

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 551**

51 Int. Cl.:

C08G 77/42	(2006.01)
C08G 77/458	(2006.01)
C08G 18/61	(2006.01)
C08G 18/69	(2006.01)
A61L 27/18	(2006.01)
A61L 29/06	(2006.01)
A61F 2/24	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/IE2010/000073**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073967**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10801702 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2513200**

54 Título: **Un biomaterial**

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287909 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2018

73 Titular/es:

**COLOPLAST A/S (100.0%)
Holtedam 1
3050 Humlebaek , DK**

72 Inventor/es:

BEHAN, NIALL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 671 551 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

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 61/287.909, presentada el 18 de diciembre de 2009, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en el presente documento.

10 Campo de la invención

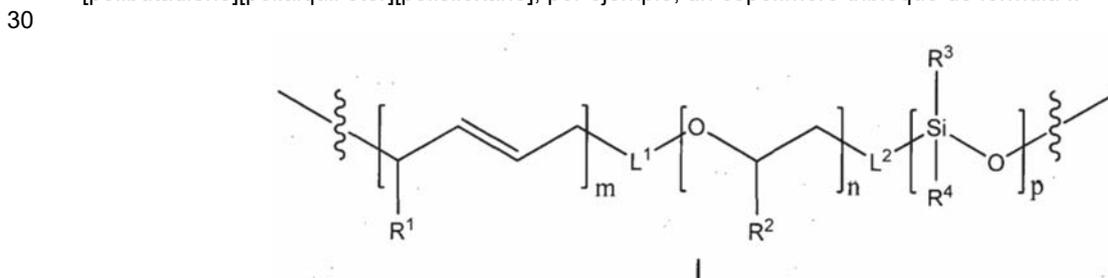
La invención se refiere a materiales biomédicos y, en particular, a materiales que son mecánica y químicamente estables en el entorno hostil del sistema digestivo.

15 Antecedentes de la invención

Se ha descubierto que además del bajo pH y de las enzimas digestivas del estómago, las enzimas digestivas, que se originan en el páncreas son particularmente eficaces en la degradación de diversos constituyentes de los alimentos. Se usan muchos dispositivos médicos en esta parte de la anatomía para el control del reflujo, catéteres de drenaje biliar, stents biliares y dispositivos de obesidad. Los biomateriales que se usan actualmente para estas aplicaciones incluyen siloxanos, poliéter poliuretanos y policarbonato poliuretanos. Estos materiales adolecen de una diversidad de mecanismos de degradación que se pueden atribuir a las enzimas del estómago o intestino o a los extremos de pH elevado o bajo que existen en el intestino y estómago, respectivamente.

25 Sumario de la invención

De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, se proporciona un copolímero tribloque de fórmula [polibutadieno][polialquil éter][polisiloxano], por ejemplo, un copolímero tribloque de fórmula I:



en el que los copolímeros se inter-dispersan químicamente (se unen) entre enlaces de uretano y/o urea y en el que cada uno de m, n, p, L¹, L², R¹, R², R³, y R⁴ son como se define y se describe en el presente documento.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un biomaterial que comprende un copolímero proporcionado como se define y describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un dispositivo médico que comprende un copolímero proporcionado como se define y describe en el presente documento.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un poliuretano/urea que comprende un copolímero proporcionado como se define y describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma viscoelástica bioestable que comprende un copolímero proporcionado como se define y describe en el presente documento.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un segmento blando pre-conformado para una espuma de poliuretano/urea en la que el segmento blando es de fórmula I como se define y describe en el presente documento.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de rendimiento de válvula con el tiempo en un fluido gástrico simulado, en el que el criterio de rendimiento es la presión de apertura de la válvula.

La Figura 2 es un gráfico de captación de masa con el tiempo para biomateriales de la invención.

55 La Figura 3 es una comparación de la estabilidad química de un polímero de uretano tribloque BAS de la invención.

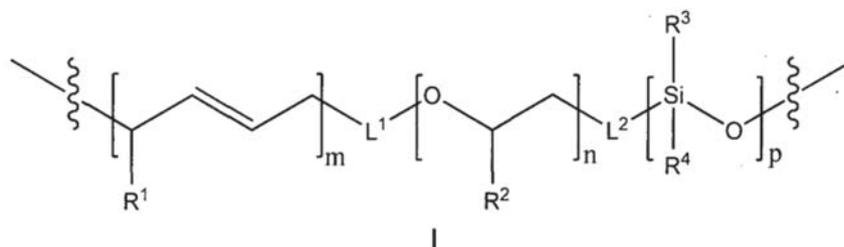
Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción General:

5 En la presente memoria se describen copolímeros tribloque de uretano/urea y espumas asociadas preparadas a partir de bloques alternativos de butadieno, siloxano y polímeros de alquiléter, que son química y mecánicamente estables en el entorno del sistema digestivo. Los copolímeros de bloques pueden comprender siloxano, éter alquílico y polímeros de alquileo, en los bien los tres o dos de los bloques están unidos mediante grupos funcionales de uretano/urea.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un copolímero multibloque que es biomimético e hidrolíticamente estable en el entorno gástrico. Dichos copolímeros multibloque son copolímeros tribloque de fórmula [polibutadieno][polialquil éter][polisiloxano]. En ciertas realizaciones, se proporcionan copolímeros multibloque de fórmula I:

15



en la que:

20 cada \sim representa un punto de unión a un enlace de uretano o urea;
 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente entre uno o más halógeno, R, OR, $-CO_2R$, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;
 cada R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático C_{1-20} opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un grupo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o de 5-6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
 25 cada m n y p es independientemente de 2 a 100; y
 cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente sustituidas por O -, -S-, $-N(R)C(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, o un cicloalquileo bivalente, arileno, heterociclono o heteroarileno.

35 En ciertas realizaciones, un copolímero proporcionado comprende bloques alternativos de butadieno (B), alquiléter (A) y siloxano (S) que están unidos de manera conjunta con enlaces de uretano/urea.

En ciertas realizaciones, se usa un copolímero proporcionado para un dispositivo médico a usar en el sistema digestivo y otras regiones anatómicas que tienen concentraciones elevadas de enzimas y otras especies de degradación.

40 En ciertas realizaciones, un copolímero proporcionado tiene una baja captación de agua, lo cual contribuye a una estabilidad química mejorada.

45 En ciertas realizaciones, los copolímeros proporcionados son biocompatibles. En ciertas realizaciones, el copolímero proporcionado tiene un estiramiento elevado, flexibilidad, estabilidad química y mecánica en entornos hostiles.

En ciertas realizaciones, el copolímero muestra un rendimiento mejorado en términos de captación de agua como se muestra en la Figura 2 y bioduración/estabilidad química como se muestra en la Figura 1 y en la Figura 3.

50

2. Definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos de manera general anteriormente y que están adicionalmente ilustrados por las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Adicionalmente, los principios generales de la

55

química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan por referencia.

5 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente, o como se ilustra por las clases, subclases y especies concretas de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", esté precedido o no por el término "opcionalmente", 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 puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están alterados de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección, y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es aquel que no está 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.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, indica un resto de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificada, o cíclica (incluyendo condensada, de puente y policíclica espiro-condensada) y puede estar completamente saturada o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados, y grupos híbridos de los mismos tales como grupos (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Son grupos alquilo inferior, a modo de ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

La expresión "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ 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 del 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-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cadena de hidrocarburo C₁₋₈ [o C₁₋₆] bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada", hace referencia a cadenas de alquilenilo, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenilo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en la que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenilo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

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

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con la expresión "anillo de arilo".

