(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 695 401**

(51) Int. CI.:

A61L 24/04 (2006.01) ***A61K 47/10*** (2007.01)
A61L 27/26 (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
C11D 3/37 (2006.01)
C09J 153/00 (2006.01)
C08L 53/00 (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2004 PCT/US2004/004174**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2004 WO04071452**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2004 E 04710645 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 1596767**

(54) Título: **Composiciones de aleación de polímeros de óxido de alquileno aleatorios y no aleatorios**

(30) Prioridad:

12.02.2003 US 446534 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.01.2019

(73) Titular/es:

SYNCERA, INC. (100.0%)
3643 Lenawee Avenue
Los Angeles CA 90016, US

(72) Inventor/es:

WELLISZ, TADEUSZ Z.;
FISHER, TIMOTHY C.;
ARMSTRONG, JONATHAN K. y
CAMBRIDGE, JOHN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de aleación de polímeros de óxido de alquileno aleatorios y no aleatorios

Campo de la invención

La invención se refiere a una composición de aleación polimérica que comprende una mezcla de (i) al menos un copolímero aleatorio que comprende óxido de etileno y otro óxido u óxidos de alquileno y (ii) al menos un polímero no aleatorio compuesto de uno o más poli(óxidos de alquileno) (por ejemplo, homopolímeros y/o copolímeros de bloque).

Antecedentes de la invención

En los campos médico y quirúrgico, ha habido una necesidad no satisfecha de composiciones con características de manipulación que varíen de un aceite viscoso a una cera dura. Las composiciones deseables tendrían una o más de las siguientes propiedades: biocompatibilidad, no metabolizables en condiciones fisiológicas, baja toxicidad y corrosividad, eliminables fácilmente del cuerpo en forma no modificada, fáciles y económicas de fabricar y almacenar, de larga vida útil y de viscosidad y dureza variables. Preferentemente, dichas composiciones serían reabsorbidas y eliminadas fácilmente por el cuerpo después de que hubieran cumplido su propósito previsto.

Dichas composiciones tendrían una amplia gama de usos. Para los usos en el campo quirúrgico, las composiciones que tienen características de manipulación que se asemejan a una cera adherente dura podrían ser útiles como un agente hemostático que podría usarse para evitar el sangrado de las superficies de los huesos. Las composiciones con características aceitosas, grasas o cerosas (en grados ascendentes de dureza) pueden usarse como lubricantes de instrumentos quirúrgicos e implantes. Las aplicaciones incluirían el uso como vehículo o excipiente para materiales implantables en forma de partículas, agentes bioactivos y otros agentes farmacéuticos. Las composiciones también son adecuadas como una matriz para material en forma de partículas, adhesivo/cohesivo, relleno y/o lubricante; también pueden usarse como agentes dispersantes o de suspensión, emulsionantes, diluyentes, espesantes y/o agentes para proporcionar cuerpo para composiciones, en particular para formulaciones cosméticas y farmacéuticas.

Hasta el descubrimiento de los inventores, no había composiciones biocompatibles, sustancialmente atóxicas, hidrosolubles disponibles con características de manipulación que fueran de una grasa a una cera en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 25 ºC a aproximadamente 37 ºC para aplicaciones médicas y quirúrgicas, que pudieran formularse para estar sustancialmente libres de agua (por ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 1 % de agua). Todas las composiciones hidrosolubles conocidas anteriormente con dichas características de manipulación y destinadas a aplicaciones médicas o quirúrgicas contenían agua en su formulación.

Actualmente, la necesidad médica y quirúrgica de formulaciones adecuadas se satisface de varias maneras diferentes y menos que aceptables. La mayoría tiene el problema de que no son completamente biocompatibles o no tienen características de manipulación que sean adecuadas para su aplicación prevista. La cera de abejas, habitualmente utilizada como un agente hemostático óseo, no es reabsorbible, interfiere con la consolidación ósea y provoca reacciones inflamatorias. Los compuestos derivados de fuentes biológicas, tales como el colágeno, tienen el potencial de provocar reacciones inmunitarias e incluso pueden propagar agentes infecciosos. Muchos compuestos en uso caen dentro de la categoría de hidrogeles. Los hidrogeles consisten en una red tridimensional de cadenas de polímeros hidrófilos en un medio acuoso que se reticulan a través de enlaces químicos o físicos. Teóricamente, al menos, la red es infinita y las cadenas de polímeros son efectivamente una sola molécula. Por definición, los hidrogeles contienen al menos un 10 % de agua en peso (o volumen) total; pero más habitualmente contienen de 10 a 50 veces más agua que el polímero (p/p/ o p/v). Los hidrogeles en general no tienen características físicas ideales para un material que necesita ser manejado y manipulado en su posición. Por lo general, son elásticos, pero no plásticos, carecen de maleabilidad y ductilidad y, con frecuencia, son lábiles cuando se exponen a las fuerzas de compresión, tracción o cizalla, lo que conduce a una fractura o desgarro irreversible del material. El agua dentro de los hidrogeles también puede afectar a la vida útil de los agentes bioactivos. Los compuestos hidrocarbonados, ya sea a base de petróleo (por ejemplo, parafina, vaselina) o de otras fuentes tales como la cera de abeja o ceras derivadas de plantas, tienen las características de manipulación apropiadas, pero no son hidrosolubles. Los aceites de silicona y los geles de silicona no son biológicamente inertes ni hidrosolubles. Por tanto, quedan por descubrir polímeros adecuados para su uso terapéutico.

En los campos de la cirugía y la odontología, existe la necesidad de un material implantable que contenga un componente en forma de partículas que pueda servir como marco para el crecimiento de tejidos. El componente en forma de partículas puede seleccionarse entre una amplia gama de sustancias implantables naturales y sintéticas, incluyendo, pero no limitadas a, hueso o cartílago autógeno nativo, hueso o cartílago de otras fuentes que se injertan directamente o después del procesamiento, colágeno, hidroxiapatita, polimetilmetacrilato (PMMA), politetrofluoroetileno (PTFE), polietileno y dimetilpolisiloxano.

El rendimiento de los implantes en forma de partículas mejora notablemente mediante la adición de una matriz para adherir temporalmente las partículas entre sí y para formar una masilla que sirva para mejorar las características de manipulación y actúe como un sistema de entrega. La mayor parte de las matrices en uso o desveladas en la técnica anterior son soluciones acuosas o hidrogeles que incluyen colágeno, glicerol, polisacáridos, mucopolisacáridos, ácido hialurónico, plasdonas y polivinilpirrolidonas (PVP).

El colágeno, en forma de gelatina, se ha utilizado en ARTEPLAST® de Rofil Medical International. Es un material inyectable compuesto de microesferas de PMMA suspendidas en una solución de gelatina. Después de la implantación, la gelatina se reabsorbe y se reemplaza por colágeno nativo. Otra formulación, ARTECOLL® es un producto actualmente disponible en Europa y Canadá. Está compuesto de esferas de PMMA lisas, suspendidas en colágeno bovino de una vacada farmacéutica cerrada a una concentración del 25 % de PMMA/75 % de colágeno, en peso con lidocaína al 0,3 %. Debido a que ARTECOLL® contiene colágeno bovino, se recomienda realizar ensayos de alergia a dicho colágeno. El colágeno bovino conlleva el riesgo de una reacción inmunógena por parte del paciente receptor. Recientemente, se ha descubierto que una enfermedad del ganado bovino, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) se transmite desde el tejido bovino a los seres humanos. Por tanto, el colágeno bovino conlleva un riesgo de transmisión de la enfermedad y no es una matriz deseable para el hueso de aloinjerto. El colágeno humano está libre de estas enfermedades de origen animal. Sin embargo, el colágeno se absorbe lentamente en el cuerpo humano, en particular en un sitio óseo con un bajo grado de vascularidad.

El glicerol se usa como matriz para el hueso de aloinjerto desmineralizado en forma de un gel. Por ejemplo, GRAFTON de Osteotech es una mezcla simple de glicerol y polvo de hueso liofilizado y desmineralizado (Patente de los EE.UU. 5.073.373). GRAFTON funciona bien para permitir que el cirujano coloque el hueso de aloinjerto en el sitio. Pero el glicerol tiene un peso molecular muy bajo (92 Dalton) y es muy soluble en agua, el componente principal de la sangre que fluye en el sitio quirúrgico. El glicerol también experimenta una marcada reducción de la viscosidad cuando su temperatura aumenta desde la temperatura ambiente (normalmente 22 ºC en un quirófano) hasta la temperatura corporal del paciente (normalmente 37 ºC). Esta combinación de alta solubilidad en agua y viscosidad reducida hace que el hueso de aloinjerto con una matriz de glicerol se escurra y fluya fuera del sitio casi inmediatamente después de la colocación. Esto evita la retención adecuada del hueso de aloinjerto dentro del sitio en el que lo coloca con cuidado el cirujano. El uso del vehículo de glicerol de bajo peso molecular también requiere una alta concentración de glicerol para conseguir la viscosidad aparente. El glicerol y otros disolventes orgánicos de bajo peso molecular también son tóxicos e irritantes para los tejidos circundantes. La Patente de los EE.UU. 6.306.418 describe el uso de glicerol como la matriz para partículas de TEFLON en el campo de la urología.

La implantación quirúrgica de esfínteres artificiales se ha empleado con frecuencia para tratar a pacientes que padecen incontinencia urinaria. El método más común y más ampliamente utilizado para tratar pacientes con incontinencia urinaria es la inyección periuretral de una composición comercializada como POLYTEF, que es una pasta que contiene una mezcla 1:1 en peso de matriz de glicerina y partículas de TEFLON. Sin embargo, después de la inyección, la glicerina se disipa fácilmente en el cuerpo durante un período de tiempo y después se metaboliza o se elimina, dejando solo las partículas de TEFLON. Un inconveniente de una pasta de este tipo es que el tamaño de las partículas es lo suficientemente pequeño como para permitirles migrar a otras ubicaciones del cuerpo tales como los pulmones, el cerebro, etc. Se sabe que las partículas de TEFLON inducen la reacción tisular y forman granulomas inducidos por TEFLON en determinados individuos. Esta reacción tisular al TEFLON también ha provocado preocupación por la salud del paciente.

La Patente de los EE.UU. 4.191.747 desvela un tratamiento de defectos óseos con hueso pulverizado desnaturalizado liberado de la grasa y molido en polvo. El hueso pulverizado se mezcla con un polisacárido en una solución salina y se aplica al sitio del defecto óseo.

La Patente de los EE.UU. 5.290.558 desvela una composición de polvo de hueso desmineralizado y fluido que usa un polvo de hueso osteogénico mezclado con un compuesto polihidroxilado de bajo peso molecular que posee de 2 a aproximadamente 18 carbonos, incluyendo varias clases de azúcares diferentes tales como monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos dispersables en agua y polisacáridos.

La Patente de los EE.UU. 5.356.629 desvela la fabricación de un gel rígido en forma de cemento óseo para rellenar defectos en el hueso mezclando partículas biocompatibles, preferentemente PMMA, recubiertas con polihidroxietilmetacrilato en una matriz (por ejemplo, ácido hialurónico) para obtener una masa semisólida moldeada que puede trabajarse adecuadamente para la implantación en el hueso. El ácido hialurónico también puede utilizarse en forma monomérica o en forma polimérica teniendo preferentemente un peso molecular no superior a aproximadamente un millón de Dalton. Se observa que las partículas no bioabsorbibles, pero biocompatibles, pueden derivar de hueso de xenoinjerto, hueso homólogo, hueso autógeno, así como otras sustancias. La sustancia bioactiva también puede ser un agente osteogénico tal como el polvo de hueso desmineralizado, además de hueso esponjoso morselizado, médula ósea aspirada y otras fuentes óseas autógenas. Este es un cemento utilizado para la implantación de prótesis de cadera.

