relación	14	9,2	14

20

**Ejemplo 5****Preparación de espuma esponjada en agua:**

Los pre-segmentos blandos preparados pueden describirse por tener relaciones de bloques de polímero que son numéricamente representadas por las letras m, n y o para los constituyentes OP/SiO/OP, respectivamente. Los copolímeros de tribloque preparados en los Ejemplos 1 y 2 con relaciones de m, n, o específicas se formularon en espumas de poliuretano/urea como se ilustra por la Tabla 7.

El proceso para preparar la espuma fue un procedimiento de dos etapas. Lo siguiente describe el método de fabricación del primer producto en la Tabla 7. Se usó el mismo procedimiento para preparar otras espumas como se describe por la Tabla 8.

Etapa 1) En primer lugar, se preparó una mezcla con 0,041 g de DABCO LV-33 (Airproducts), 0,120 g de neodecanoato de bismuto (Bicat 8108M de Shepherd chemicals), 0,467 g de dietanolamina (DEOA, de Sigma), 7,917 g de copolímero de bloque sintetizado, 0,200 g de agua y 0,1 g de tensioactivo (Niax L-618 de Airproducts) en un recipiente de fondo plano de plástico. Ésta se mezcló entonces minuciosamente manualmente durante 30 s hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Etapa 2) A la mezcla anterior, se añadieron 15 g de un prepolímero de diisocianato (PPT 95A Airproducts). Ésta se mezcló minuciosamente por un agitador mecánico durante aproximadamente 5 segundos. El material se moldeó entonces y se curó a 70 °C durante 2,5 horas y se curó posteriormente a 50 °C durante otras 3 horas.

**Tabla 5. Detalles de formulación para la espuma**

Identificación de la formulación	Relación de bloques de polímero (OP/SiO/OP) m:n:p	DABCO	BICAT	DEOA	H <sub>2</sub> O
VF230209A	11:11:11	0,0325	0,015	0,40	1,0
VF090309B	11:9:11	0,0325	0,015	0,40	1,0

**Ejemplo 6****Ejemplo comparativo de formulación de espuma esponjada en agua de pre-segmento blando de copolímeros de tribloque y homopolímeros individuales:**

Se compararon las espumas de polímero de poliuretano/urea del Ejemplo 5 con espumas hechas de los segmentos blandos de homopolímeros equivalentes estequiométricos. Las espumas con segmentos blandos basados en homopolímero (VF130309 y VF190309) mostradas en la **Figura 4** se produjeron del siguiente modo (VF130309):

Etapa 1) En primer lugar, se preparó una mezcla con 0,041 g de DABCO LV-33 (Airproducts), 0,120 g de neodecanoato de bismuto (Bicat 8108M de Shepherd chemicals), 0,467 g de dietanolamina (DEOA, de Sigma), 3,056 g de poli(dimetilsiloxano)diol (DMS-s14 Gelest Inc.), 1,633 g de poli(óxido de propileno) (Mw = 700 g/mol), 0,200 g de agua y 0,1 g de tensioactivo (Niax L-618 de Airproducts). Estos se añadieron a un recipiente de fondo plano de plástico y se mezclaron minuciosamente manualmente durante 30 s hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Etapa 2) A la mezcla anterior se añadieron 15 g de un prepolímero de diisocianato (PPT 95A Airproducts). Ésta se mezcló minuciosamente por un agitador mecánico durante 5 segundos. El material se moldeó entonces y se curó a 70 °C durante 2,5 horas y se curó posteriormente a 50 °C durante otras 3 horas.

Las espumas en este ejemplo se hicieron en formas de mancuernas para las pruebas de tracción. Las **Figuras 4 y 5** ilustran la diferencia en el comportamiento mecánico entre los materiales comparativos que indica una reducción favorable en el módulo para los pre-segmentos blandos de copolímeros de tribloque.