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se sustituyen uno o más hidrógenos del resto designado 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 por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están alterados de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo lineal o ramificado } \text{C}_{1-4})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo lineal o ramificado } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, en la que cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, hidrocarburo alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o un anillo mono- o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados de R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, o $-\text{SSR}^\circ$ en la que cada R° está no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\circ_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $=\text{NR}^\circ$, $=\text{NOR}^\circ$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{S}-$, en las que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles próximos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{CR}^\circ_2)_{2-3}\text{O}-$, en las que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\circ$, $-\text{NR}^\circ_2$, o $-\text{NO}_2$, en los que cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

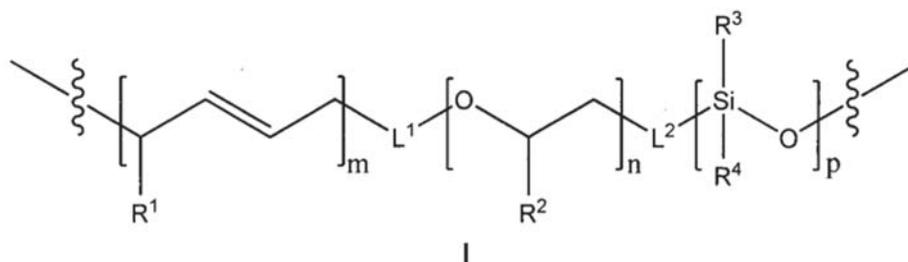
Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; en los que cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, hidrocarburo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-\text{OPh}$ no sustituido, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto con su(s) átomo(s) participante(s) forman un anillo mono- o bicíclico de arilo parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros no sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R^1 son independientemente halógeno, $-R^*$, $-(\text{halo}R^*)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^*$, $-\text{O}(\text{halo}R^*)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^*$, $-\text{NR}^{*2}$, o $-\text{NO}_2$, en los que cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente hidrocarburo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

3. Descripción de las realizaciones ejemplares:

A. Copolímeros de Multibloque

Como se ha descrito de forma general anteriormente, una realización de la invención proporciona un copolímero tribloque de fórmula [polibutadieno][polialquil éter][polisiloxano]. En ciertas realizaciones, un copolímero tribloque proporcionado de fórmula I:



en el que los copolímeros están químicamente interdispersados (unidos) entre enlaces de uretano y/o urea (es decir, el enlace designado con L^1 y L^2) y en el que cada uno de m , n , p , L^1 , L^2 , R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se define y se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones, cada m y p es independientemente entre 2 y 50 y n es entre 2 y 20. En algunas realizaciones, cada m y p es independientemente entre 2 y 30 y n es entre 2 y 20. En ciertas realizaciones, cada uno de m , n y p son independientemente de 8 a 16.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente entre uno o más halógeno, R , OR , $-\text{CO}_2\text{R}$, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero. En algunas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es $-\text{CO}_2\text{R}$. En algunas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es $-\text{CO}_2\text{R}$ en la que cada R es independientemente un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es $-\text{CO}_2\text{R}$ en la que cada R es independientemente un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen ácido metanoico o etanoico así como también ácido metacrílico y otros ácidos acrílicos.

En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente R . En algunas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un grupo alifático C_{1-6} sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un alquilo C_{1-6} sustituido. En otras realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un grupo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o de 5-6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, ciclobutilo, fenilo, piridilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo y ciclohexilo. En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es metilo, etilo, propilo o un homólogo superior. En ciertas realizaciones, R^2 es metilo, etilo, propilo o un homólogo superior debido a la naturaleza hidrófoba conferida sobre la cadena polimérica. De forma particularmente preferida, R^2 es metilo.

En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente $-\text{OR}$. En algunas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es $-\text{OR}$ en la que R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es $-\text{OR}$ en la que R es alquilo C_{1-6} . En otras realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es $-\text{OR}$ en la que R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un grupo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o de 5-6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , los grupos R^5 y R^6 incluyen $-\text{Ometilo}$, $-\text{Oetilo}$, $-\text{Opropilo}$, $-\text{Oisopropilo}$, $-\text{Ociclopropilo}$, $-\text{Obutilo}$, $-\text{Oisobutilo}$, $-\text{Ociclobutilo}$, $-\text{Ofenilo}$, $-\text{Opiridilo}$, $-\text{Omorfolinilo}$, $-\text{Opirrolidinilo}$, $-\text{Oimidazolilo}$ y $-\text{Ociclohexilo}$.

5 En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente R en el que cada R es un grupo alifático C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, cada R es C_{1-6} alifático sustituido con uno, dos o tres halógenos. En otras realizaciones, cada R es un grupo alifático C_{1-6} perfluorado. Los ejemplos de hidrocarburos fluorados representados por R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 incluyen metilo mono-, di-, tri o perfluorado, etilo, propilo, butilo, o fenilo. En algunas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es trifluorometilo, trifluoroetilo o trifluoropropilo.

10 En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente un poliéter. Los ejemplos de poliéteres representados por R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 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(éter de tetrametilen glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(étereter cetona) y copolímeros de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es independientemente un poliéster. Los ejemplos de poliéteres representados por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 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) (PBT), policarbonato.

20 En ciertas realizaciones, uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es independientemente un fluoropolímero. Ejemplos de fluoropolímeros representados por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 incluyen poli(tetrafluoroetileno), poli(metil di-fluoroetil siloxano), poli(metil tri-fluoroetil siloxano), poli(fenil di-fluoroetil siloxano).

25 En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, ácidos carboxílicos tales como ácido metanoico o etanoico así como también ácido metacrílico y otros ácidos acrílicos. Los hidrocarburos de alquilo o arilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo y éteres de los mismos. Hidrocarburos fluorados tales como metilo mono-, di-, tri o perfluorado, etilo, propilo, butilo, fenilo. Poliéter tal como 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(éter de tetrametilen glicol), poli(tetrahidrofurano), poli(oximetileno), poli(éter cetona), poli(étereter 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) (PBT), policarbonato y fluoropolímero tal como poli(tetrafluoroetileno), poli(metil di-fluoroetil siloxano), poli(metil tri-fluoroetil siloxano), poli(fenil di-fluoroetil siloxano).

35 En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es cloro o flúor. En algunas realizaciones, R^1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es metilo.

40 En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^2 es metilo, etilo, propilo o un homólogo superior debido a la naturaleza hidrófoba conferida sobre la cadena polimérica. De forma particularmente preferida, R^2 es metilo.

45 En algunas realizaciones, R^3 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^3 es metilo. En ciertas realizaciones, R^3 es $-CH_2CH_2F$. En algunas realizaciones, R^3 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^3 es flúor. En algunas realizaciones, R^3 es fenilo.

50 En algunas realizaciones, R^4 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^4 es metilo. En ciertas realizaciones, R^4 es $-CH_2CH_2F$. En algunas realizaciones, R^4 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es flúor. En algunas realizaciones, R^4 es fenilo.

55 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente sustituidas por O -, -S-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileo bivalente, arileno, heterociclono o heteroarileno. En algunas realizaciones, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-20} bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-10} bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-6} bivalente. En ciertas realizaciones, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-4} bivalente. A modo de ejemplo, dichos grupos L^1 y L^2 incluyen metileno, etileno, propileno, butileno o alcanos bivalentes superiores.

65 En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-20} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -O -. En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-10} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -O -. En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-6} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -O -. En algunas realizaciones, cada L^1 y

L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-4} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -O-. A modo de ejemplo, dichos grupos L^1 y L^2 incluyen -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂- o éteres de alquileo bivalentes superiores.

5 En algunas realizaciones, cada uno de L^1 and L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-20} bivalente en la que al menos una unidad de metileno está sustituida por -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L^1 and L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-10} bivalente en la que al menos una unidad de metileno está sustituida por -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L^1 and L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-6} bivalente en la que al menos una unidad de metileno está sustituida por -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por un arileno bivalente. En algunas realizaciones, cada uno de L^1 and L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-4} bivalente en la que al menos una unidad de metileno está sustituida por -O- y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por un arileno bivalente. A modo de ejemplo, dichos grupos L^1 y L^2 incluyen -OCH₂-fenileno-, -OCH₂CH₂-fenileno-, -OCH₂CH₂-fenileno-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-fenileno- y similares.

En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-20} bivalente en la que tres unidades de metileno de la cadena están sustituidas por -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, o -OC(O)N(R)-. En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-10} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -O-. En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-6} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, o -OC(O)N(R)-. En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de alquileo C_{1-4} bivalente en la que una unidad de metileno de la cadena está sustituida por -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, o -OC(O)N(R)-. A modo de ejemplo, dichos grupos L^1 y L^2 incluyen -N(H)C(O)N(H)-, -N(H)C(O)O-, y -OC(O)N(H)-.

En algunas realizaciones, L^1 es un uretano. En algunas realizaciones, L^2 es -CH₂CH₂-.