Ersek et al. describen el uso clínico de partículas blandas entregadas como un material de hidrogel bifásico (*Plast. Reconstr. Surg*. 95: 985-992, 1995). El material comprende partículas sólidas de dimetilpolisiloxano que varían en

tamaño desde 100 micrómetros a 600 micrómetros suspendidas en un hidrogel de la familia de las plasdonas.

El material BIOPLASTIQUE® de Uroplasty, un material bifásico, consiste en partículas sólidas de silicona, que varían de 100 a 400 micrómetros de tamaño, suspendidas en PVP. Pero este material desencadena una respuesta inflamatoria de bajo grado tras la inyección. En un modelo de conejo, la matriz de hidrogel es reabsorbida por el cuerpo a las 96 horas y se eliminada en forma intacta por los riñones. La matriz de hidrogel es reemplazada por fibrina y células inflamatorias. Los fibroblastos se reclutan en el área a los 14 días y comienzan a reemplazar el lecho de fibrina con una matriz de colágeno. El colágeno encapsula y localiza la silicona y los estudios en animales no han mostrado ninguna prueba de migración de cuerpos extraños. La deposición de colágeno progresa, reemplazando el componente orgánico del material en una relación ligeramente superior a 1:1. Las células del tejido conectivo se desarrollan y reemplazan aproximadamente el 30 % de la matriz con fibrillas de colágeno del hospedador. A los 382 días, la fibrosis estaba completa y cada partícula individual parecía estar encerrada en su propia cápsula fibrosa. Este material tiene la clara desventaja del uso de silicona, lo que puede ser motivo de preocupación cuando se evalúa la seguridad a largo plazo.

La Patente de los EE.UU. 5.641.502 desvela un material que comprende (i) un polímero derivado de hidroxiácidos, tactonas, carbonatos, éteres, anhídridos, ortoésteres y copolímeros, terpolímeros y/o mezclas de los mismos y mezclado con (ii) al menos un agente tensoactivo que tiene del 2 % al 55 % en peso de copolímero de bloque de polioxietileno y polioxipropileno. Adicionalmente, puede incluirse un agente de lixiviación del 0 % al 70 % en peso en la mezcla para proporcionar una microestructura porosa.

Se están desarrollando hidrogeles termorreversibles a base de poloxámeros para su uso como un sistema de entrega de fármacos. La solución de poloxámero enfriada que contiene el fármaco es líquida a menos de 10 ºC. Se administra fácilmente en el lugar deseado en el cuerpo y la solución que contiene el fármaco forma un hidrogel a medida que se calienta a 37 ºC. El gel solidificado permanece en el sitio, liberando lentamente el fármaco por difusión y/o solubilización gradual de la matriz del gel. Dichas composiciones se distinguen de la invención de los presentes inventores porque no incluyen un componente de copolímero aleatorio y no tienen la amplia diversidad de utilidades que se desvelan en el presente documento.

La Patente de los EE.UU. 6.281.195 desvela una matriz de hidrogel de poloxámero para la entrega de proteínas osteógenas. En particular, el poloxámero 407 (PLURONIC® F127) se usa en forma de hidrogel. Pero los hidrogeles tienen desventajas si se usan como la matriz en lugar de la composición presente.

Por tanto, en el campo de la cirugía, se necesita una composición biocompatible, sustancialmente atóxica, con propiedades adhesivas y cohesivas. La hemostasia es un ejemplo de una aplicación de una composición de este tipo. El hueso es una estructura con un rico suministro de sangre. La sangre dentro del hueso normalmente circula a través de un sistema de canales y dentro de la médula ósea y, como tal, la hemostasia usando métodos tradicionales, tales como un electrocauterizador, es ineficaz. Tradicionalmente, la hemostasia ósea se obtiene aplicando una formulación compuesta principalmente de cera de abeja sobre la superficie cortada del hueso sangrante. La cera de abejas se adhiere al hueso y sirve para actuar como un taponamiento de los canales y del espacio de la médula ósea, lo que con el tiempo conduce a la coagulación de la sangre. Desafortunadamente, la cera de abejas no es aclarada por el cuerpo y actúa interfiriendo con la consolidación ósea y se conocen reacciones inflamatorias.

La Solicitud de los EE.UU. Provisionall N.º 60/162.347 desvela una cera hidrosoluble para su uso como un agente de hemostasia ósea cuyas características de manipulación pretenden simular las de la cera de abeja. Se describió la aplicación de copolímeros de bloque de óxido de alquileno sobre los sitios de sangrado del hueso para la hemostasia. Las ventajas sobre los métodos de la técnica anterior incluyen el descubrimiento de que el crecimiento óseo no se inhibió y la composición hidrosoluble se reabsorbió y se excretó. El material preferido descrito es una mezcla 9:1 en peso de dos copolímeros de bloque: poloxámero 235 (PLURONIC® P85) y poloxámero 238 (PLURONIC® F88). Pero no se enseñó ni se sugirió un componente de copolímero aleatorio. La mezcla de poloxámero 235 y poloxámero 238 requiere una combinación precisa de ingredientes y un enfriamiento rápido para conservar la mezcla, que no es una mezcla fácilmente estática y obtiene las propiedades mecánicas deseadas.

Las formulaciones de agentes de hemostasia ósea de la técnica anterior carecen de uno o más de los siguientes atributos: biocompatibilidad, características de manipulación superiores y fácil fabricación y almacenamiento. Por el contrario, las realizaciones preferidas de la invención proporcionan una composición biocompatible, sustancialmente atóxica, estable (es decir, no metabolizable y fácilmente eliminable) con características de manipulación superiores.

Un objetivo de la invención es proporcionar una composición con propiedades superiores para aplicaciones médicas y quirúrgicas. La biocompatibilidad, la no toxicidad sustancial, la solubilidad en agua, las propiedades de manipulación deseables (por ejemplo, dureza, ductilidad, maleabilidad), la emulsificación, el relleno, el deslizamiento (por ejemplo, lubricación), la tensioactividad (por ejemplo, actividad de superficie), la pegajosidad (por ejemplo, adhesión, cohesión) y el engrosamiento son características de interés particular. Se describen ventajas adicionales de la invención.

El documento EP 0 488 629 desvela un adhesivo quirúrgico que es una mezcla de un copolímero aleatorio, que tiene un peso molecular de 4000 o menos y un poliol de poliéster. El documento US 5.286.300 menciona un adyuvante de aclarado o lubricante que contiene al menos un polioxialquilenglicol no iónico y al menos un derivado de alcoxi. El documento CA 2063278 menciona una composición acuosa para aclarar plástico. El documento US 4 125 470 menciona un lubricante de banda para su uso en la industria de los neumáticos.

Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones que pueden usarse en medicina, cirugía, odontología y otras diversas utilidades comerciales (es decir, no médicas). Se proporcionan procesos para fabricar y usar este producto y productos relacionados.

La invención proporciona una composición de aleación polimérica que comprende una mezcla de (i) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol y que comprende óxido de etileno y uno o más óxidos de alquileno y (ii) al menos un copolímero no aleatorio compuesto por dos o más óxidos de alquileno diferentes. El polímero no aleatorio es un copolímero de bloque de al menos dos poli(óxidos de alquileno). La composición puede ser biocompatible, sustancialmente atóxica para los tejidos vivos, sustancialmente no metabolizable en condiciones fisiológicas, eliminable fácilmente en forma no modificada por el cuerpo o cualquier combinación de los mismos. La composición puede formularse para que sea hidrosoluble, pero que no contenga agua (es decir, sustancialmente anhidra, excepto por cantidades menores de agua absorbida). La composición puede tener una consistencia de un aceite viscoso a una cera dura (incluyendo una grasa o pasta). El agua puede añadirse antes de usarse o absorberse en el cuerpo, pero se prefiere formular la composición como un líquido fluido con menos de aproximadamente el 5 % o el 1 % de agua antes de usarse en el cuerpo o en otra formulación. En general, no se considera un hidrogel, especialmente antes de su uso en el cuerpo o en otras formulaciones.

La elección del otro u otros óxidos de alquileno, la masa molecular, la relación de masa y los procedimientos durante la fabricación pueden afectar a las propiedades del compuesto: por ejemplo, la dureza, la adhesividad, la cohesión, la ductilidad, la maleabilidad y la dureza. Por ejemplo, "trabajar" la composición puede cambiar sus características al homogeneizar su estructura interna. Las características de manipulación pueden ser similares cuando se comparan entre la temperatura ambiente (por ejemplo, 20 ºC a 25 ºC) y la temperatura corporal (por ejemplo, 37 ºC o 40 ºC).

Dichos productos pueden administrarse al cuerpo (por ejemplo, aplicarse por vía tópica a la piel u otro tejido expuesto, depósito o supositorio, implantarse o colocarse en el mismo, ingerirse, inyectarse). La biocompatibilidad y la no toxicidad sustancial son propiedades deseables para dichas aplicaciones.

Puede fabricarse otra composición suspendiendo (a) partículas en (b) un vehículo de aleación de polímero que comprende una mezcla de (i) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol y que comprende óxido de etileno y uno o más de otros óxidos de alquileno y (ii) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes. Este material puede adherirse al tejido duro (por ejemplo, diente, hueso, cartílago) con una reacción adversa mínima por parte del tejido, la matriz puede reabsorberse para dejar un marco poroso de partículas sólidas y el tejido puede crecer dentro de los poros. En una realización preferida, la composición se prepara mezclando en una relación en masa de aproximadamente 1:3 de poloxámero 188 con copolímero de óxido de alquileno (AOC) aleatorio 22K para formar una cera blanda.

Puede fabricarse una composición de aleación polimérica mezclando (a) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol y que comprende óxido de etileno y uno o más de otros óxidos de alquileno y (b) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes.

Un objetivo de la invención es proporcionar vehículos y excipientes. Pueden aprovechar una cualquiera de las propiedades beneficiosas descritas en el presente documento para entregar un agente terapéutico (por ejemplo, agente bioactivo, dispositivo, instrumento) en el cuerpo de un ser humano o animal. Por ejemplo, el excipiente puede actuar como un lubricante para ayudar el paso o la colocación del agente terapéutico en el cuerpo o una parte del mismo.
Un objetivo adicional es proporcionar una composición oral que se use como excipiente o como laxante. De manera similar, se pretende proporcionar un componente para formulaciones cosméticas y farmacéuticas para la aplicación tópica, en particular para usos en los que es deseable extraer fluido del sitio de aplicación.

Otro objetivo es proporcionar un material ceroso para utilidades tales como la fundición a cera perdida y lápices de cera hidrosolubles. La composición puede usarse como limpiador o quitamanchas. Se proporcionan lubricantes, ya sean líquidos o sólidos, para facilitar el paso y disminuir la fricción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra cristales de composiciones hechas con AOC aleatorio (aproximadamente 22.000 g/mol; relación en masa 50:50 de óxido de etileno a óxido de propileno) y AOC de bloque, poloxámero 188 (PLURONIC® F68), en las siguientes proporciones de polímero no aleatorio a copolímero aleatorio (AOC

aleatorio F68:22K): (A) 2:98, (B) 5:95, (C) 10:90, (D) 20:80, (E) 30:70, (F) 40:50, (G) 50:50, (H) 60:40, (I) 70:30, (J) 80:20, (K) 90:10 o (L) 98:2. Se formaron cristales individuales en todas las composiciones, sin que aparecieran huecos entre los cristales (es decir, un sólido de un solo componente). Esto demuestra que todos estaban formados por una mezcla compatible y homogénea. Los tamaños de esferulita no parecieron variar entre las relaciones de masa de 5:95 y 50:50. Por encima de una relación de masa de 60:40, el tamaño del cristal aumentó y se hicieron evidentes los anillos de esferulita y las fracturas. Las fracturas proporcionaron un aspecto opaco a las barras sólidas. Se vieron claramente como líneas de color negro dentro y entre los cristales para relaciones de masa entre 70:30 y 98:2.