**Ejemplo 7****Estabilidad comparativa de segmento blando de copolímero de tribloque frente a segmento blando de homopolímero**

Se prepararon especímenes de prueba de tracción del mismo modo a los materiales usados en el Ejemplo 4 y se sometieron a envejecimiento acelerado en líquido gástrico simulado (según la Farmacopea de los Estados Unidos, "USP"). Los materiales producidos con los segmentos blandos de copolímeros de tribloque previamente sintetizados produjeron estabilidad mecánica sustancialmente mejorada en líquido gástrico en comparación con el equivalente de

homopolímero unido a uretano/urea como se ilustra en la **Figura 6**. Esto facilita el uso de tales materiales durante periodos prolongados en entornos digestivos y más específicamente gástricos.

**Ejemplo 8**

**Preparación de espumas esponjadas en agua**

- 5 También se produjeron varias espumas de poliuretano/urea esponjadas en agua con relaciones variables de bloques de polímeros de OP/OE/SiO. Se usó el proceso para preparar la espuma como se ha descrito anteriormente.

**Tabla 6. Formulaciones esponjadas en agua que incorporan pre-segmentos blandos de copolímeros que contienen siloxano.**

Relación de bloques de polímero (OP/OE/SiO) m:n:p	DABCO	BICAT	DEOA	H <sub>2</sub> O
41,5:8,3:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
40,2:7,8:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
37,5:7:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
33,5:5,7:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
29,6:4,4:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
21,6:1,8:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
19:1:0,5	0,114	0,022	0,22	2,72
29,6:4,5:1,1	0,114	0,022	0,22	2,72

- 10 Los resultados de las formulaciones descritas en la Tabla 6 se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7. Resultados de la prueba mecánica de espumas de la Tabla 5**

Relación de bloques de polímero (OP/OE/SiO) m:n:p	% de elongación	Resistencia a la tracción (N)
41,5:8,3:0,5	233	0,46
40,2:7,8:0,5	243	0,31
37,5:7:0,5	237	0,3
33,5:5,7:0,5	260	0,23
29,6:4,4:0,5	320	0,23
21,6:1,8:0,5	497	0,23
19:1:0,5	462	0,22
29,6:4,5:1,1	437	0,29

**Ejemplo 9**

**Ejemplo de uso**

- 15 Dispositivos para su uso en el sistema gastrointestinal no han sido históricamente hechos de materiales específicamente diseñados. Los materiales disponibles para venta usados para la aplicación en el entorno corrosivo del estómago han limitado la bioestabilidad y generalmente pierden su funcionalidad después de un corto tiempo.

- 20 La espuma de la invención puede usarse para la producción de una válvula del tipo descrito en el documento US2007-0198048A de los presentes inventores. La válvula tiene una posición abierta y una posición cerrada. La válvula tendrá un extremo proximal y un extremo distal. El material de la válvula puede abrir desde la dirección proximal cuando la acción de tragar (líquido o sólido) estira un orificio entre el 100 % y 3000 % de circunferencia. El orificio abierto se cierra opcionalmente no elásticamente durante un periodo de tiempo prolongado, imitando así la

respuesta natural del cuerpo. La duración necesaria para el cierre puede ser entre 2 y 15 s. El material puede estirarse a entre el 100 % - 300 % de la dirección distal cuando el gas, líquido o sólidos supera una fuerza predeterminada de entre 25 cm de H<sub>2</sub>O y 60 cm de H<sub>2</sub>O. En algunas realizaciones, el material absorbe menos del 15 % de su propia masa de agua en equilibrio. En algunas realizaciones, el material pierde (lixivia) menos del 3 % de su propia masa en equilibrio en agua o alcohol. En algunas realizaciones, el material pierde menos del 10 % de su resistencia a la tracción cuando se sumerge en un líquido gástrico simulado a pH 1,2 durante 30 días. En algunas realizaciones, el material de válvula pierde menos del 25 % de su % de elongación cuando se sumerge en un líquido gástrico simulado a pH 1,2 durante 30 días.

**Ejemplo 10**

**10 Prueba de funcionamiento de la válvula**

El esfínter esofágico inferior (LES) sano sigue cerrado hasta que un individuo induce la relajación del músculo tragando y así permitiendo que la comida pase en la dirección anterógrada. Adicionalmente, cuando un individuo eructa o vomita generan suficiente presión en el estómago en la dirección retrógrada para vencer la válvula. Una válvula anti-reflujo debe permitir esta funcionalidad cuando se coloca en el cuerpo, así se lleva a cabo una simple prueba funcional para evaluar el rendimiento.