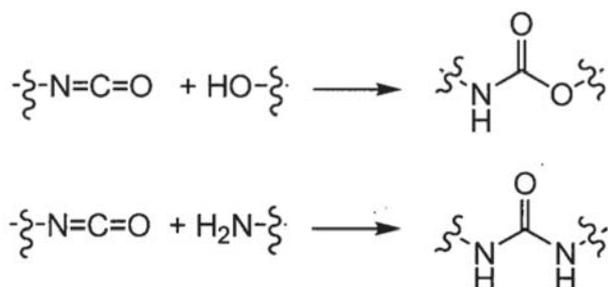
En algunas realizaciones, R^1 y R^2 es metilo. En algunas realizaciones, uno o ambos de R^3 y R^4 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno. En algunas realizaciones, uno o ambos R^3 y R^4 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} . En algunas realizaciones, R^3 es hidrocarburo C_{1-20} . En algunas realizaciones, R^4 es hidrocarburo C_{1-20} . En algunas realizaciones, R^3 y R^4 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} . En algunas realizaciones, L^1 y L^2 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por -NHC(O)O o -NHC(O)NH-. En algunas realizaciones, L^1 es -NHC(O)O- o -NHC(O)NH-. En algunas realizaciones, L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} .

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos de R^3 y R^4 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno, y L^1 y L^2 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por -NHC(O)O- o -NHC(O)NH-.

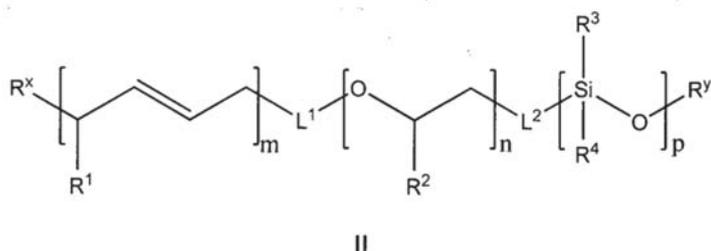
En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos de R^3 y R^4 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno, L^1 es -NHC(O)O- o -NHC(O)NH-, y L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} .

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos R^3 y R^4 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} , L^1 es -NHC(O)O- o -NHC(O)NH-, y L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} .

El experto habitual en la materia comprenderá que un poliuretano es el resultado de la reacción de un grupo isocianato y un hidroxilo. De manera similar, una poliurea es el resultado de la reacción de un isocianato y una amina. Cada una de estas reacciones se muestra a continuación.



5 De este modo, resulta evidente que los compuestos proporcionados de fórmula I pueden funcionalizarse con grupos terminales apropiados para la formación de enlaces de uretano y/o urea. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



10 en la que:

15 cada uno de R^x y R^y es independientemente -OH, -NH₂, un hidroxilo protegido o una amina protegida;
 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente entre uno o más halógeno, R, OR, -CO₂R, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;
 cada R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un grupo de heteroarilo bicclico de 8-10 miembros o de 5-6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
 cada uno de m, n y p es independientemente de 2 a 100; y
 cada L¹ y L² es independientemente una cadena de hidrocarburo C₁₋₂₀ bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente sustituidas por O -, -S-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -N(R)SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, o un cicloalquileo bivalente, arileno, heterociclono o heteroarileno.

20 En algunas realizaciones, cada uno de m, n, p, L¹, L², R¹, R², R³, y R⁴ son como se define y se describe en el presente documento.

30 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R^x y R^y es independientemente -OH, -NH₂, un hidroxilo protegido o una amina protegida. En algunas realizaciones, ambos R^x y R^y son -OH. En otras realizaciones, ambos R^x y R^y son -NH₂. En algunas realizaciones uno de R^x y R^y es -OH y el otro es -NH₂.

35 En algunas realizaciones, cada uno de R^x y R^y es independientemente un hidroxilo protegido o una amina protegida. Dichos grupos de hidroxilo protegida o amina protegida se conocen bien por parte del experto en la materia y pueden incluir los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999, cuyo contenido íntegro se incorpora al presente documento por referencia.
 40 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, carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), 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'- and 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 cinnamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, alquilditio carbamato, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz),
 45 carbamato de p-nitobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-

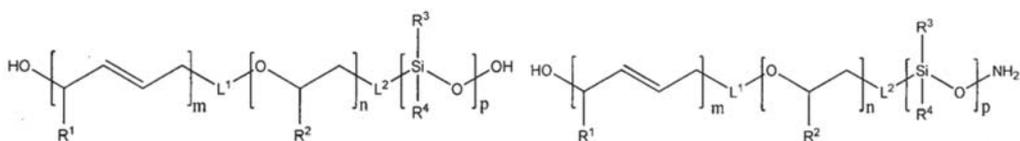
diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), 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-benzoisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), 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, carbamato 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-nitrocinnamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida, o-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-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 de 5 sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona de 5 sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1 sustituida, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-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-fluorenilmetilnamina, N-ferrocenilmetilamino (Fcm), N'-óxido de N-2-picolilamino, N-1,1-dimetiltioetilenamino, N-bencilidenamino, N-p-metoxibencilidenamino, N-difenilmetilnamino, N-[(2-piridil)mesitil]metilnamino, N-(N',N'-dimetilaminometil)amina, N,N'-isopropilidendiamina, N-p-nitrobenzilidenamino, N-salicilideneamino, N-5-clorosalicilidenamino, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilnamino, N-ciclohexilidenamino, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado de ácido N-difenilborónico, N-[fenil(pentacarbonilcromo- o tungsteno)carbonil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-nic, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinasulfenamida (Npys), p-toluensulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Los grupos protectores de hidroxilo a modo de ejemplo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltioetilo (MTM), t-butiltioetilo, (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), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxi piperidin-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'-dinitrobencilhidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, 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-benzoditolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzoisotiazolilo, 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 (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-

5 clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetato), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquilo y metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquilo y etilo, carbonato de alquilo y 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de etilo y 2-(fenilsulfonilo) (Psec),
 10 carbonato de etilo y 2-(trifenilfosfonio) (Peoc), carbonato de alquilo e isobutilo, carbonato alquilo y vinilo y carbonato alquilo y alilo, carbonato de alquilo y p-nitrofenilo, carbonato de alquilo y bencilo, carbonato de alquilo y p-metoxibencilo, carbonato de alquilo y 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquilo y o-nitrobencilo, carbonato de alquilo y p-nitrobencilo, carbonato de alquilo y S-bencilo, 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,
 15 grupos protectores incluyen metilenacetato, etilidenacetato, 1-t-butiletiliden acetato, 1-feniletiliden acetato, (4-metoxifenil)etiliden acetato, 2,2,2-tricloroetiliden acetato, acetona, ciclopentiliden acetato, ciclohexiliden acetato, cicloheptiliden acetato, benciliden acetato, p-metoxibenciliden acetato, 2,4-dimetoxibenciliden acetato, 3,4-dimetoxibenciliden acetato, 2-nitrobenciliden acetato, metoximetiliden acetato, etoximetiliden acetato, orto éster de dimetoximetileno, orto éster de 1-metoxietilideno, orto éster de 1-etoxietilideno, orto éster de 1,2-dimetoxietilideno, orto éster de α-metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α-(N,N'-dimetilamino)bencilideno, orto éster de 2-oxaciclopentilideno, 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.

25 El experto habitual en la materia, apreciará que la elección de los grupos protectores de hidroxilo y amina puede ser tal que estos grupos se retiren al mismo tiempo (por ejemplo, cuando ambos grupos protectores sean inestables frente a ácido o inestables frente a base). Como alternativa, dichos grupos se pueden retirar en una etapa (por ejemplo, cuando se retire un grupo protector en primer lugar mediante un conjunto de condiciones de retirada y se retire el otro grupo protector en segundo lugar mediante un conjunto diferente de condiciones de retirada). Dichos
 30 métodos se comprenden fácilmente por parte del experto en la materia.