La Figura 2 ilustra cristales de composiciones con el siguiente AOC aleatorio y polímero no aleatorio en proporciones de masa iguales: (A) homopolímero de PEO 3,5K y AOC aleatorio 12K, poloxámero 188 (B) 188 y AOC aleatorio 12K, (C) homopolímero de PEO 35K y AOC aleatorio 12K, (D) homopolímero de PEO 2K y AOC aleatorio 3,9K y (E) homopolímero de PEO 7,5K y AOC aleatorio 3,9K. Las Figuras 2A-2B son ejemplos de mezclas compatibles y miscibles en las condiciones y en la resolución que se usan en el presente documento. Las esferulitas sin espacios entre los cristales demuestran que solo se observó una única fase. Las Figuras 2C-2E son ejemplos de mezclas incompatibles (inmiscibles). Se observan claramente múltiples fases, el PEO en la fase fundida forma gotitas cristalinas esféricas discretas a medida que se enfría. La figura 2D ilustra la presencia de algunas regiones compatibles (fibrosas). Con la definición de aleación de AOC utilizada en el presente documento, las Figuras 2A-2B ilustran ejemplos de aleaciones de polímeros, pero se ilustran composiciones incompatibles en las Figuras 2C-2E.

Descripción de realizaciones específicas de la invención

Los expertos en la materia apreciarán que las composiciones de aleación de polímero descritas en el presente documento pueden utilizarse para una amplia diversidad de aplicaciones. La presente invención proporciona composiciones hidrosolubles, biocompatibles, sustancialmente atóxicas, sustancialmente no metabolizables y/o fácilmente eliminables. Una "aleación polimérica" definida en las condiciones que se describen en el presente documento es una composición macroscópicamente homogénea de dos o más especies diferentes de polímeros que comprende mezclas de polímeros compatibles y mezclas de polímeros miscibles, pero esta definición excluye mezclas de polímeros incompatibles. Los atributos especificados y características de manipulación de la composición pueden diseñarse como se muestra en el presente documento mediante la selección apropiada de polímeros, así como sus masas y relaciones moleculares.

La composición de aleación polimérica puede obtenerse mezclando (i) al menos un copolímero de óxido de alquileno aleatorio que tenga una masa molecular de al menos 5 kg/mol (AOC aleatorio) y (ii) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes. El AOC aleatorio está compuesto por óxido de etileno y uno o más óxidos de alquileno. El polímero no aleatorio es un copolímero (AOC de bloque). AOH como se usa en el presente documento se refiere a un homopolímero.

Los poli(óxidos de alquileno) (PAO) que también se conocen como polioxialquilenos (POA) se producen mediante la polimerización de óxidos de alquileno (por ejemplo, óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno). Un homopolímero se forma solamente a partir de un tipo de óxido de alquileno, mientras que un copolímero se forma a partir de dos o más óxidos de alquileno diferentes, conocidos como copolímeros de óxido de alquileno (AOC). Son ejemplos de los primeros poli(óxido de etileno) (PEO), que es un polímero de óxido de etileno (EO) y óxido de polipropileno) (PPO), que es un polímero de óxido de propileno (PO). El poli(óxido de etileno) también se conoce habitualmente como polietilenglicol (PEG) o polioxietileno (POE). El peso molecular de dichos polímeros se caracteriza generalmente como el promedio de una distribución de longitudes (o unidades de repetición). El PEO es anfífilo, extremadamente hidrófilo, hidrosoluble, biocompatible y sustancialmente atóxico y se produce en el mercado en un amplio intervalo de pesos moleculares (200 g/mol a 10 millones de g/mol). Las formas de bajo peso molecular de POE por debajo de 600 g/mol (es decir, las formas oligoméricas con menos de 14 unidades de monómero EO en promedio) son líquidos de baja viscosidad a temperatura ambiente; PEO es un sólido a 25 ºC por encima de 600 g/mol. El PPO difiere de PEO en que es hidrófobo, generalmente no hidrosoluble, excepto en pesos moleculares bajos (menos de aproximadamente 1 kg/mol) y es líquido a 25 ºC incluso a pesos moleculares altos (por ejemplo, 6 kg/mol). Un homopolímero puede tener una masa molecular de al menos aproximadamente 1 kg/mol, aproximadamente 2 kg/mol o aproximadamente 5 kg/mol; la masa molecular de un homopolímero también puede ser de no más de aproximadamente 10 kg/mol, aproximadamente 20 kg/mol o aproximadamente 50 kg/mol. El compuesto puede describirse adicionalmente mediante intervalos intermedios usando los límites superior e inferior mencionados anteriormente.

Además de las formas lineales convencionales, se producen formas ramificadas o en forma de estrella de poli(óxidos de alquileno) mediante el inicio de la reacción de polimerización con un iniciador polifuncional con múltiples grupos hidroxilo, amino o tiol, cada uno de los cuales puede servir como punto de partida para el crecimiento de la cadena de polímero. Por ejemplo, el uso de glicerol (tres grupos hidroxilo) como iniciador da como resultado un polímero ramificado de tres brazos, mientras que el pentaeritritol da como resultado un polímero de cuatro brazos. Las moléculas de PEO de este tipo están disponibles en el mercado (por ejemplo, la serie Sunbright™, NOF Corporation, Japón) con cualquier cantidad desde tres hasta más de cien brazos. Convencionalmente, los polímeros de este tipo con 3 a 10 brazos se denominan "ramificados", mientras que los que

tienen más de 10 brazos se denominan polímeros de "estrella". Los copolímeros de "peine" son similares a las formas ramificadas y de estrella, pero el iniciador para los copolímeros de peine es un polímero polifuncional con múltiples grupos hidroxilo, amino o tiol espaciados a lo largo de la cadena principal del iniciador, cada uno de los cuales puede servir como punto de partida para el crecimiento de la cadena de polímeros. Los copolímeros "injertados" se fabrican mediante la adición de cadenas poliméricas colgantes a lo largo de una cadena principal de polímero que posee enlaces C=C insaturados o grupos funcionales colgantes (por ejemplo, hidroxilo) a partir de los cuales pueden añadirse cadenas colgantes utilizando una cadena polimérica monofuncional reactiva.

Todos los poli(óxidos de alquileno) contienen, además de múltiples unidades de repetición derivadas de óxido de alquileno, un único resto correspondiente a la molécula utilizada para iniciar la síntesis del polímero. Para polímeros lineales, éste puede ser un alquilenglicol correspondiente al óxido de alquileno utilizado para la síntesis (por ejemplo, etilenglicol y óxido de etileno, respectivamente) y, por tanto, el resto derivado del iniciador será indistinguible de las otras unidades de repetición en la cadena de polímero. Pero con frecuencia se usan moléculas pequeñas distintas de los alquilenglicoles como iniciadores, los ejemplos incluyen metanol o N-butanol (para polímeros lineales) y trimetilol propano, glicerol y pentaeritritol (para polímeros ramificados) o etilendiamina. La masa del iniciador con respecto a la masa de la cadena del polímero final es generalmente muy pequeña y generalmente puede despreciarse. Por tanto, la expresión poli(óxidos de alquileno) se usa en el presente documento en su sentido habitual e incluye ambos poli(óxidos de alquileno) iniciados con una molécula de alquilenglicol y los poli(óxido de alquileno) iniciados con otra molécula pequeña.

Los poli(óxidos de alquileno) hidrosolubles son sustancialmente atóxicos cuando se aplican a la piel o se toman por vía oral y el PEG y algunos poloxámeros (por ejemplo, F68 o poloxámero 188) se han evaluado para aplicaciones médicas y quirúrgicas, y se ha demostrado que son adecuados para su uso parenteral.

COPOLÍMERO DE ÓXIDO DE ALQUILENO ALEATORIO

El AOC aleatorio tiene preferentemente una masa molecular de aproximadamente 5 kg/mol a aproximadamente 1000 kg/mol (es decir, masa molecular promedio de una distribución de polímeros). Puede tener una masa molecular de al menos aproximadamente 10 kg/mol o aproximadamente 20 kg/mol; la masa molecular también puede ser de no más de aproximadamente 25 kg/mol, aproximadamente 50 kg/mol o aproximadamente 200 kg/mol. La relación de masa de óxido de etileno con respecto a el otro u otros óxidos de alquileno es preferentemente de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5. Puede tener una relación de masa de al menos aproximadamente 10:90, aproximadamente 25:75 o aproximadamente 40:60; la relación de masa también puede ser no superior a aproximadamente 60:40, aproximadamente 75:25 o aproximadamente 90:10. El compuesto puede describirse adicionalmente mediante intervalos intermedios usando los límites superior e inferior mencionados anteriormente.

Un AOC aleatorio preferido es un copolímero de óxido de etileno y $C_nH_{2n}O$, donde n = 3 a 6. En una realización particular, la masa molecular puede ser de aproximadamente 15 kg/mol a aproximadamente 30 kg/mol. Preferentemente, la masa molecular es de al menos aproximadamente 20 kg/mol y/o no más de aproximadamente 25 kg/mol y tiene una relación de masa de óxido de etileno a óxido de propileno que es sustancialmente equimolar.

A diferencia del AOC de bloque, un copolímero aleatorio de óxido u óxidos de alquileno puede sintetizarse directamente a partir de una mezcla apropiada de óxidos de alquileno y, por tanto, las diferentes moléculas de óxido de alquileno se añaden a la cadena del polímero en una secuencia aleatoria. El AOC aleatorio puede ser copolímero o copolímeros de EO y PO. Los copolímeros aleatorios EO/PO tienen una cierta combinación de propiedades que los distinguen de los homopolímeros de EO y PO y el AOC en bloque, y que los hacen especialmente útiles como excipientes para determinadas aplicaciones farmacéuticas. La más importante de éstas es que combinan dos de las propiedades deseables de PEO y PPO, es decir, son líquidos a temperatura ambiente y superiores en un amplio intervalo de pesos moleculares, pero son hidrosolubles. Por el contrario, excepto en pesos moleculares muy bajos (inferiores a 1000 g/mol), PPO no es hidrosoluble y POE es un sólido. Además, a diferencia de la mayoría de los copolímeros de bloque, los AOC aleatorios no se autoasocian en estado puro para formar dominios estructurados o una estructura cristalina (de ahí su naturaleza líquida). Como todos los demás PAO, son solubles en disolventes orgánicos seleccionados, capaces de solubilizar muchas sustancias orgánicas e inorgánicas, incluyendo los fármacos hidrófobos que son poco hidrosolubles y tienen una toxicidad muy baja.

Existen determinadas pruebas de que las moléculas pequeñas de PEO (600 g/mol o menos) pueden metabolizarse in vivo para producir oxalato, que es tóxico. Pero se sabe que los PAO más grandes son inertes y no metabolizables in vivo y se excretan sin cambios. Esto proporciona una ventaja adicional de los líquidos de PAO aleatorios de mayor peso molecular frente al PEO líquido.

Una realización preferida usa un copolímero de óxido de alquileno aleatorio con un peso molecular de aproximadamente 22 kg/mol (AOC aleatorio 22K) y una relación de masa EO:PO de aproximadamente 50:50. Un compuesto de este tipo está disponible en el mercado de BASF Corporation como PLURACOL® V-10. De acuerdo con su fabricante, el V-10 se desarrolló específicamente para su uso en fluidos hidráulicos resistentes al fuego de agua-glicol y, adicionalmente, es adecuado como fluido hidrosoluble, de corte y trituración y en diversas aplicaciones de trabajo de metales. Además, el fabricante desvela que la información completa de toxicidad sobre V-10 aún no se

ha desarrollado completamente y que deben usarse las precauciones normales al manipular cualquier producto químico cuando se trabaja con V-10: por ejemplo, debe usarse protección ocular y debe evitarse el contacto prolongado con la piel. Otra realización preferida es un copolímero de óxido de alquileno aleatorio con un peso molecular de aproximadamente 12 kg/mol (AOC aleatorio 12K) y una relación de masa EO:PO de aproximadamente 75:25.