Se ha informado que pacientes después de funduplicatura tienen presiones de fluencia entre 22 - 45 mmHg y que la mayoría de los pacientes con presión de fluencia gástrica superior a 40 mmHg experimentaron problemas de eructos. Véase *Yield pressure, anatomy of the cardia and gastro-oesophageal reflux*. Ismail, J. Bancewicz, J. Barow British Journal of Surgery. Vol: 82, 1995, páginas: 943-947. Así, con el fin de facilitar el eructo pero prevenir el reflujo, es razonable un valor de GYP superior absoluto de 40 mmHg (550 mmH<sub>2</sub>O). También se informó que pacientes con esofagitis visible tienen todos valores de presión de fluencia gástrica inferiores a 15 mmHg, por tanto, hay un buen motivo para dirigirse selectivamente a un valor de presión de fluencia gástrica mínimo que supere 15 mmHg. Véase arriba. El valor de presión de fluencia gástrica mínimo apropiado sería 15 mmHg + 25 % de margen de error, produciendo así un valor de fluencia de válvula eficaz mínimo de 18,75 mmHg o 255 mmH<sub>2</sub>O.

El aparato de prueba consiste en un tubo vertical de 1 m de altura como se muestra en la **Figura 7**, al que está conectado una bomba peristáltica y un accesorio que se diseña para alojar la válvula que va a probarse.

La válvula que va a probarse se coloca en un baño de agua a 37 °C durante 30 minutos para permitir que se equilibre su temperatura. Una vez la temperatura de la válvula se ha equilibrado, entonces se instala en la carcasa de forma que el extremo cerrado distal de la válvula se oriente al interior del aparato de prueba. La bomba cambia entonces a una tasa de 800 ml/min para empezar a llenar el tubo vertical. La columna de agua ascendente ejerce una presión que fuerza a la válvula a cerrarse inicialmente. A medida que aumenta la presión en la columna, la válvula alcanza un punto donde se da la vuelta y permite que el agua pase a través. Entonces se registra este punto, conocido como la presión de fluencia, y la prueba se repite cuatro veces.

**Ejemplo 11**

**35 Fundamento para el envejecimiento acelerado de material**

***Estado clínico que se simula***

El esófago interior de un paciente normal puede exponerse al contenido ácido del estómago periódicamente sin ningún efecto secundario adverso. Sin embargo, pacientes con la enfermedad de reflujo gastroesofágico experimentan daño a la mucosa del esófago inferior debido a la elevada exposición al contenido gástrico. La exposición del esófago inferior al contenido gástrico ácido se mide rutinariamente en la clínica usando equipo de medición de pH especializado. Un procedimiento típico implica medir el pH durante un periodo de 24 horas. Los niveles de exposición a ácido en pacientes con enfermedad patológica de reflujo se resumen en la Tabla 8 de seis referencias clínicas. Véase DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Patterns of Gastroesophageal Reflux in Health and Disease Ann. Surg. Oct 1976 459-469; Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, et al. Ambulatory Esophageal pH Monitoring Using a Wireless System Am. J. Gastro 2003; 98:4; Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, et al. Results of endoscopic gastroplasty for gastroesophageal reflux disease: a one year prospective follow-up Gut 2003; 52:34-9; Park PO, Kjellin T, Appeyard MN, et al. Results of endoscopic gastroplasty suturing for treatment of GERD: a multicentre trial Gastrointest endosc 2001; 53:AB115; Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, et al. Transoral flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial Gastrointest endosc 2001; 53 416-22; y Arts J, Slootmaekers S Sifrim D, et al. Endoluminal gastroplication (Endocinch) in GERD patient's refractory to PPI therapy Gastroenterology 2002; 122:A47.