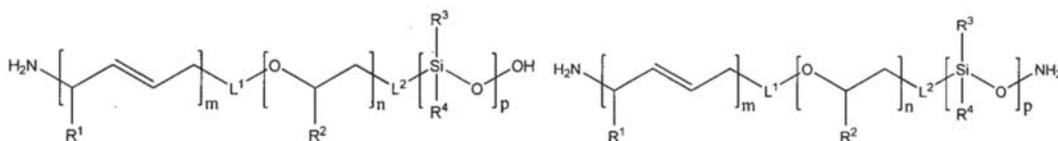
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, y II-d:



II-a

II-b

35

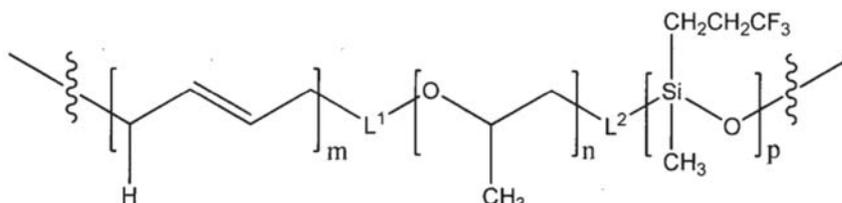


II-c

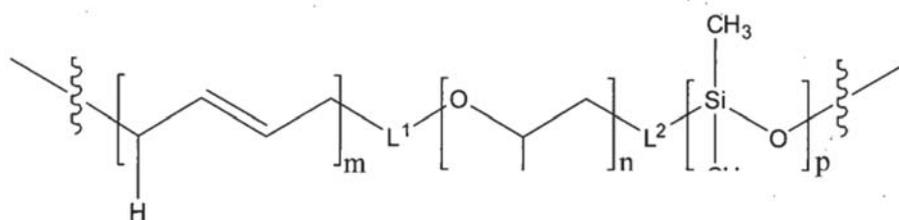
II-d

en la que cada uno de m, n, p, L¹, L², R¹, R², R³, y R⁴ son como se define y se describe en el presente documento.

40 Los copolímeros tribloque a modo de ejemplo de la presente invención incluyen:



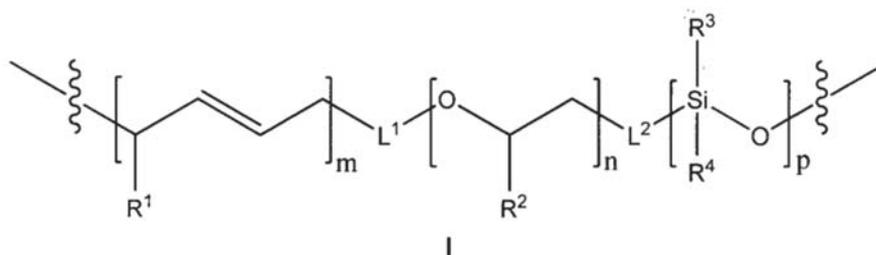
45 y



en la que cada uno de L^1 , L^2 , m , n y p es como se ha definido y descrito en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma polimérica, que comprende:

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



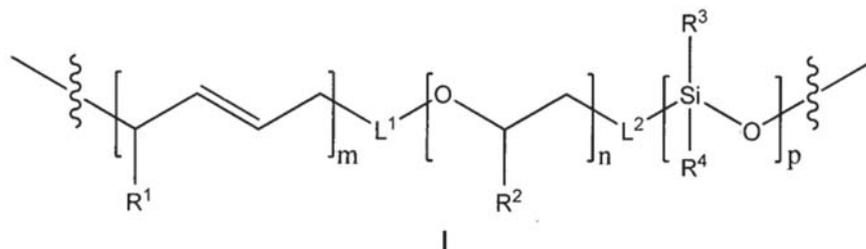
10 en la que cada uno de m , n , p , L^1 , L^2 , R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se define y se describe en el presente documento; y

(b) en el que los copolímeros están químicamente interdispersados (unidos) entre enlaces de uretano y/o urea (es decir, el enlace designado con ζ).

15 La invención además proporciona un segmento blando pre-conformado de fórmula I como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma de poliuretano/urea que comprende un copolímero tribloque de segmento blando de fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una espuma bioestable viscoelástica, que comprende:

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



25 en la que cada uno de m , n , p , L^1 , L^2 , R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se define y se describe en el presente documento; y

(b) en el que los copolímeros están químicamente interdispersados (unidos) entre enlaces de uretano y/o urea (es decir, el enlace designado con ζ).

30 Sorprendentemente, se ha descubierto que los poliuretanos y/o poliureas que comprenden un copolímero tribloque de la presente invención son estables frente al fluido gástrico. Dichos poliuretanos y poliureas preparadas usando los copolímeros tribloque de la presente invención son viscoelásticos y estables frente al fluido gástrico. En algunas realizaciones, el material viscoelástico proporcionado es una espuma.

35 En ciertas realizaciones, la espuma bioestable proporcionada es estable frente al fluido gástrico. En algunas realizaciones, la espuma bioestable proporcionada es estable frente al fluido gástrico durante al menos un año. En algunas realizaciones, la espuma bioestable proporcionada es estable frente al fluido gástrico durante al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, o durante al menos un año. Los métodos para determinar la

40

estabilidad de la espuma bioestable se conocen en la materia, y emplean un fluido gástrico, e incluyen los descritos con detalle en los Ejemplos, véase *posteriormente*.

5 En algunas realizaciones, la espuma viscoelástica proporcionada, que comprende un copolímero tribloque de la presente invención, se caracteriza por que la espuma capta menos de aproximadamente un 30 % en peso de agua en el equilibrio. En ciertas realizaciones, la espuma viscoelástica proporcionada capta menos de aproximadamente un 5 %, inferior a aproximadamente un 10 %, inferior a aproximadamente un 15 %, inferior a aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 25 % o menos de aproximadamente un 30 % en peso de agua en el equilibrio. El experto en la materia apreciará que dicha estabilidad química (es decir, en el fluido gástrico y por tanto a pH muy bajo) y la naturaleza hidrófoba (es decir, la captación de agua de menos de un 30 % en peso) son características que difieren drásticamente de los polímeros de siloxano 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 captación de agua de un 50-120 %.

15 Tal como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona una espuma viscoelástica que comprende un copolímero tribloque de la presente invención. Sorprendentemente, se ha descubierto que la espuma proporcionada tiene una elevada capacidad de estiramiento y capacidad de recuperación muy lenta después del estiramiento. De hecho, se ha descubierto que una espuma viscoelástica proporcionada tiene una capacidad de estiramiento de aproximadamente un 200-1200 %. En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una capacidad de estiramiento de aproximadamente un 500 %.

20 En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una resistencia a la tracción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 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.

25 En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene un Módulo de Young de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 MPa. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene un Módulo de Young de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 MPa.

30 Un experto habitual en la materia apreciará que, dependiendo de las características físicas necesarias para un uso particular de una espuma proporcionada, se puede preparar una espuma de diversas densidades. Por ejemplo, una válvula que presenta una pared más fina requeriría una espuma que tenga una densidad mayor que una válvula similar que presente una pared más gruesa, con el fin de obtener un resultado en el que cada válvula tenga unas características físicas similares (por ejemplo, resistencia a la tracción y similares). De este modo, en ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,1 a 1,5 g/cm³. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,3 a 1,2 g/cm³. En ciertas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,8 a 0,9 g/cm³. En algunas realizaciones, una espuma viscoelástica proporcionada tiene una densidad de 0,5 a 0,6 g/cm³.

40 Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de copolímero tribloque, terminado en hidroxilo basado en polibutadieno, polialquileter y poli(trifluorometil siloxano)

45 Etapa 1 - síntesis de un pre-segmento-blando de copolímero tribloque basado en fluorosilanos:

Este es un proceso de 2 etapas. En la primera etapa se convierte un poli(trifluoropropil metil siloxano) terminado en silanol en su derivado de dihidruro. En la siguiente etapa, este derivado de dihidruro se hace reaccionar con el poli(propilen glicol) terminado en alilo.