Se producen AOC aleatorios por diversos fabricantes, incluyendo BASF, Dow Chemical y Sigma/Aldrich con los nombres comerciales PLURADOT®, PLURACOL®, SYNALOX® EPB y EMKAROX®, entre otros. Están disponibles en un intervalo de relaciones EO:PO y pesos moleculares (por ejemplo, de 1000 a 22.000 g/mol) y en geometrías lineales y ramificadas, y se caracterizan habitualmente por su viscosidad en lugar de por su peso molecular. Dow Chemical proporciona varios AOC aleatorios con pesos moleculares en el intervalo de 1.500 a 4.900, incluyendo aquellos con los siguientes códigos: EP 530, EP 1730, EP 435, EP 1660, 15-200, 112-2, UCON 50-HB-5100 y UCON 50-HB-660. Sigma/Aldrich proporciona varios AOC aleatorios con pesos moleculares en el intervalo de 2.500 a 12.000, incluyendo aquellos con los siguientes códigos: 43.819-7, 43.820-0, 43.818-9, 40.918-9. Las aplicaciones médicas para PAO se han centrado en el AOC de bloque. Por el contrario, el uso de AOC aleatorio se ha restringido casi exclusivamente a aplicaciones no médicas y su potencial para proporcionar beneficios médicos se ha pasado por alto en gran medida.

COPOLÍMERO DE ÓXIDO DE ALQUILENO DE BLOQUE

El AOC de bloque puede ser lineal o ramificado y, preferentemente, tiene una masa molecular de aproximadamente 1 kg/mol a aproximadamente 100 kg/mol (es decir, masa molecular promedio de una distribución de polímeros). Puede tener una masa molecular de al menos aproximadamente 2 kg/mol, aproximadamente 4 kg/mol, aproximadamente 6 kg/mol o aproximadamente 10 kg/mol; la masa molecular también puede ser de no más de aproximadamente 10 kg/mol, aproximadamente 15 kg/mol, aproximadamente 20 kg/mol o aproximadamente 50 kg/mol. Un AOC de bloque preferido es un copolímero de óxido de etileno y $C_nH_{2n}O$, donde n = 3 a 6 (se prefiere óxido de propileno). La relación de masa de óxido de etileno con respecto a el otro u otros óxidos de alquileno es preferentemente de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5. Puede tener una relación de masa de al menos aproximadamente 10:90, aproximadamente 25:75 o aproximadamente 40:60; la relación de masa también puede ser no superior a aproximadamente 60:40, aproximadamente 75:25 o aproximadamente 90:10. El compuesto puede describirse adicionalmente mediante intervalos intermedios usando los límites superior e inferior mencionados anteriormente. Las realizaciones preferidas usan un copolímero de óxido de alquileno de bloque con (1) una masa molecular de aproximadamente 6 kg/mol a 10 kg/mol y una relación de masa EO:PO de 60:40 a 90:10 o (2) una masa molecular de aproximadamente 6 kg/mol a 10 kg/mol y una relación de masa EO:PO de 60:40 a 90:10.

Los copolímeros de bloque se sintetizan secuencialmente. En primer lugar, un bloque central habitualmente se polimeriza a partir de un tipo de óxido de alquileno (por ejemplo, PO), después se añaden uno o más bloques externos a los extremos en una segunda etapa de polimerización usando otro óxido de alquileno (por ejemplo, EO). Los poloxámeros (por ejemplo, copolímeros PLURONIC® de BASF) son copolímeros de tribloque A-B-A lineales de EO y PO que tienen la fórmula general $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$, donde x, y son el número promedio de unidades monoméricas de EO y PO en el bloque. Se fabrica un hidrófobo del peso molecular deseado mediante la adición controlada de óxido de propileno a los dos grupos hidroxilo de propilenglicol; después se añade óxido de etileno para intercalar el bloque hidrófobo entre los bloques hidrófilos. Los bloques hidrófilos constituyen del 10 % al 80 % en peso de la molécula final. Los poloxámeros están disponibles en un intervalo de pesos moleculares de 1.100 a 15.000 g/mol y relaciones de PO:EO de 9:1 a 2:8. Los meroxapoles (por ejemplo, PLURONIC® R de BASF) son copolímeros de tribloque lineales similares a los poloxámeros pero con una estructura invertida (B-A-B) y, por tanto, la fórmula general $(PO)_y(EO)_x(PO)_y$. Se obtiene un hidrófilo del peso molecular deseado mediante la adición controlada de óxido de etileno a etilenglicol; después se añade óxido de propileno para crear bloques hidrófobos en el exterior del bloque hidrófilo central. Las propiedades físicas de los copolímeros de bloque varían desde líquidos de baja viscosidad hasta pastas y sólidos, dependiendo de la combinación precisa de peso molecular y relación EO:PO (mayor peso molecular y mayor proporción de OE que aumenta el punto de fusión). Véase la revisión de Schmolka (*J. Am. Oil Chem. Soc.*, 54: 110-116, 1977).

En el código de PLURONIC® de BASF, la designación alfabética deriva de la forma física del producto a temperatura ambiente: L para líquidos, P para pastas y F para formas en escamas (sólidas). Los bloques AOC preferidos son P108, P188, P238, P288, P338, P237, P335 y P407. En la designación numérica, el primer dígito (o los dos primeros dígitos en un código de tres números) multiplicado por 300 indica el peso molecular aproximado del hidrófobo. El último dígito multiplicado por 10 indica el porcentaje aproximado (p/p) del hidrófilo en el copolímero PLURONIC®.

El poloxámero 188 (PLURONIC® F68) (8350 g/mol, 80 % de POE), se ha utilizado para la limpieza tópica de heridas y se ha aprobado para su uso intravenoso como emulsionante para formulaciones que llevan oxígeno perfluorocarbonado. Las soluciones acuosas de un poloxámero tal como el poloxámero 407 (PLURONIC® F127) (12.500 g/mol, 70 % de POE) a una concentración suficientemente alta (normalmente superior a aproximadamente 30 % p/v) se usan como formulaciones de hidrogel para la entrega de fármacos. Estos son el AOC de bloque preferido.

Las poloxaminas (por ejemplo, copolímeros de bloque TETRONIC® de BASF) son polímeros de bloque de poli(óxido de alquileno) simétricos de 4 brazos preparados usando un iniciador de etilendiamina con la fórmula general $[(EO)_x-(PO)_y]_2-NCH_2CH_2N-[(PO)_y-(EO)_x]_2$ y son otro ejemplo de un copolímero de óxido de alquileno que puede usarse para fabricar la composición. También pueden usarse poloxaminas inversas, en las que los cuatro bloques de PEO se añaden antes de los cuatro bloques de PPO.

MEZCLA DE POLÍMEROS DE ÓXIDO DE ALQUILENO ALEATORIOS Y NO ALEATORIOS

Un descubrimiento que constituye una base para la presente invención es que determinados AOC aleatorios son capaces de formar mezclas compatibles o miscibles (es decir, aleaciones) con AOH sólido y AOC de bloque seleccionados. Esta propiedad no reconocida anteriormente diferencia el AOC aleatorio de otros polímeros líquidos, tales como PEO y PPO de bajo peso molecular, que no forman aleaciones con PEO sólido o poloxámeros, o poloxámeros líquidos, que generalmente solamente formarán aleaciones con copolímeros estrechamente relacionados, de manera que no se obtiene ninguna ventaja mediante la mezcla. El ajuste de la relación de masa entre el polímero no aleatorio y el copolímero aleatorio puede usarse para producir composiciones de dureza y viscosidad variables. Para composiciones, la relación de masa (AOC de bloque:AOC aleatorio) puede ser de 1:199 a 199:1. Una relación de masa de aproximadamente 2:98 con AOC aleatorio 22K ya no es un líquido fluido, mientras que una relación de masa de aproximadamente 1:19 con AOC aleatorio 22K es un sólido. La relación de masa puede ser de al menos aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:2; la relación de masa también puede ser de no más de aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1 o aproximadamente 4:1. Las composiciones pueden describirse adicionalmente mediante intervalos intermedios usando los límites superior e inferior mencionados anteriormente.

Las propiedades mecánicas de la mayoría de los polímeros deben ajustarse mediante la inclusión de plastificantes para que sean adecuados para su uso previsto. Los plastificantes se usan para hacer que el polímero sea más blando, más maleable o dúctil y menos quebradizo, y deben ser miscibles con el polímero para cumplir esta función. La mayoría de los plastificantes son moléculas pequeñas, que, por su naturaleza, con frecuencia son tóxicas o no biocompatibles y se liberan fácilmente del polímero. Un plastificante polimérico sería muy valioso para muchas aplicaciones, especialmente uno que fuera biocompatible, atóxico, no metabolizable y eliminable rápidamente. Los plastificantes poliméricos para polímeros y copolímeros sólidos de óxido de alquileno no se han descrito anteriormente. Los esfuerzos exhaustivos de los presentes inventores para encontrar un material biocompatible adecuado que pudiera usarse como ablandador o plastificante finalmente condujeron a la identificación de un intervalo de peso molecular específico de AOC aleatorio que forma mezclas compatibles o miscibles (es decir, aleaciones de polímeros) con AOC y AOH de bloque (véanse las Tablas). No se anticipó el hallazgo de que se podría usar un AOC líquido aleatorio en combinación con un PAO no aleatorio sólido para formar una nueva aleación de polímero con utilidad comercial y, según el conocimiento de los presentes inventores, no se ha descrito anteriormente.

Las aleaciones de polímeros pueden fabricarse con características de manipulación que varían desde una consistencia similar a la grasa hasta una cera dura. Los diferentes niveles de maleabilidad y plasticidad pueden conseguirse, en gran medida, alterando la elección de los componentes y sus proporciones, como se esboza en los Ejemplos y las Tablas. Las diversas otras realizaciones se realizan de una manera similar. El componente de copolímero de AOC de bloque sólido normalmente no se disuelve por el componente de AOC aleatorio líquido a temperatura ambiente. Sin embargo, puede fabricarse una aleación de polímero como se indica a continuación: el componente sólido se lleva a su estado fundido mediante la aplicación de calor. El componente de AOC aleatorio se calienta a la misma temperatura y los dos componentes se mezclan minuciosamente agitando en estado fundido. Tras enfriarse, se forma la aleación AOC. La alteración de la velocidad de enfriamiento también puede usarse para ajustar las características de manipulación y la estructura de la aleación de AOC.

Puede fabricarse una composición no fluida con una cantidad relativamente pequeña del componente de AOC de bloque sólido. Como ejemplo, una aleación que contiene de 2 partes en peso del poloxámero 188 sólido a 98 partes del AOC aleatorio 22K líquido no fluye a temperatura ambiente (véanse las Tablas). Por otro lado, un hidrogel fabricado a partir de poloxámero 188 y agua requeriría el 30 % del sólido para formar un gel no fluido a 37 ºC, pero aún fluiría a temperaturas más bajas.

Las composiciones pueden formularse como alternativa en forma sólida o líquida (por ejemplo, molienda, agitación, amasado o agitación), pero se prefiere el calentamiento de la composición para conseguir la uniformidad con formas sólidas o viscosas. La composición puede esterilizarse mediante técnicas convencionales tales como autoclave o irradiación. Puede moldearse a mano; aplicarse con un cepillo, varilla plana o con forma o jeringuilla; conformarse en una barra o palo; o implantarse/colocarse en el cuerpo. Un dispositivo puede recubrirse, o un agente bioactivo puede mezclarse, con excipiente. La maleabilidad, la termoplasticidad y la viscosidad pueden medirse mediante métodos conocidos en la técnica. De forma similar, la biocompatibilidad y la no toxicidad pueden analizarse mediante métodos conocidos en la técnica.