**Tabla 8. Resumen de exposición a ácido en pacientes con enfermedad de reflujo**

Investigador	Número de pacientes	Detalles	% 24 h <pH 4
DeMeester	54	Pacientes con reflujo combinados	13,5
Pandolfino	41	Gerd	6,5
Mahmood	21	Gerd	11,11
Park	142	Gerd	8,5
Filipi	64	Gerd	9,6
Arts	20	Gerd	17
<b>Promedio</b>			<b>11,035</b>

**Parámetros clínicos clave**

5 Considerando que el esófago inferior se expone al tiempo de exposición a ácido pH durante un promedio del 11 % del periodo de medición, puede concebirse fácilmente una metodología de envejecimiento acelerada. La exposición constante de un material de prueba al contenido gástrico (o líquido gástrico simulado de USP - Referencia Farmacopea de USP) representaría un aumento de casi 10 veces en la tasa de envejecimiento.

Así, el tiempo requerido para simular un año de exposición del esófago inferior al contenido gástrico se describe por la ecuación 1

10 
$$\left(\frac{11,035}{100}\right) \times 365 \text{ días} = 40,28 \text{ días} \quad \text{Ecuación 1}$$

**Fundamento clínico**

La inmersión de especímenes de prueba en líquido gástrico simulado de USP durante 40,27 días a 37 °C se aproximará a la exposición de un año del esófago inferior a contenidos gástricos ácidos en un escenario de pacientes con GERD.

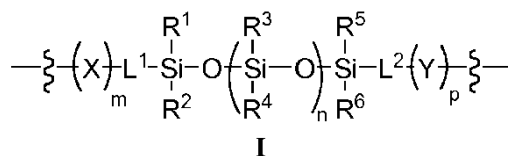
Exposición simulada	Tiempo real
1 año	40,28 días
2 años	80,56 días
3 años	120,84 días

15 Los resultados de estabilidad acelerada de una válvula preparada a partir de una espuma viscoelástica de la presente invención se representan en las **Figuras 8A y 8b**.

20 Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que los ejemplos básicos de los presentes inventores pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención va a definirse por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las realizaciones específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

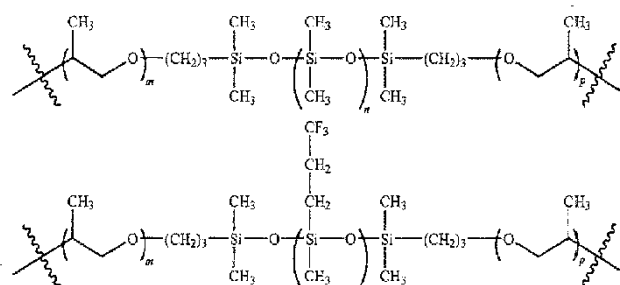
1. Una espuma bioestable viscoelástica que comprende un copolímero de tribloque de residuo de fórmula I:



en la que:

- 5 cada  $\xi$  representa un punto de unión a un enlace uretano o urea;
- cada uno de X e Y es independientemente un éter, un éster, un carbonato, o un fluorohidrocarburo, o mezcla de los mismos;
- cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está seleccionado independientemente de uno o más de R, OR, -CO<sub>2</sub>R, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;
- 10 cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o grupo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 15 cada uno de m, n y p es independientemente 2 a 100; y
- cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de hidrocarburo C<sub>1-20</sub> bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente e independientemente sustituidas con -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalqueno bivalente, arileno, heterociclona, o heteroarileno, a condición de que ni L<sup>1</sup> ni L<sup>2</sup> comprendan un resto urea o uretano,
- 20 en la que la espuma bioestable viscoelástica:
- tiene una densidad de 0,1 a 1,5 g/cm<sup>3</sup>;
  - absorbe menos del 30 % en peso de agua en equilibrio;
  - 25 tiene una capacidad de elongación del 200 % al 1200 %; y
  - tiene una resistencia a la tracción de 0,1 a 1,0 MPa.

2. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1, en la que el residuo de copolímero de tribloque está seleccionado de:



- 30 3. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1, en la que se aplica al menos uno de (a), (b), (c) o (d):
- (a) dicha espuma es estable a líquido gástrico durante al menos 3 meses, durante al menos 4 meses, durante al menos 5 meses, durante al menos 6 meses, durante al menos 7 meses, durante al menos 8 meses, durante al menos 9 meses, durante al menos 10 meses, durante al menos 11 meses, o durante al menos un año,
  - 35 (b) dicha espuma tiene una densidad de 0,3 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>,

(c) dicha espuma tiene una densidad de 0,8 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, o

(d) dicha espuma tiene una densidad de 0,5 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>.

4. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 y 3, en la que X está seleccionado de óxido de etileno, óxido de difluorometiletileno, óxido de trifluorometiletileno, óxido de propileno, óxido de difluorometilpropileno, óxido de trifluorometilpropileno, óxido de butileno, tetrametilen éter glicol, tetrahidrofurano, oximetileno, éter cetona, éter éter cetona, dimetilsiloxano, dietilsiloxano, metilfenilsiloxano, difenilsiloxano, metil-di-fluoroetilsiloxano, metil-tri-fluoroetilsiloxano, fenil-di-fluoroetilsiloxano, fenil-tri-fluoroetilsiloxano, tereftalato de etileno, ionómero de tereftalato de etileno, naftalato de etileno, naftalato de metileno, tereftalato de butileno, naftalato de butileno, o policarbonato.
5. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 4, en la que Y está seleccionado de óxido de etileno, óxido de difluorometiletileno, óxido de trifluorometiletileno, óxido de propileno, óxido de difluorometilpropileno, óxido de trifluorometilpropileno, óxido de butileno, tetrametilen éter glicol, tetrahidrofurano, oximetileno, éter cetona, éter éter cetona, dimetilsiloxano, dietilsiloxano, metilfenilsiloxano, difenilsiloxano, metil-di-fluoroetilsiloxano, metil-tri-fluoroetilsiloxano, fenil-di-fluoroetilsiloxano, fenil-tri-fluoroetilsiloxano, tereftalato de etileno, ionómero de tereftalato de etileno, naftalato de etileno, naftalato de metileno, tereftalato de butileno, naftalato de butileno, o policarbonato.
6. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 5, en la que X e Y son iguales y están seleccionados de óxido de etileno, óxido de difluorometiletileno, óxido de trifluorometiletileno, óxido de propileno, óxido de difluorometilpropileno, óxido de trifluorometilpropileno, óxido de butileno, tetrametilen éter glicol, tetrahidrofurano, oximetileno, éter cetona, éter éter cetona, dimetilsiloxano, dietilsiloxano, metilfenilsiloxano, difenilsiloxano, metil-di-fluoroetilsiloxano, metil-tri-fluoroetilsiloxano, fenil-di-fluoroetilsiloxano, fenil-tri-fluoroetilsiloxano, tereftalato de etileno, ionómero de tereftalato de etileno, naftalato de etileno, naftalato de metileno, tereftalato de butileno, naftalato de butileno, o policarbonato.
7. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que X e Y son los mismos.
8. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que X e Y son ambos un éter.
9. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que X e Y son ambos óxido de propileno.
10. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en la que
- (a) m y p son cada uno independientemente entre 2 y 50 y n es entre 2 y 20,
- (b) m y p son cada uno independientemente entre 2 y 30 y n es entre 2 y 20, o
- (c) cada uno de m, n y p son 8-16.
11. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en la que
- (a) uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido,
- (b) cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo o ciclobutilo,
- (c) cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente metilo, etilo, propilo, butilo o fenilo mono-, di-, tri- o perfluorado, o
- (d) cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, trifluoroetilo o trifluoropropilo.
12. La espuma bioestable viscoelástica según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que se aplica al menos uno de (a), (b), (c), (d), (e) o (f):
- (a) cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileo C<sub>1-20</sub> bivalente,
- (b) cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de alquileo C<sub>1-10</sub> bivalente,
- (c) cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente una cadena de metileno, etileno, propileno o butileno bivalente,
- (d) cada uno de L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> es independientemente -OCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

(e) cada uno de  $L^1$  y  $L^2$  es independientemente una cadena de alquileo  $C_{1-6}$  bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida con un arileno bivalente, o

5 (f) cada uno de  $L^1$  y  $L^2$  es independientemente -OCH<sub>2</sub>-fenileno-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>--fenileno-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenileno-CH<sub>2</sub>- o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenileno-.