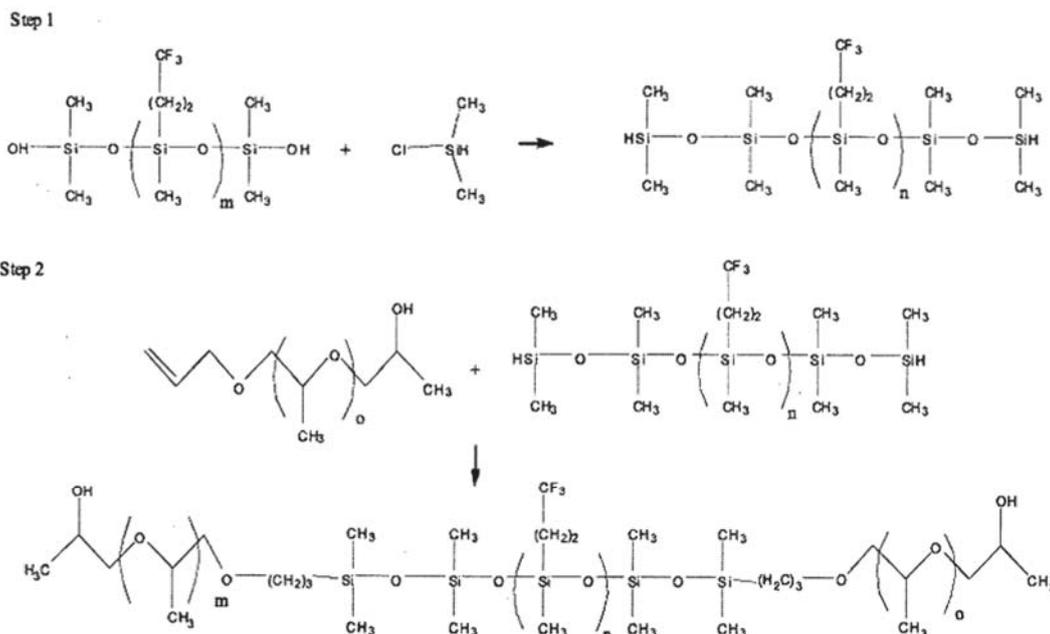
50 El procedimiento sintético es el siguiente:
Etapa 1:

55 A un matraz separable de fondo redondo de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, se añadieron 40 g de poli(trifluoropropil metilsiloxano) terminado en Silanol (FMS-9922 de Gelest Inc.) y se mezcló con 50 ml de tolueno y se ajustó con un lavado abundante y continuo de nitrógeno. A la mezcla de reacción, se añadieron lentamente 7,57 g de dimetil clorosilano (DMCS, de Sigma Aldrich) durante aproximadamente 20 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla constante en 30 °C. Con cada adición de dimetil clorosilano, la mezcla de volvió turbia pero recuperó la transparencia en un corto período de tiempo. Una vez que la adición de dimetil clorosilano fue completa, se calentó la mezcla a 90 °C durante 3 horas. A continuación, se lavó la reacción con un exceso de agua, varias veces, para reducir la acidez de la mezcla. Se secó la mezcla resultante sobre gel de sílice, se filtró y se sometió a vacío para retirar el disolvente y las trazas de agua a 65 °C durante la noche. Posteriormente, se obtuvo un fluido transparente con una banda Si-H muy intensa en espectroscopia de infrarrojos (IR) a 2130 cm⁻¹, lo que confirma la reacción. El análisis por GPC mostró que el peso molecular era de 1200 g/mol.

65

Etapa 2:

5 A 90 ml de tolueno de calidad de reactivo en un matraz separable de fondo redondo de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, se añadieron 46,67 g de poli(propilen glicol) terminado en alilo (PM = 700 g/mol, Jiangsu GPRO Group. Co.) y posteriormente se colocó a reflujo. Posteriormente se disolvieron 40 g de FMS-9922 terminado en hidruro en 50 ml de tolueno de calidad de reactivo y se elevó la temperatura hasta aproximadamente 90 °C. A la mezcla de reacción, se añadieron a continuación 2 gotas de una solución de ácido hexacloroplatínico (IV) (0,01 M H₂PtCl₆ de Sigma) en isopropanol (de Merck). Tras haber añadido esta solución de catalizador, la mezcla se colocó a reflujo durante 1 hora y se destiló el disolvente con el fin de obtener el producto final. Se siguió la reacción por RMN-H y la cromatografía de permeabilidad de gel (GPC) confirmó el peso molecular final de 2700 g/mol.



15

Tabla 1. Relación de bloques del polímero resultante

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque polimérico	PO	F-SiO	PO
	m	n	o
Relación	11	9,7	11

Ejemplo 2 - Preparación de espuma de poliuretano a partir del copolímero tribloque del ejemplo 1:

20 El proceso de preparación de la espuma fue un procedimiento de dos etapas:

25 Etapa 1) En primer lugar, se preparó una mezcla con 0,041 g de DADBO LV-33 (Airproducts), 0,10 g de neodecanoato de cinc (Bicat Zn de Shepherd Chemicals), 0,467 g de dietanol amina (DEOA, de Sigma), 5,0 g de copolímero de bloques sintetizado a partir del Ejemplo 1, 0,250 g de agua y 0,05 g de tensioactivo (Silfurf C-208 de Siltech Corp.) en un recipiente con fondo redondo plano de plástico. A continuación, esto se mezcla minuciosamente durante 30 segundos hasta obtener una mezcla homogénea.

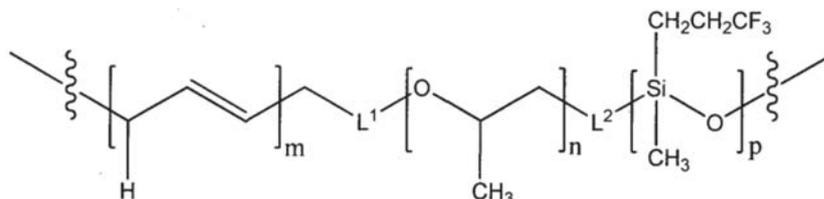
30 Etapa 2). A a la mezcla anterior, se añadieron 15 g de difenil isocianato de metileno (MDI) basado en pre-polímero de polibutadieno (Krasol NN3a de Sartomer). Esto se mezcló minuciosamente mediante un agitador mecánico durante aproximadamente 30 segundos. A continuación se moldeó el material y se curó a 70 °C durante 2,5 horas y se pos-curó a 50 °C durante otras 3 horas.

Ejemplo 3 - Preparación de espuma de poliuretano termoplástico a partir del copolímero tribloque del ejemplo 1:

35 A 30 g de difenil isocianato de metileno (MDI) basado en pre-polímero de polibutadieno (Krasol NN3a de Sartomer), se añadieron 50 g de THF. Se mezcló durante aproximadamente 5 minutos para disolver el pre-polímero y a continuación se transfirió a un matraz separable de cuatro bocas. A esto se añadieron 0,2 g de neodecanoato de cinc (BiCat Zn de Shepherd Chemicals) y 9,5 g de copolímero tribloque sintetizado como se ha descrito

anteriormente en el Ejemplo 1. Se fijó un agitador mecánico y se equipó el reactor con una purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas y se retiró a continuación el THF a vacío. Posteriormente, se vertió el polímero viscoso resultante en un disco de Teflon y se retiró el disolvente restante a vacío durante 24 horas a 50 °C.

5 El producto final tiene la fórmula:



10 Ejemplo 4 - Síntesis de un copolímero tribloque basado en polibutadieno, polialquiléter y poli(dimetil siloxano)

Etapa 1 - síntesis de un pre-segmento-blando de copolímero tribloque basado en dimetilsiloxano:

15 A 130 ml de tolueno de calidad de reactivo en un matraz separable equipado con un agitador mecánico, se añadieron 64 g de poli(propilén glicol) terminado en alilo (PM = 700 g/mol, Jiangsu GPRO Co.) y se mezcló y se calentó a reflujo. Posteriormente se disolvieron 40 g de poli(dimetil siloxano) terminado en hidruro (Silmer H Di 10 de Siltech Corp.) en 50 ml de tolueno de calidad de reactivo y se elevó la temperatura hasta aproximadamente 90 °C. A la mezcla de reacción, se añadieron a continuación 2 gotas de una solución de ácido hexacloroplatínico (IV) (0,01 M H₂PtCl₆ de Sigma) en isopropanol. Tras haber añadido esta solución de catalizador, la mezcla se colocó a reflujo durante 1 hora y se destiló el disolvente con el fin de obtener el producto final. Se siguió la reacción por RMN-H y la cromatografía de permeabilidad de gel (GPC) confirmó el peso molecular final de 2300g/mol.