En una realización preferida, la composición se fabrica mezclando una relación 1:1 en peso de una mezcla en peso de AOC de bloque que es un sólido a temperatura ambiente, tal como el poloxámero 188, con AOC aleatorio, tal

como AOC aleatorio 22K, que es un líquido a temperatura ambiente. Sin embargo, puede crearse un intervalo de propiedades físicas para la aleación de AOC dependiendo de su uso previsto (véanse las Tablas).

En su estado anhidro, el poloxámero 407 (PLURONIC® F127) es un sólido duro y está disponible en forma de un polvo arenoso o en forma de escamas y, como tal, no es muy útil. La adición incluso de pequeñas cantidades del AOC aleatorio 22K ablanda el material duro, produciendo una cera homogénea o un material similar al jabón con características de manipulación mejoradas, pero con el tensioactivo y otras propiedades similares a las del poloxámero 407 original. Con concentraciones crecientes del AOC aleatorio, la composición se vuelve más maleable.

A la inversa, el AOC aleatorio 22K es un líquido fluido y viscoso a temperatura ambiente. Mediante la adición de tan poco como un 2 % (p/p) de poloxámero 188, se forma una aleación de polímero que se maneja como un sólido graso y no fluye a temperatura ambiente.

Se anticipa que se desarrollarán otros AOC sintéticos y estarán disponibles en el mercado. Es concebible que se pueda fabricar un compuesto de alto peso molecular que sea un líquido a temperatura ambiente, que caiga fuera de la clasificación estricta de un AOC aleatorio, o que un compuesto esencialmente sólido de AOC no esté compuesto estrictamente de bloques. Es totalmente concebible que se pueda hacer que un copolímero de PAO contenga secciones de un copolímero de bloque y un copolímero aleatorio. Dichos equivalentes deben incluirse dentro del alcance de la protección.

UTILIDADES MÉDICAS

Algunas realizaciones se refieren a un material adhesivo que puede usarse en cirugía ortopédica, odontología, reconstrucción, cirugía espinal y craneofacial, y otras aplicaciones quirúrgicas debido a sus propiedades mejoradas. Numerosos usos incluyen el uso como agente de hemostasia ósea o como un agente adhesivo que puede, por ejemplo, facilitar la adherencia de un tornillo a la pala de un destornillador. En una realización preferida, una aleación de polímero se fabrica usando una relación 1:1 de poloxámero 407 de calidad NF (PLURONIC® F127NF) y AOC aleatorio 22K. Las características de manipulación de esta formulación lo hacen especialmente útil como agente de hemostasia ósea, ya que la cera pegajosa y cohesiva se adhiere bien al hueso, incluso cuando la superficie del hueso está húmeda. Por el contrario, con la técnica anterior, las realizaciones preferidas proporcionan una aleación de polímero biocompatible, sustancialmente atóxica, estable (es decir, no metabolizable y fácilmente eliminable) con características de manipulación superiores.

Los materiales de implantes porosos son útiles para la reparación o reconstrucción del esqueleto óseo. Pueden usarse implantes para rellenar defectos óseos o para aumentar o reemplazar los huesos o cartílagos en seres humanos o animales. Los implantes porosos con un tamaño de poro de 60 micrómetros o más presentan crecimiento interno de tejido dentro de sus poros. Se deposita colágeno dentro de los poros y forma un complejo altamente estático, que es resistente a las infecciones y la exposición. Para que una composición porosa sea eficaz como material de implante, debe cumplir con cuatro criterios: (1) biocompatibilidad, (2) los poros deben ser lo suficientemente grandes para permitir el crecimiento del tejido, (3) los poros deben interconectarse y (4) la estructura del implante debe ser tanto permanente como lo suficientemente rígida para mantener el marco poroso en las condiciones encontradas en el sitio implantado. Para ser útil, el material también debe ser lo suficientemente fácil de usar en un entorno clínico. También es deseable que el material sea atóxico, tenga una vida útil relativamente larga, sea relativamente económico y tenga buenas características de manipulación. Es necesario mejorar la característica de manipulación y añadir una composición reabsorbible para rellenar o cubrir los poros. Rellenar o cubrir los poros permitiría que el implante se deslice a través de los planos tisulares y evitaría que entren residuos en el implante.

Por tanto, un objeto adicional es crear un implante poroso cuyos poros estén rellenos o cubiertos con una sustancia reabsorbible.

Los implantes porosos utilizados en seres humanos y animales se fabrican mediante la sinterización de partículas sólidas tales como polietileno, PMMA o titanio; o se adaptan a partir de sustancias naturales tales como el coral en el caso de la hidroxiapatita coralina porosa. El polietileno, un material biológicamente inerte, tiene numerosas aplicaciones en cirugía. Es un hidrocarburo de cadena lineal sintetizado mediante la polimerización de etileno. La hidroxiapatita y el fosfato tricálcico son similares en su composición al componente mineral principal del hueso y pueden reabsorberse o remodelarse, dependiendo de su formulación. Las partículas que contienen metacrilato y silicona no se prefieren para su uso.

La colocación de implantes porosos en uno o más defectos óseos es un procedimiento quirúrgico común. Los materiales de implante que permiten que el hueso crezca dentro de los poros se consideran osteoconductores. Los implantes que tienen un componente bioactivo que induce la formación de hueso, tales como los implantes fabricados a partir de un hueso extraído de una ubicación diferente, se consideran osteoinductores. En el caso de que sea deseable que el hueso nativo finalmente reemplace el implante, puede ser preferible material que pueda ser remodelado por el cuerpo. En ciertas situaciones clínicas, como un defecto en el cráneo humano adulto, no se espera que el hueso crezca y es preferible una formulación no reabsorbible. Los estudios han demostrado que, en el

esqueleto craneofacial, varios implantes sólidos utilizados habitualmente provocan una reabsorción ósea adyacente al sitio de implantación. Los implantes porosos pueden no tener el mismo efecto.

La mayoría de los implantes porosos que permiten el crecimiento de tejido son estructuras macizas con una estructura microporosa. Para ser clínicamente útiles, con frecuencia es necesario que sean esculpidos por el cirujano en su forma deseada. La estructura microporosa del implante puede hacer que el implante se adhiera al tejido, como una pieza de cierre de gancho y bucle VELCRO, lo que dificulta la colocación del implante. La deposición de residuos en los poros es otro inconveniente no deseable del uso de implantes porosos. Para disminuir el riesgo de infección bacteriana, el implante puede empaparse en una solución antibiótica antes de su uso.

Un implante cuyos poros se rellenen con un excipiente biocompatible sería una mejora sobre los implantes en el uso clínico actual. Rellenar temporalmente esos poros hasta el momento en que se produce el crecimiento del tejido eliminaría la acumulación de residuos dentro del implante y podría disminuir la incidencia de infección bacteriana. Rellenar temporalmente los poros con un excipiente adecuado también mejoraría sus características de manipulación para hacer que el implante sea más lubricante y menos dañino para el tejido, permitiendo de este modo que el implante se deslice a lo largo de los planos tisulares durante la colocación quirúrgica. El excipiente apropiado también podría adherirse en presencia de fluidos corporales y disminuir la incidencia de mala posición que puede producirse después de la colocación del implante. El excipiente biocompatible también podría servir como vehículo de productos terapéuticos. Por ejemplo, los compuestos químicos podrían liberarse con el tiempo a medida que se reabsorbe el excipiente.

Un vehículo o excipiente preferido debe ser biocompatible, atóxico, no metabolizable, fácilmente eliminable, relativamente económico y tener buenas características de manipulación. La composición puede permitir que un implante sea lubricante para deslizarse a lo largo de los planos tisulares, pero también debería permitir que el implante se adhiera a las estructuras circundantes cuando se alcanza su posición final. Puede usarse cohesión para mantener el tejido temporalmente sujeto hasta que se puedan hacer fijaciones más permanentes. Una formulación anhidra podría aumentar la semivida de un agente biológico y reducir el riesgo de contaminación.

En una realización preferida, se aplica cera ósea hidrosoluble a la superficie de un implante poroso, por ejemplo, un implante de hidroxiapatita poroso, coralino, que haría que el implante se vuelva resbaladizo cuando esté en contacto con fluidos tisulares, facilitando de este modo la colocación del Implante mediante la reducción de la adherencia del tejido blando circundante.

En otra realización preferida, puede hacerse un implante poroso de manera que sus poros se rellenen en gran parte o completamente con un polímero reabsorbible. Esto podría conseguirse, por ejemplo, colocando un implante de polietileno poroso en una composición de polímero fundido al vacío y después dejándolo enfriar. El implante resultante se deslizaría a lo largo de los planos tisulares, se mantendría flexible y sería resistente a la acumulación de residuos dentro de sus poros. Una vez implantado, podría producirse un crecimiento vascular y de tejidos blandos hacia dentro de los poros del implante a medida que se reabsorbe la aleación de polímero.

La técnica anterior enseña el uso de AOC aleatorio como lubricantes con una alta afinidad por las superficies metálicas. Pero los AOC aleatorios son líquidos que, como los aceites, fluirán lejos de las superficies a menos que se reemplacen continuamente. Para formular una grasa que se mantenga en el lugar para lubricar rodamientos y similares, los fabricantes de dichos productos con frecuencia combinarán una materia prima a base de homopolímero de AOC o AO con un jabón iónico, generalmente a base de litio, calcio o sodio. Existe una necesidad no satisfecha de un lubricante similar a una grasa no fluido, no iónico, no corrosivo y completamente hidrosoluble, en particular uno que sea biocompatible y adecuado para su uso en medicina y cirugía. En otra realización, una composición hidrosoluble se usa como un lubricante no fluido, no corrosivo e hidrosoluble.

Durante la cirugía, la lubricación de instrumentos u otros dispositivos por lo general se limita a solución salina fisiológica y los propios fluidos del paciente. El uso de sustancias lubricantes derivadas de fuentes humanas o animales corre el riesgo de una respuesta inmunitaria y la transmisión de agentes infecciosos. Existe la necesidad de un vehículo seguro, biocompatible y económico que pueda usarse como lubricante quirúrgico que pueda aplicarse cuando sea necesario. Un lubricante de este tipo podría disminuir la lesión tisular y/o mejorar las características de manipulación de los dispositivos a medida que pasan a través del tejido. Son ejemplos de lesiones provocadas por instrumentos quirúrgicos quemaduras de tejido abrasivas provocadas por instrumentos endoscópicos a medida que se mueven a lo largo de planos tisulares estrechos. Los implantes quirúrgicos, tales como los fabricados a partir de polietileno poroso, son especialmente difíciles de hacer pasar a lo largo de los planos tisulares, puesto que los tejidos blandos tienden a adherirse a estos implantes. Los implantes mamarios, especialmente aquellos con una superficie texturizada que se colocan a través de incisiones pequeñas y lejanas, pueden ser muy difíciles de colocar sin una lubricación suficiente. Por tanto, la composición puede utilizarse como un vehículo para dispositivos (por ejemplo, implantes, instrumentos) para facilitar la inserción.

En una realización, la aleación de AOC puede usarse como lubricante y/o protector. Por ejemplo, una aleación de polímero fabricada usando una relación 1:19 de poloxámero 407 de calidad NF (PLURONIC® F127NF) y AOC aleatorio 22K se podría aplicar a la superficie de un instrumento quirúrgico de acero, antes de que el instrumento se

use en cirugía. La aleación de polímero serviría como protector y tendría la ventaja sobre la técnica anterior ya que no es líquida, por tanto, no fluiría, ni sería absorbida por los paños que normalmente entran en contacto con instrumentos quirúrgicos. Tendría la ventaja añadida de ser completamente hidrosoluble y atóxica. Una vez utilizada en cirugía, en presencia de fluidos tisulares, la superficie del instrumento se volvería lubricante, lo que aumentaría la capacidad del instrumento para deslizarse a lo largo de las superficies del tejido.

Otra realización es un material adhesivo compuesto de una matriz (por ejemplo, PEO o un copolímero de AOC de bloque o un copolímero de AOC aleatorio o una combinación de los mismos) combinada con un relleno poroso o sólido para su uso en cirugía.