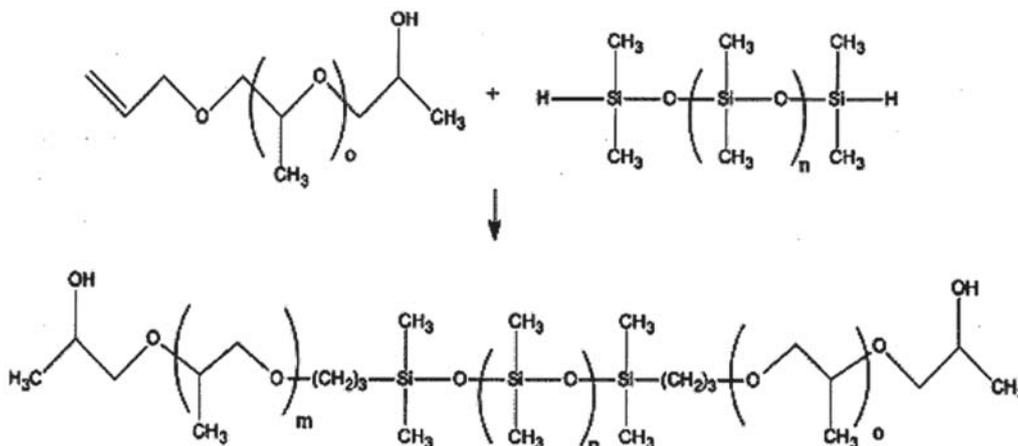


Tabla 2. Relación de bloques del polímero

Relaciones estequiométricas para el producto de reacción:			
Bloque polimérico	PO	SiO	PO
	m	n	o
Relación	11	11	11

25 Ejemplo 5 - Preparación de espuma soplada en agua reticulada a partir del copolímero tribloque del Ejemplo 4:

El proceso de preparación de la espuma fue un procedimiento de dos etapas:

30 Etapa 1) En primer lugar, se preparó una mezcla con 0,041 g de DADBO LV-33 (Airproducts), 0,10 g de neodecanoato de cinc (Bicat Zn de Shepherd Chemicals), 0,467 g de dietanol amina (DEOA, de Sigma), 5,0 g de copolímero tribloque sintetizado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4, 0,250 g de agua y 0,05 g de tensioactivo (Silfurf C-208 de Siltech Corp.) en un recipiente con fondo redondo plano de plástico. A continuación, esto se mezcla minuciosamente durante 30 segundos hasta obtener una mezcla homogénea.

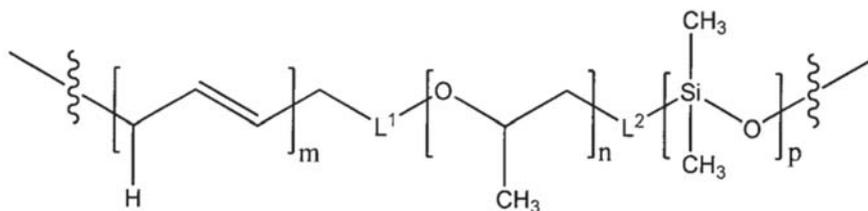
35 Etapa 2). A la mezcla anterior, se añadieron 15 g de difenil isocianato de metileno (MDI) basado en pre-polímero de polibutadieno (Krasol NN3a de Sartomer). Esto se mezcló minuciosamente mediante un agitador

mecánico durante aproximadamente 30 segundos. A continuación se moldeó el material y se curó a 70 °C durante 2,5 horas y se pos-curó a 50 °C durante otras 3 horas.

Ejemplo 6 - Preparación de espuma de poliuretano termoplástico a partir del copolímero tribloque del ejemplo 4

A 30 g de difenil isocianato de metileno (MDI) basado en pre-polímero de polibutadieno (Krasol NN3a de Sartomer), se añadieron 50 g de THF. Se mezcló durante aproximadamente 5 minutos para disolver el pre-polímero y a continuación se transfirió a un matraz separable de cuatro bocas. A esto se añadieron 0,2 g de neodecanoato de cinc (BiCat Zn de Shepherd Chemicals) y 9,5 g de copolímero tribloque sintetizado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4. Se fijó un agitador mecánico y se equipó el reactor con una purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas y se retiró a continuación el THF a vacío. Posteriormente, se vertió el polímero viscoso resultante en un disco de Teflon y se retiró el disolvente restante a vacío durante 24 horas a 50 °C.

El producto final tiene la fórmula:



Ejemplo 7 - Uso

Históricamente, los dispositivos para su uso en el sistema gastrointestinal no se han preparado a partir de materiales específicamente diseñados. Los materiales útiles usados para la aplicación en el entorno corrosivo del estómago tienen bioestabilidad limitada y generalmente pierden su funcionalidad tras un corto período de tiempo.

En ciertas realizaciones, la espuma de la invención se puede usar para la producción de una válvula del tipo descrito en el documento de los inventores US 2007/0198048, cuyo contenido completo se ha incorporado por referencia en el presente documento. En ciertas realizaciones, la espuma de la invención se puede usar para la producción de una válvula del tipo descrito en el documento de los inventores US 2010/0137998, cuyo contenido completo se ha incorporado por referencia en el presente documento. La válvula tiene una posición abierta y una posición cerrada. La válvula tiene un extremo proximal y un extremo distal. El material de válvula puede abrirse a partir de una dirección proximal cuando la acción de hinchamiento (líquido o sólido) fuerza un orificio entre un 100 % y un 3000 % en circunferencia. El orificio abierto se cierra opcionalmente de forma no elástica durante un período de tiempo prolongado, simulando de este modo la respuesta natural del organismo. La duración del cierre puede ser entre 2 y 15 segundos. El material se puede estirar entre un 100-300 % a partir de la dirección distal cuando el gas, sólido o líquido supera una fuerza pre-determinada entre 25cmH₂O y 60cmH₂O. En algunas realizaciones, el material absorbe menos de un 15 % de su propia masa de agua en el equilibrio. En algunas realizaciones, el material pierde (lixivia) menos de un 3 % de su propia masa en el equilibrio en agua o alcohol. En algunas realizaciones, el material pierde menos de un 10 % de su resistencia a la tracción cuando se sumerge en un fluido gástrico simulado a pH 1,2 durante 30 días. En algunas realizaciones, el material de válvula pierde menos de un 25 % de su estiramiento cuando se sumerge en un fluido gástrico simulado a pH 1,2 durante 30 días.

Ejemplo 8 - Uso

El material termoplástico de la invención se puede aplicar a un dispositivo médico en forma de revestimiento o se puede someter, adicionalmente, a extrusión para dar una forma específica. Se puede aplicar una solución de poliuretano termoplástico a un stent u otro dispositivo, que se mantiene sobre un mandril de PTFE. Se forma un revestimiento continuo a partir de la evaporación del disolvente de vehículo. Esto, a su vez, proporciona un revestimiento protector a un stent u otro dispositivo médico.

Por medio de evaporación del disolvente usado en la producción del poliuretano termoplástico se puede formar un polímero sólido apropiado para extrusión. Por ejemplo, el polímero producido en el ejemplo 2 puede someterse a extrusión a 190 °C con 5 kg de fuerza dando como resultado un Índice en Masa Fundida (ISO 1133) de 0,475 g/10 minutos. Dicho extrusión se podría usar para construir un catéter u otro dispositivo tubular.

Ejemplo 9 - Ensayo funcional de válvula

El esfínter esofágico inferior sano (LES) permanece cerrado hasta que el individuo induce la relajación del músculo mediante hinchamiento y, de este modo, se permite el paso del alimento en la dirección anterógrada. Adicionalmente, cuando el individuo eructa o vomita, genera una presión suficiente en el estómago en la dirección retrógrada para salvar la válvula. Una válvula anti-reflujo debe permitir esta funcionalidad cuando se coloca en el organismo, de modo que se lleva a cabo un ensayo funcional para evaluar el rendimiento.