En varias aplicaciones clínicas, es ventajoso construir una estructura porosa colocando un agregado de partículas o gránulos sólidos que se fijen en su ubicación deseada mediante el crecimiento de tejido blando dentro de los espacios entre las partículas. El hueso de aloinjerto es una fuente sustitutiva de partículas sólidas. Está fácilmente disponible y excluye las complicaciones quirúrgicas y la morbilidad del paciente asociadas al hueso autólogo como se ha indicado anteriormente. El hueso de aloinjerto puede considerarse una matriz de hidroxiapatita reforzada con fibra de colágeno que contiene proteínas morfogénicas activas (PMO) y puede proporcionarse en forma estéril. El componente mineral puede retirarse del hueso para formar una matriz ósea desmineralizada (MOD). Dicha MOD es naturalmente osteoinductora y osteoconductora. Una vez implantada quirúrgicamente, la MOD se incorpora completamente en el tejido del paciente y se ha utilizado en cirugía ósea para rellenar defectos óseos. La MOD generalmente está disponible en forma liofilizada o secada por congelación y estéril para proporcionar una vida útil más larga. La MOD en esta forma por lo general es muy basta y seca y es difícil de manipular por el cirujano. Se sabe que la MOD puede suministrarse en una matriz de disolventes de bajo peso molecular, pero se sabe que son tóxicos para el tejido circundante y forman una composición líquida.

Por tanto, una realización es usar la composición como una matriz para MOD. Como ejemplo, puede usarse una composición que contenga una relación de masa 1:2 de poloxámero 407 (PLURONIC® F127NF) y AOC aleatorio 22K. La masilla de MOD resultante tiene características de manipulación superiores y adherirá la MOD al sitio deseado, es atóxica para el tejido circundante y no contiene agua que pueda inactivar las proteínas morfogénicas óseas en la MOD.

Los materiales inorgánicos también pueden proporcionar una matriz para que crezca nuevo hueso en el sitio quirúrgico. Estos materiales inorgánicos incluyen hidroxiapatita obtenida de coral marino o derivados sintéticos. Cualquiera de las formas puede mezclarse con la sangre y/o la médula ósea del paciente. Los gránulos de hidroxiapatita pueden usarse como incrustaciones o incrustaciones de superficie óseas. Los gránulos pueden mezclarse con colágeno microfibrilar y sangre del paciente. Aunque la mezcla se denomina una "pasta" en el presente documento, también puede describirse como un gel, masilla o suspensión, según sus características de manipulación.

Son deseables partículas con tamaños (es decir, la dimensión más grande) en el intervalo de aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros (o de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 150 micrómetros) para minimizar la posibilidad de migración de partículas por fagocitosis y para facilitar la inyectabilidad. La fagocitosis se produce cuando partículas más pequeñas del orden de 15 micrómetros o menos son engullidas por las células y son retiradas por el sistema linfático del sitio donde el material de aumento se ha introducido dentro de los tejidos, generalmente por inyección. En el extremo inferior, las partículas de más de 15 micrómetros (normalmente de 35 micrómetros o más) son demasiado grandes para ser fagocitadas y pueden separarse fácilmente mediante técnicas de clasificación conocidas (por ejemplo, filtración, exclusión en gel, tamizado molecular). Para una población de partículas sustancialmente esféricas, el diámetro puede variar de aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros para al menos la mayoría de la población. Por tanto, es relativamente simple producir intervalos de tamaño de partícula estrechos o equivalentes que sean deseables para su uso.

Las partículas pueden comprender al menos aproximadamente el 10 % (v/v), al menos aproximadamente el 25 % (v/v), no más de aproximadamente el 40 % (v/v), no más de aproximadamente el 64 % (v/v) o combinaciones de los mismos. La composición puede amasarse o trabajarse de otro modo para obtener una distribución homogénea de partículas dentro de la composición. Sin embargo, dicho trabajo se evita, si se desea una distribución no homogénea y las diferentes composiciones pueden incluso laminarse juntas.

Como ejemplo, se mezclan partículas de polietileno que varían en tamaño de 50 a 300 micrómetros con una composición que contiene una relación 1:2 de poloxámero 407 (PLURONIC® F127NF) y AOC aleatorio 22K. La masilla de polímero resultante puede usarse para rellenar defectos craneales. La matriz realiza dos tareas importantes: forma una masilla cohesiva y sirve para adherir las partículas al sitio de implantación previsto. En este sentido, la composición es superior a la técnica anterior.

Los excipientes son sustancias biológicamente inactivas que se asocian a, con frecuencia en combinación, fármacos, dispositivos y otros agentes terapéuticos para fabricar un producto terapéutico. Se pueden clasificar por la función o funciones que realizan como aglutinantes, disgregantes, cargas, diluyentes, agentes de suspensión,

agentes dispersantes, lubricantes, potenciadores de flujo, ablandadores, plastificantes y recubrimientos. Aunque biológicamente inertes, pueden ser componentes críticos y esenciales de un producto terapéutico. Pueden usarse para reducir la capacidad de un agente bioactivo, potenciar la biodisponibilidad y/o controlar la ubicación y la velocidad de liberación del agente bioactivo. También se les puede exigir que entreguen una formulación farmacéutica por una vía deseada, ya sea oral, parenteral, enteral o tópica y, si corresponde, potenciar el aspecto y la palatabilidad del producto. En muchos productos terapéuticos, los excipientes constituyen la mayor parte de la forma de dosificación total. El excipiente puede esterilizarse antes de la formulación mediante autoclave o irradiación o la formulación puede esterilizarse como parte de su producción. Además, puede incluirse un vehículo en el producto terapéutico. Puede ser agua, otra solución acuosa con tampón y/o sales fisiológicas, solución no acuosa, emulsión o suspensión. El dispositivo puede ser un relleno, anclaje, catéter, implante, placa, prótesis, tornillo, sutura, instrumento quirúrgico o similar; puede estar hecho de hueso (por ejemplo, esquirlas o polvo) o un derivado del mismo (por ejemplo, hueso desmineralizado), cerámica (por ejemplo, sal de calcio, especialmente hidroxiapatita), vidrio, polietileno o metal (por ejemplo, acero inoxidable, titanio). El fármaco puede ser un factor de crecimiento óseo o proteína morfogénica, hormona, otra proteína, ácido nucleico (por ejemplo, ADN, ARN, análogos o mezclas de los mismos), analgésico o anestésico, antibiótico, antiséptico, narcótico, esteroide o agente antiinflamatorio no esteroideo, o similar.

Las composiciones también son adecuadas como vehículos o excipientes para la entrega de agentes bioactivos, dispositivos médicos/quirúrgicos (por ejemplo, implantes e instrumentos) y otros productos terapéuticos (por ejemplo, no poliméricos). Los artículos pueden estar recubiertos con un vehículo o los productos químicos pueden mezclarse con un excipiente. La esterilización puede realizarse en un autoclave o por irradiación para su uso in vivo.

Las proteínas morfogénicas óseas (PMO) y el TGF-beta son dos ejemplos de sustancias bioactivas. Pueden formularse otros factores de diferenciación, factores de células madre, antibióticos, anticuerpos, antígenos, quimioterápicos, citocinas/quimiocinas, enzimas y sus sustratos (por ejemplo, activadores, inhibidores o reactivos), receptores (especialmente formas secretadas y miméticos de los mismos) o sus ligandos (por ejemplo, agonistas o antagonistas), moléculas de señalización (por ejemplo, mediadores de una vía de transducción de señales, agonistas o antagonistas de los mismos) en una composición con la composición.

Para su uso como vehículo o excipiente, los atributos de ser biocompatible, sustancialmente atóxico, simple de fabricar y fácilmente eliminable por un ser humano o animal son importantes. Además, la composición puede solubilizar compuestos hidrófobos y de este modo liberarlos en solución. Una formulación anhidra tiene el beneficio de proporcionar un excipiente estable a aquellos agentes bioactivos que son lábiles en un ambiente acuoso. Además, si hay agua presente, la composición sirve para unir el agua para que no esté disponible para interactuar con el agente bioactivo. Pueden incorporarse compuestos no hidrosolubles en una composición polimérica y después administrarse a un sujeto. No hay técnica anterior conocida que tenga estos atributos.

Son ejemplos de un vehículo o excipiente (1) aleación de polímero que contiene una relación de masa 1:2 de poloxámero 407 (PLURONIC® F127NF) a AOC aleatorio 22K y (2) aleación de polímero que contiene una relación de masa 1:1 de poloxámero 188 (PLURONIC® F68NF) y AOC aleatorio 22K.

Ciertos vectores, tales como virus y partículas infecciosas, análogamente necesitan un excipiente que esté libre de agua. Una realización es proporcionar un excipiente para vectores biológicos que sea biocompatible, sustancialmente atóxico y se pueda formular para que no contenga agua. Dicho excipiente tiene utilidad en la administración de vectores a células, tejidos, órganos, animales y plantas.

Las articulaciones de algunos instrumentos quirúrgicos (por ejemplo, tijeras y pinzas) normalmente deben limpiarse y las articulaciones necesitan lubricación. Dichos instrumentos pueden sumergirse en leche para instrumentos antes de su uso en cirugía. Por tanto, además del uso como detergente, la composición puede usarse como lubricante. La eficacia de una composición como leche de instrumentos puede potenciarse debido a su biocompatibilidad, fluidez, no toxicidad sustancial y solubilidad en agua.

Como se ha descrito anteriormente, puede usarse una composición como excipiente para la entrega de fármacos o en la fabricación de otras composiciones que contienen agentes bioactivos para entregar dichos compuestos a un sujeto a través de una diversidad de vías, incluyendo la percutánea, entérica, intranasal o respiratoria, tópica y a través de membranas mucosas (por ejemplo, el recto). Cuando se ingiere por vía oral en cantidad suficiente, la composición puede tener actividad biológica por sí misma debido a la capacidad de atraer agua dentro del aparato gastrointestinal y puede actuar como laxante.

Las heridas abiertas, en particular aquellas que están infectadas o tienen tendencia a filtrar fluidos, continúan siendo un problema de gestión difícil para los proveedores de atención médica. El objetivo de la gestión del cuidado de heridas en estas situaciones incluye mantener la herida húmeda, optimizando de este modo las condiciones para que la herida cicatrice; retirar el exceso de fluido y los residuos de la herida; y minimizar o tratar infecciones. Sería ventajoso que un componente del apósito para heridas permanezca húmedo, tenga la capacidad de retirar o absorber el exceso de fluido y se formule para incluir un agente antimicrobiano. Por tanto, una realización proporciona dicha sustancia para el cuidado de heridas.

Existe una diversidad de formulaciones tópicas que abarcan cremas, geles y pomadas, incluyendo filtros solares y apósitos para heridas. Existe una necesidad no satisfecha de un componente lubricante que absorba agua y, por tanto, sea beneficioso en el tratamiento de heridas filtrantes y úlceras por estasis. La composición puede envasarse en un frasco o tubo, puede aplicarse a la herida y después opcionalmente puede cubrirse con un apósito oclusivo o no oclusivo. Como alternativa, puede preenvasarse con el apósito en condiciones asépticas.

Por tanto, en algunas realizaciones, la composición puede usarse como laxante o apósito para heridas.

UTILIDADES NO MÉDICAS

La cera es una sustancia orgánica similar al plástico que es sólida a 25 ºC y funde a un líquido cuando se calienta. Debido a que la cera es de naturaleza plástica, se deforma con presión sin la aplicación de calor. El término "cera" se aplica a un gran número de compuestos químicamente diferentes y ha llegado a incluir compuestos que son hidrosolubles. Se dice que estas ceras tienen las propiedades de la dispersión acuosa. La Patente de los EE.UU. 6.554.052 enseña el uso de una cera hidrosoluble para disminuir la cantidad de metal precioso en la producción de joyas y su utilidad en el proceso de fundición "a cera perdida". Existe la necesidad de mejorar las características de manipulación y la facilidad de fabricación de ceras hidrosolubles.