Se ha presentado que los pacientes sometidos a funduplicatura tienen presiones de rendimiento entre 22-45 mm Hg y que la mayoría de los pacientes con presión de rendimiento gástrico por encima de 40 mm de Hg experimentan problemas de eructos. Véase *Presión de Rendimiento, anatomía del reflujo cardíaco y gastro-esofágico*. Ismail, J. Bancewicz, J. Barow *British Journal of Surgery*. Vol: 82, 1995, páginas: 943-947. De este modo, con el fin de facilitar los eructos pero evitar el reflujo, un valor de GYP superior absoluto de 40 mm de Hg (550 mm H₂O) resulta razonable. También se presenta que los pacientes con esofagitis visible tienen todos valores de presión de rendimiento gástrica por debajo de 15 mm Hg, por lo tanto, existe una buena razón para seleccionar selectivamente un valor de presión de rendimiento gástrica que supere 15 mm de Hg. Véase Id. Un valor mínimo apropiado de presión de rendimiento gástrica sería de 15 mm Hg + 25 % de margen de error, lo cual tendría como resultado un valor mínimo eficaz de presión de rendimiento de 18,75 mm de Hg o 255 mm H₂O.

El aparato de ensayo consiste en un tubo vertical de 1 m de altura al cual se conecta una bomba peristáltica y un ajuste que está diseñado para albergar la válvula objeto de ensayo.

La válvula objeto de ensayo se coloca en un baño de agua a 37 °C durante 30 minutos para permitir que su temperatura se equilibre. Una vez que ha equilibrado la temperatura de la válvula, se instala posteriormente en un alojamiento de forma que el extremo cerrado distal de la válvula mire hacia el interior del aparato de ensayo. A continuación, se acciona la bomba a una tasa de 800 ml/min para comenzar a llenar el tubo vertical. La columna creciente de agua ejerce una presión tal que la válvula inicialmente se cierra. A medida que aumenta la presión en la columna, la válvula alcanza un punto en el que revierte y permite que el agua fluya a través de la misma. Posteriormente se registra este momento, conocido como presión de rendimiento, y se repite el ensayo cuatro veces.

Ejemplo 10 - Razón fundamental para el envejecimiento acelerado del material

Condición Clínica objeto de simulación

El esófago inferior de un paciente normal se puede exponer a los contenidos ácidos del estómago de forma periódica sin ningún efecto secundario adverso. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico experimentan daño en la mucosa del esófago inferior debido a la mayor exposición a los contenidos gástricos. La exposición del esófago inferior a los contenidos gástricos ácidos se mide de forma rutinaria en la clínica usando un equipo de medición de pH específico. Un procedimiento típico implica medir el pH durante un período de 24 horas. Los niveles de exposición a ácido en los pacientes con enfermedad de reflujo patológico se resumen en la Tabla 3 a partir 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 followup* 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; and Arts J, Slootmaekers S Sifrim D, et al. *Endoluminal gastroplication (Endocinch) in GERD patient's refractory to PPI therapy* Gastroenterology 2002; 122:A47.

Tabla 3. Resumen de la exposición a ácido en pacientes con enfermedad de reflujo

Investigador	Número de pacientes	Detalles	% 24h <pH4
DeMeester	54	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
Promedio			11,035

Parámetros Clínicos Clave

Considerando que el esófago inferior se encuentra expuesto a un tiempo de exposición a pH ácido durante una media de un 11 % del período de medición, se puede concebir de forma sencilla una metodología de envejecimiento acelerado. La exposición constante de un material de ensayo a los contenidos gástricos (o Fluido Gástrico Simulado USP - Referencia USP Pharmacopeia) representa un aumento de casi 10 veces en la tasa de envejecimiento. De este modo, el tiempo necesario para simular un año de exposición del esófago inferior a los contenidos gástricos se describe mediante la ecuación 1.

$$\left(\frac{11088}{100}\right) \times 365 \text{ días} = 40,28 \text{ días}$$

Ecuación 1

Razón Fundamental Clínica

- 5 La inmersión de las muestras de ensayo en fluido gástrico simulado USP durante 40,28 días a 37 °C se aproxima a una exposición de un año del esófago inferior a los contenidos gástricos ácidos en un escenario de paciente GERD como se ilustra mediante la Tabla 4.

Tabla 4. Correlación de exposición simulada y en tiempo real de fluido gástrico en un paciente GERD.

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

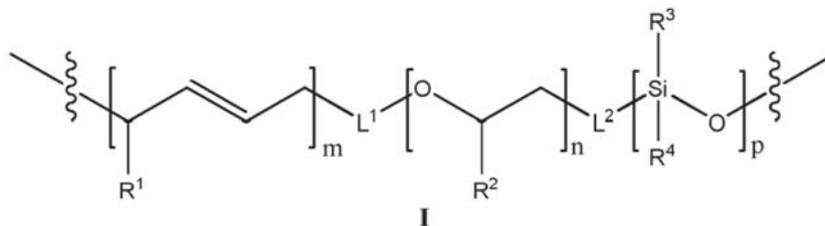
- 10 Los resultados de estabilidad acelerada de una válvula preparada a partir de una espuma viscoelástica de la presente invención tal y como se describen en el ejemplo 5 se muestran en la Figura 1. La válvula es en este caso del tipo ilustrado y descrito con referencia a las Figuras 64 y 65 del documento US 2010/0137998.

- 15 El rendimiento de estas válvulas se determinó mediante medición de la presión de rendimiento hidrostática o presión de reversión. Los resultados del ensayo de captación de masa de muestras de ensayo con forma de hueso de perro del material descrito en el ejemplo 5 se muestran en la Figura 2. Los resultados de estabilidad acelerada de las muestras de ensayo con forma de hueso de perro a partir de una espuma viscoelástica de la presente invención como se describe en el ejemplo 2 se muestran en la Figura 3. El rendimiento de estas muestras se determinó
 20 usando un ensayo de tracción.

Aunque los inventores han descrito numerosas realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención quedará definido por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.
 25

REIVINDICACIONES

1. Un copolímero tribloque de fórmula I:



5

en la que:

10 cada ζ representa un punto de unión a un enlace de uretano o urea;
 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se selecciona independientemente entre uno o más halógeno, R, OR, $-\text{CO}_2\text{R}$, un hidrocarburo fluorado, un poliéter, un poliéster o un fluoropolímero;
 cada R es, independientemente, hidrógeno, un grupo alifático C_{1-20} opcionalmente sustituido, o un grupo
 15 opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un grupo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o de 5-6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 cada m n y p es independientemente de 2 a 100; y
 cada L^1 y L^2 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcionalmente sustituidas por O -, -S-, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o un cicloalquileo bivalente, arileno, heterociclono o heteroarileno,
 y en la que L^1 es $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

25 2. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos de R^3 y R^4 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno, y L_2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

30 3. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos de R^3 y R^4 es independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por halógeno, y L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} .

35 4. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo, uno o ambos R^3 y R^4 son independientemente una cadena de hidrocarburo C_{1-20} , y L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} .

40 5. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada m y p es independientemente entre 2 y 50 y n es entre 2 y 20.

45 6. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno, metilo, cloro o flúor, y/o en el que R^2 es hidrógeno o metilo, y/o en el que R^3 es metilo, fenilo, flúor, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, y/o en el que R^4 es metilo, fenilo, flúor, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

7. El copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que L^2 es una cadena de alquileo C_{1-20} bivalente.

50 8. El copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que L^2 es $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

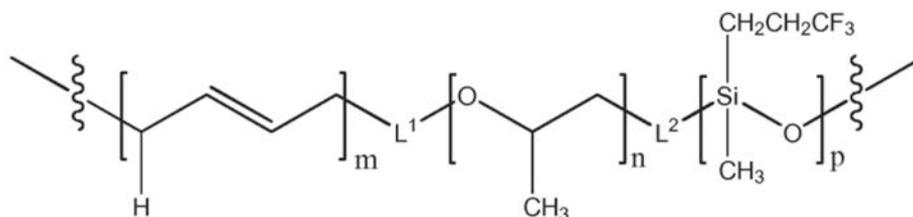
55 9. El copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que L^2 es una cadena de alquileo C_{1-6} bivalente en la que al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por $-\text{O}-$ y al menos una unidad de metileno de la cadena está sustituida por un arileno bivalente.

10. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^2 es una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente en la que de 1-4 unidades de metileno de la cadena de hidrocarburo están opcional e independientemente sustituidas por: $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

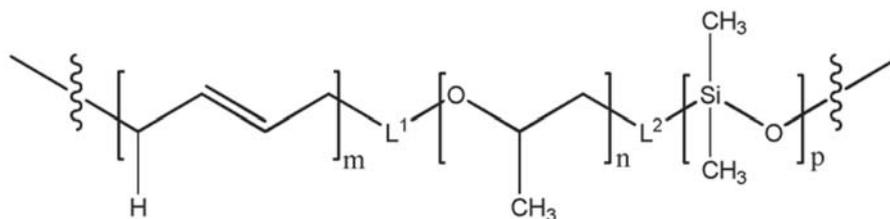
11. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ es un uretano, y/o en el que L² es -CH₂CH₂-.

12. El copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

5



y



10

13. Una espuma bioestable viscoelástica que comprende el copolímero tribloque de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. La espuma bioestable viscoelástica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha espuma es estable frente a fluido 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.

15. La espuma bioestable viscoelástica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en la que dicha espuma capta menos de aproximadamente un 5 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 25 % o menos de aproximadamente un 30 % en peso de agua en el equilibrio.

16. La espuma bioestable viscoelástica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en la que dicha espuma tiene una capacidad de estiramiento de aproximadamente 200-1200 %

17. La espuma bioestable viscoelástica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en la que dicha espuma tiene una resistencia a la tracción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 MPa.

18. La espuma bioestable viscoelástica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en la que dicha espuma tiene una densidad de 0,1 a 1,5 g/cm³.

30

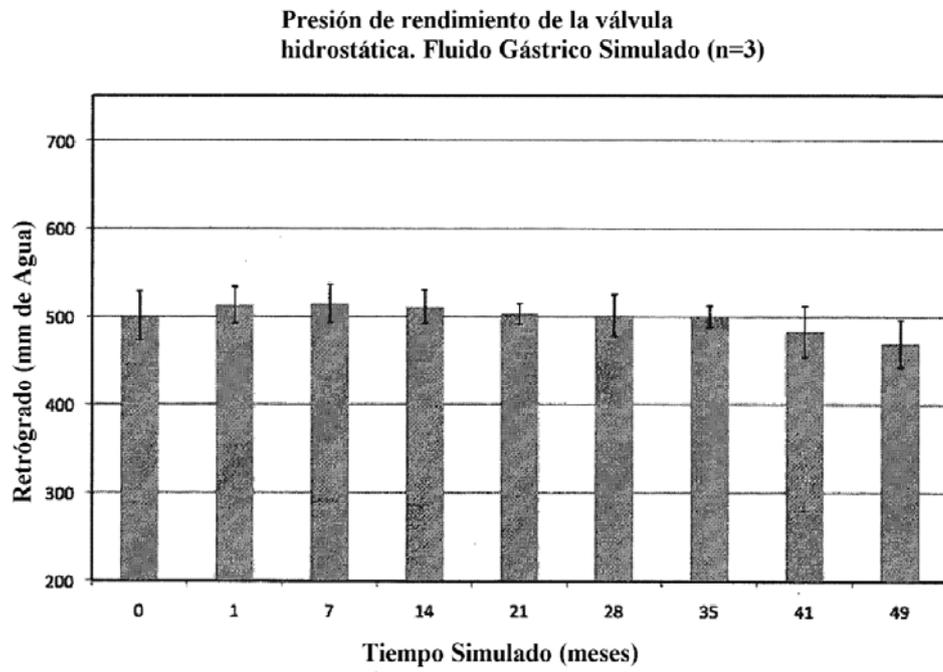


Figura 1

Captación de masa (n=3)

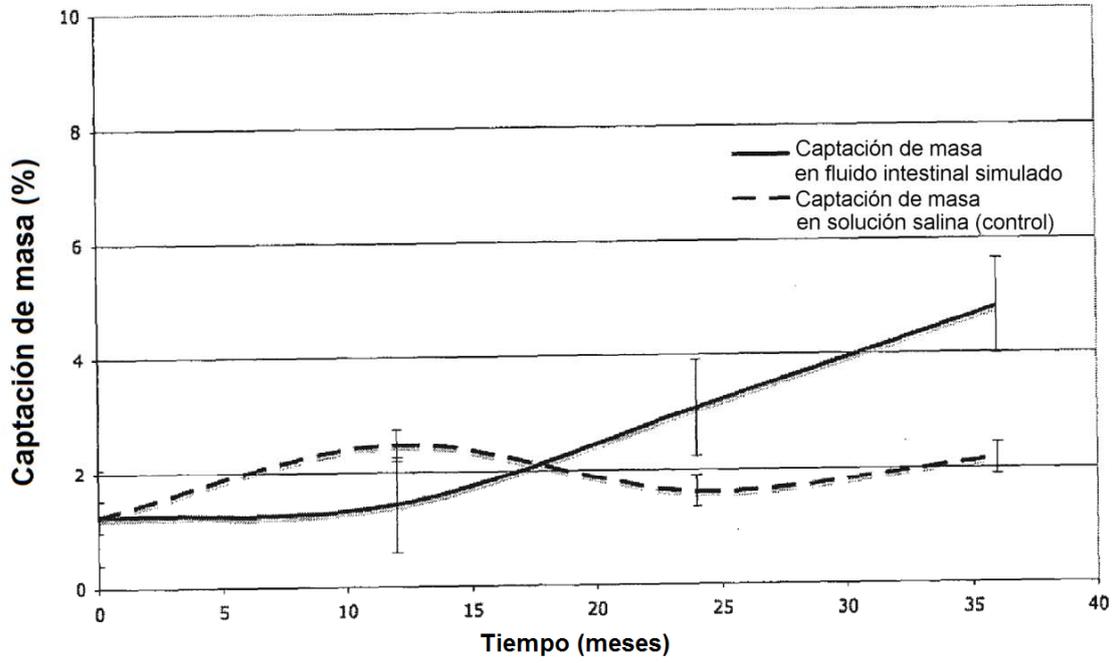


Figura 2

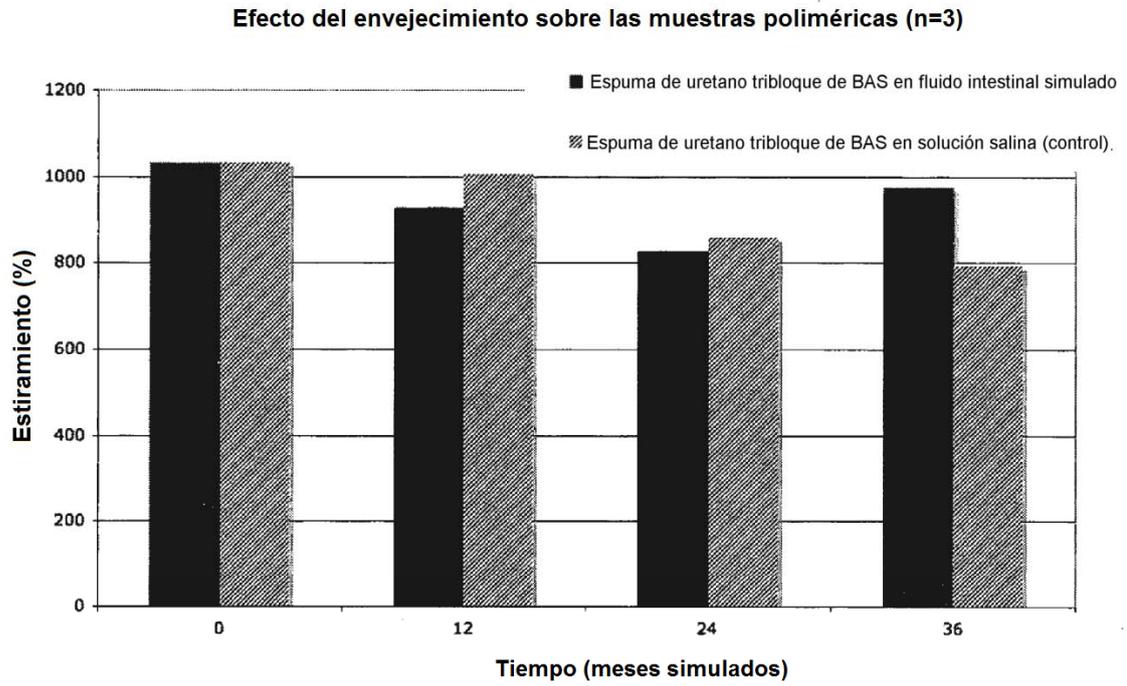


Figura 3