En una realización, la composición se usa como una cera.

Existe la necesidad de formular lápices de cera y pasteles para que sean atóxicos y se puedan lavar con agua. La Patente de los EE.UU. 4.978.390 enseña una composición en forma de un lápiz de cera o mina de lápiz marcador que puede lavarse de telas, papel de pared y superficies pintadas. Una realización preferida de la composición contiene un derivado de epóxido de una resina de poli(etilenglicol). Dicha composición tiene la desventaja de dejar residuos después de la aplicación de agua. Existe la necesidad de un lápiz de cera hidrosoluble simple, económico y sustancialmente atóxico.

Las composiciones apropiadas (por ejemplo, una aleación de polímero de aproximadamente tres partes en peso de poloxámero 338 y una parte en peso de AOC aleatorio 22K) producen una cera de dureza media que no es quebradiza y que puede frotarse sobre una superficie tal como papel, sin escamarse o fracturarse, como un lápiz de cera normal. Puede usarse una amplia gama de colorantes inocuos para colorear la composición, incluyendo los que se usan actualmente para teñir los tipos normales de lápices de cera para niños, simplemente mezclando con la mezcla de polímero fundido antes de moldear el material en un molde de lápiz de cera con la forma apropiada. El lápiz de cera formado de este modo está hecho solamente de dos componentes económicos más el colorante, es atóxico y tiene la utilidad de un lápiz de cera normal para dibujar, pero es completamente hidrosoluble. Cuando se añaden en forma de un polvo fino a la composición fundida, muchos colorantes hidrófilos (por ejemplo, azul de metileno) se dispersan, pero no se disuelven. Los lápices de cera formulados de este modo pueden tener un aspecto pálido, ligeramente moteado. En el uso, estos lápices de cera solo marcan ligeramente el papel. Sin embargo, puesto que la cera de lápiz de cera es hidrosoluble, la aplicación posterior de una pequeña cantidad de agua en el papel da como resultado el desarrollo de colores brillantes y saturados con frecuencia bastante diferentes del color aparente del lápiz de cera utilizado. De este modo, estas composiciones tienen utilidad como nuevos materiales artísticos. Otro beneficio obvio del lápiz de cera hidrosoluble es la simplicidad de la limpieza si el lápiz de cera se usa incorrectamente. Se usan colorantes lavables y otros tintes como pigmento.

En otra realización, la composición se usa como un vehículo para un pigmento de color que podría usarse en la fabricación de lápices de cera lavables.

Se han utilizado poloxámeros y otros detergentes para esterilizar superficies y materiales. Dichos agentes están por lo general en forma de polvo o escamas. Existe la necesidad de un jabón, detergente o quitamanchas no iónicos que tengan la utilidad de los poloxámeros, incluyendo la capacidad de actuar en soluciones con un alto contenido de minerales (por ejemplo, agua dura) o soluciones de alta salinidad (por ejemplo, tales como agua salobre o agua de mar), y pueden proporcionarse en una forma física ventajosa con características de manipulación mejoradas, tales como una barra sólida o una barra de fricción. En este caso, la composición proporciona la funcionalidad tensioactiva de un detergente no iónico en una forma cómoda y fácil de usar.

Las propiedades tensioactivas de la composición son beneficiosas cuando se necesita un limpiador o quitamanchas no iónico. Un limpiador de este tipo es beneficioso porque es seguro para el medio ambiente, no deja restos de jabón y funcionará en entornos de agua dura y agua salada. Como ejemplo, una aleación de aproximadamente el 60 % en peso de poloxámero 188 y el 40 % en peso de AOC aleatorio 22K puede fundirse y moldearse en forma de barra, preferentemente similar a la forma de una pastilla de jabón convencional. La formulación puede usarse como una barra limpiadora y tiene un aspecto muy similar al del jabón de glicerina, que puede potenciarse adicionalmente incluyendo otros agentes de limpieza, potenciadores, colorantes, fragancias y humectantes en la formulación, si así se desea. El principal valor de esta realización es que la propiedad tensioactiva no iónica del poloxámero 188, que en su forma normal es un material granular de color blanco duro, puede aplicarse a tareas para las que no se ha utilizado anteriormente, tal como el lavado de manos, en una forma de barra familiar, sencilla y cómoda. También pueden usarse otros poloxámeros o copolímeros de bloque similares en lugar del poloxámero 188. La pastilla de

jabón no iónica es eficaz para su uso como limpiador de manos mecánico para eliminar la suciedad aceitosa o grasosa, funcionará con agua dura sin producir restos de jabón y puede usarse en agua salada.

Se usan agentes de liberación acuosos en aplicaciones tales como el moldeo. Existe la necesidad de un agente de liberación atóxico, no corrosivo, hidrosoluble, no fluido y económico que se adhiera a una superficie pero que se libere a demanda, tal como cuando se coloca en un ambiente acuoso.

En una realización, se usa una composición hidrosoluble como un agente de liberación acuoso.

Para su uso como un lubricante sintético hidrosoluble, no a base de petróleo, la composición puede formularse en cualquier número de calidades diferentes, desde una cera dura hasta una grasa blanda, simplemente variando las proporciones de los componentes. Una mezcla de aproximadamente el 30 % (p/p) de un AOC aleatorio, tal como el AOC aleatorio 22K, y aproximadamente el 70 % de AOC de bloque, tal como el poloxámero 188, moldeada en una forma de barra simple (por ejemplo, en un tubo retráctil) proporciona una barra de lubricante de dureza media que puede frotarse cuando sea necesario o puede aplicarse de manera segura directamente a superficies en movimiento, herramientas de corte (por ejemplo, hojas de sierra, brocas, máquinas de cepillado) o piezas de maquinaria. La naturaleza no oleosa, hidrosoluble, de la composición es útil para evitar daños o manchas en el mecanizado de materiales delicados o madera, y simplifica la limpieza. La composición tiene ventajas adicionales cuando se usa como lubricante metálico porque el componente de AOC aleatorio es atraído y se desprende de las superficies metálicas calientes. Las propiedades no corrosivas también son un beneficio para las aplicaciones de trabajo de metales.

Puede usarse una mezcla mediana de aproximadamente el 40 % de AOC aleatorio 22K, aproximadamente el 60 % de poloxámero 188 en forma de pastilla o barra como lubricante para frotar sobre la parte inferior de esquís, tablas de snowboard y similares. Para esta aplicación, la falta de toxicidad, la seguridad ambiental probada y la naturaleza no corrosiva de los materiales componentes son especialmente ventajosas.

Como ejemplo de una grasa, del 95 % al 98 % de AOC aleatorio 22K y del 2 % al 5 % de poloxámero 188 se mezclaron para proporcionar una grasa semisólida de dura a blanda, que no fluye por gravedad a temperatura ambiente. Es una alternativa útil a la grasa, especialmente para lubricar partes metálicas, porque es menos lábil que los aceites naturales o derivados del petróleo, con los beneficios adicionales de ser hidrosoluble, biocompatible y sustancialmente atóxica. Con cantidades muy bajas de AOC de bloque, la mezcla puede convertirse en un líquido viscoso, algo pegajoso y aceitoso que tiene utilidad como lubricante.

Cualquier composición lubricante también puede usarse como vehículo para otros modificadores de fricción (partículas de TEFLON, coloides, etc.), incluyendo modificadores de fricción potencialmente útiles que no son fácilmente solubles en aceite.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen más en particular la invención, pero están destinados únicamente a fines ilustrativos. Cualquier realización que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

Ejemplo 1 - Caracterización de composiciones poliméricas

La caracterización específica de diversas realizaciones puede determinarse mediante el uso de diversas técnicas especializadas (por ejemplo, calorimetría de barrido diferencial de alta sensibilidad), que pueden usarse para someter a ensayo la naturaleza precisa de la aleación y la interacción entre las moléculas componentes. En particular, la miscibilidad puede confirmarse por alteraciones en la temperatura de transición vítrea (Tv) de la aleación con respecto a la Tv de los componentes individuales, si las Tv de los componentes individuales son suficientemente diferentes. Sin embargo, dichas mediciones en mezclas de polímeros pueden ser muy difíciles de hacer e interpretar, incluso por expertos en el campo. Si se obtienen buenos resultados, con frecuencia se limitan estrictamente a la composición precisa, a la fracción de volumen y a la temperatura a la que se realizó la medición e, incluso con el mejor análisis teórico, estos datos pueden tener poco valor predictivo para otras combinaciones de polímeros, incluso con solamente ligeras diferencias en el peso molecular o estructura. Por tanto, resultó más conveniente seleccionar las mezclas de polímeros mediante observación directa macroscópica y microscópica, para determinar qué combinaciones proporcionan las propiedades físicas de combinación deseadas y para determinar si los polímeros son compatibles o miscibles en la escala microscópica, como se indica a continuación.

Se mezclaron AOH o AOC no aleatorio y AOC aleatorio en diversas proporciones. Se colocaron cantidades apropiadas (p/p) de cada polímero en un recipiente de vidrio para preparar 10 g de mezcla de polímero y se calentaron en un microondas durante 60 a 90 segundos para fundir el componente sólido (el tiempo se varió según fue necesario para la mezcla de polímero alcanzara aproximadamente 80 ºC). Después de mezclar minuciosamente, las muestras se centrifugaron a 500g durante 2 minutos para eliminar cualquier burbuja de aire. Todas las muestras tuvieron un aspecto transparente como el agua en estado fundido a 80 ºC.

Para la evaluación macroscópica, las mezclas de polímeros fundidos se recalentaron a 80 ºC y se fundieron en pequeñas barras vertiéndolas en moldes de aluminio individuales de 2 pulgadas (5,08 cm) x 0,75 pulgadas (1,90 cm) x 0,1 pulgadas (0,25 cm) de profundidad y se mantuvieron a 4 ºC hasta que quedaron completamente fijas (menos de 5 minutos). El aspecto y las propiedades mecánicas de cada muestra se evaluaron visualmente y mediante moldeo manual de una manera que simula algunas de las aplicaciones previstas de la aleación polimérica. Para los ensayos microscópicas, se pipetearon de 15 µl a 20 µl de la masa fundida en un portaobjetos de microscopio sobre una placa caliente controlada termostáticamente. Se colocó un cubreobjetos encima de la masa fundida y se aplicó una ligera presión para hacer que la mezcla de polímeros fluyera solo hacia los bordes del cubreobjetos de 25 mm x 25 mm, para formar una capa delgada y uniforme. Después se retiró el portaobjetos de la placa caliente y se examinó bajo el microscopio. Se fotografiaron esferulitas de copolímero o mezclas inmiscibles con un aumento de 10X. Se usó un sistema de contraste de interferencia diferencial (polarizadores cruzados) para potenciar el patrón de birrefringencia característico (cruz de Malta) mostrado por los cristales de esferulita.

Se evaluaron tres copolímeros aleatorios: un AOC aleatorio de 22.000 g/mol de tres ramas (AOC aleatorio 22K) con una relación EO:PO de 1:1 (BASF Pluracol® V-10); un AOC aleatorio de 12.000 g/mol lineal (AOC aleatorio de 12K) con una relación EO:PO de 3:1 (Sigma-Aldrich n.º 43.820-0) y un AOC aleatorio de 3.900 g/mol (AOC aleatorio 3,9K) con una relación EO:PO de 1:1 (Dow UCON 50-HB-5100). Los copolímeros no aleatorios se seleccionaron de una gama de copolímeros de bloque Pluronic® (F68, F88, F98, F108, F87, F127) y fracciones de PEO (homopolímero) de diversos pesos moleculares (aproximadamente 1.500 2000, 3.500, 5.000, 7.500, 12.000, 20.000 y 35.000 g/mol). Las Tablas en las páginas 45-50 indican composiciones que son ejemplos de referencia.

Las propiedades macroscópicas de las combinaciones de polímeros se describen en las Tablas, incluyendo datos descriptivos y una clasificación semicuantitativa para cada propiedad de interés, para lo que se usó la aleación 1:1 de F68 y V-10 como punto de referencia. Los datos muestran los intervalos de compatibilidad para diferentes tipos y masas moleculares de poloxámeros y moléculas de PEO con cada uno de los tres copolímeros aleatorios.

Para el copolímero aleatorio 22K, se podrían hacer mezclas macroscópicamente compatibles con F68 (poloxámero 188) en un amplio intervalo de proporciones, del 2 % al 98 %, sin pruebas de incompatibilidad. Las mezclas con una baja proporción de F68 (el 2 % y el 5 % en las tablas) se asemejaban a las grasas transparentes e incoloras, mientras que las otras eran sólidos cerosos, que iban de muy blandos a muy duros, de aspecto similar a otras formas de cera (por ejemplo, cera de parafina o cera de vela). Las propiedades de manipulación de las aleaciones se relacionaron estrechamente con las proporciones del polímero, aumentando la dureza y disminuyendo la maleabilidad y la ductilidad con el aumento del contenido de F68 en el intervalo del 2 % al 80 %. Las mezclas de AOC aleatorio 22K con F88, F98, F108, F87 y F127 también se evaluaron en proporciones seleccionadas. En relación con las composiciones F68, cada uno de los otros copolímeros de bloque confirieron características ligeramente diferentes y potencialmente útiles a la composición. Por ejemplo, una relación de masa de 50:50 de copolímero de bloque F127 con respecto a AOC aleatorio 22K produce una aleación que es más blanda, más maleable y más pegajosa que una composición similar de copolímero de bloque F68 y AOC aleatorio 22K, y tiene un aspecto de color blanco opaco atractivo mientras que la composición del F68 era transparente. Otras diferencias son evidentes a partir de los datos en las Tablas.

La compatibilidad de PEO en combinación con AOC aleatorio 22K era una función de la masa molecular de PEO. Por tanto, se obtuvieron mezclas compatibles macroscópicamente para PEO de 1.500 g/mol a 5.000 g/mol, pero PEO 7.500 g/mol fue mínimamente o nada compatible y 12.000 g/mol fue claramente incompatible con el AOC aleatorio 22K, como se indica por una textura granulada y la falta de cohesión de la mezcla. Las composiciones de PEO compatibles eran generalmente similares a las composiciones de copolímero de bloque, pero tendían a ser más blandas y dúctiles y a tener una "sensación" diferente, es decir, más aceitosas al tacto y una pegajosidad similar a la de las encías.

El copolímero aleatorio de AOC aleatorio 12K también formó aleaciones con los mismos copolímeros de bloque y homopolímeros de PEO (2K, 3,5K y 5K) y era incompatible con muestras de PEO de 12K y superiores. Las aleaciones de AOC aleatorio 12K fueron casi idénticas en términos de propiedades mecánicas y aspecto con las composiciones de AOC aleatorio 22K equivalentes. Por el contrario, el copolímero de EO:PO aleatorio de menor peso molecular, AOC aleatorio 3,9K, no fue compatible con ninguno de los copolímeros de bloque u homopolímeros evaluados en el estudio: aunque aparentemente es completamente miscible a 80 ºC, los polímeros mezclados se separaron al enfriarse, formando un sistema de dos fases de granos cristalinos duros del polímero no aleatorio en un vehículo pegajoso o líquido (predominantemente el AOC aleatorio 3,9K). Estos resultados indican que el AOC aleatorio de mayor peso molecular es necesario para formar mezclas compatibles con el AOC de bloque y PEO: el umbral supuestamente se encuentra entre aproximadamente 4.000 g/mol y aproximadamente 12.000 g/mol.

Aunque la mayoría de las combinaciones de polímero de AOC formaban materiales macroscópicamente homogéneos, los estudios microscópicos fueron necesarios para proporcionar confirmación de la compatibilidad de las fases del polímero. La Figura 1 muestra vistas de baja potencia (125x) de aleaciones de AOC aleatorio 22K y F68, en proporciones del 2 % (p/p) al 98 % (p/p) después del enfriamiento. Observando en primer lugar las muestras del 20 % (p/p) al 60 % (p/p), cada imagen es muy similar, extendiéndose cada cristal de esferulita a través del material para encontrarse con esferulitas adyacentes a lo largo de límites muy precisos, sin huecos ni espacios. En

de mezclas de F68 del 2 % (p/p) al 10 % (p/p), las esferulitas son menos distintas debido a la menor cantidad de F68 cristalino, pero es evidente que el tamaño de las esferulitas es el mismo y, nuevamente, no hay huecos ni otros defectos. Con F68 por encima del 60 % (p/p), hay un aumento en el tamaño de la esferulita y aparecen líneas (oscuras bajo el microscopio) en la región entre las esferulitas. La observación de la mezcla de polímeros mientras se enfriaba reveló que estas líneas son, de hecho, defectos negativos que aparecen repentinamente en la fase líquida entre los límites de esferulita que avanzan, probablemente debido a la nucleación repentina de una burbuja de gas a la presión negativa resultante de la contracción del material. Estos defectos de burbujas parecen ser la causa del aumento de la blancura y la opacidad de las aleaciones con el aumento del contenido de F68. La regularidad de las estructuras de esferulita y la ausencia de espacios llenos de AOC aleatorio 22K entre las esferulitas indica que el material es efectivamente una fase única, con los dos polímeros completamente e íntimamente asociados entre sí, al menos a nivel micrométrico.

La Figura 2 muestra una relación de masa 1:1 de copolímero aleatorio y polímero no aleatorio. Las Figuras 2A-2B son de aleaciones compatibles - téngase en cuenta el patrón uniforme de esferulita y la ausencia de defectos. Las Figuras 2C-2E son ejemplos de composiciones incompatibles e inmiscibles. Se observan varias fases distintas - algunos dominios de cristal de esferulita grandes del PEO intercalados con grandes regiones globulares transparentes del copolímero aleatorio, dentro de los cuales se encuentran gotitas más pequeñas adicionales de PEO que se han cristalizado en formas correspondientes a la interfaz de la gotita separada en fases.

Por tanto, hemos definido el intervalo de compatibilidad para combinaciones de polímeros de óxido de alquileno aleatorios y no aleatorios, haciendo posible la creación de composiciones poliméricas con un intervalo de propiedades de materiales muy útiles. Los resultados indican adicionalmente cómo seleccionar los tipos precisos, las masas moleculares y las proporciones de los polímeros componentes para adaptar las propiedades del material de la composición para satisfacer las especificaciones deseadas. El descubrimiento de combinaciones compatibles de estos tipos de polímeros y la identificación de intervalos de pesos moleculares apropiados para los polímeros componentes es novedoso e inesperado y no se enseña en ninguna de las técnicas anteriores.

Ejemplo 2 - Composición polimérica para la hemostasia ósea

Una composición preferida con utilidad como agente de hemostasia ósea puede producirse de la siguiente manera: se sellan cantidades iguales en peso de poloxámero 188 de calidad NF (PLURONIC® F68NF) y AOC aleatorio 22K en un contenedor de vidrio resistente al calor y calentado a una temperatura de 80 ºC en un horno. El contenido del matraz se agita durante un período de 8 horas a 80 ºC. La composición líquida se deja en reposo durante otras 16 horas a 80 ºC para permitir que las burbujas de aire se escapen del líquido. Después, el líquido se dispensa directamente en moldes de metal recubiertos con TEFLON mantenidos a una temperatura de 80 ºC. Los moldes se enfrían a 4 ºC durante 15 minutos. La composición polimérica sólida se retira y se coloca en paquetes de papel de aluminio individuales revestidos con un recubrimiento de polietileno. Después, estos paquetes se colocan en una bolsa apropiada para envasar dispositivos implantables estériles. El producto se esteriliza usando una dosis apropiada de radiación de plasma.

Se realizó un estudio comparando los efectos a largo plazo de la cera de AOC y la cera de abeja disponible en el mercado en defectos craneales pareados en la rata adulta. Se cortaron a mano dos defectos de 4 mm de diámetro usando un taladro dental a través de los huesos parietales a ambos lados de la línea media en 10 ratas Sprague-Dawley. Los materiales utilizados tenían la forma de discos de 4 mm de diámetro y 1,0 mm de espesor y eran ya sea cera AOC compuesta de cantidades iguales en peso de poloxámero 188 de calidad NF (PLURONIC® F68NF) y AOC aleatorio 22K o cera de abejas (cera de abejas, Ethicon, Inc.). Ambos materiales se implantaron dentro de cada rata. En la cirugía, ninguno de los dos materiales mostró diferencias en sus características de manipulación y efectos hemostáticos. Los animales se sacrificaron a los 7 días, 30 días, 60 días y 90 días. En la inspección general, la cera de abejas permaneció presente en cada animal y no quedaba cera de AOC restante. No hubo efectos nocivos visibles de la cera de AOC. Después de la fijación con formol, se obtuvieron radiografías simples (16 pulgadas (40,64 cm) de distancia, 50 kV durante 0,1 segundos). No se observaron efectos adversos de la cera de AOC en la consolidación ósea tras examinar las imágenes radiográficas. Después, las muestras de huesos se descalcificaron en ácido acético al 5 % durante 7 días, se incluyeron en cera de parafina y se seccionaron para la tinción con hematoxilina y eosina (H&E). Tras el examen microscópico de las muestras, no hubo pruebas de efectos perjudiciales de la cera de AOC sobre la consolidación ósea, el tejido local o el cerebro subyacente.

Ejemplo 3 - No toxicidad de la composición polimérica

La biocompatibilidad de la composición se demostró mediante la evaluación de la reactividad intracutánea, la toxicidad sistémica, la citotoxicidad, la hemólisis, la mutagenia y el potencial de aberración cromosómica. La composición utilizada para todos los ensayos estaba compuesta de cantidades iguales en peso de poloxámero 188 de calidad NF (PLURONIC® F68NF) y AOC aleatorio 22K.

La composición se evaluó en cuanto a la reactividad intracutánea para someter a ensayo la posible irritación y sensibilización. Se inyectó una dosis de 2 ml del material por vía intracutánea en cinco sitios separados en los lomos de conejos, junto con los controles. Se realizaron observaciones para el eritema y el edema 24, 48 y 72 horas

después de la inyección y no mostraron pruebas de irritación. La caracterización del índice de irritación primaria para la composición fue despreciable.

La composición se evaluó para determinar la toxicidad sistémica de acuerdo con las directrices de la Farmacopea de los Estados Unidos y la Organización Internacional de Normalización (ISO, por sus siglas en inglés) 10993. Se inyectó una dosis única de 50 ml/kg de peso corporal del material en ratones por vía intravenosa. Los animales se observaron a intervalos de tiempo durante 7 días sin ninguna prueba de toxicidad sistémica.

La citotoxicidad se evaluó usando un estudio de biocompatibilidad in vitro basado en la norma ISO 10993. Se preparó una solución suplementada con suero al 5 % y antibióticos al 2 %, se colocó sobre monocapas confluentes de células de fibroblastos de ratón L-929 propagadas en CO_2 al 5 % y se incubó a 37 ºC en presencia de CO_2 al 5 % durante 48 horas. Las monocapas se examinaron microscópicamente a las 48 horas y no mostraron pruebas de un cambio en la morfología celular, la lisis celular o la toxicidad celular.

La composición también se sometió a ensayo in vitro para ver si provocaría hemólisis (lisis de eritrocitos) en contacto con glóbulos rojos humanos. El material se incubó en una solución de glóbulos rojos humanos durante 4 horas. Después de la incubación, no se detectó hemoglobina liberada, lo que indicaba una ausencia de hemólisis.

La carcinogenia potencial de la composición se determinó mediante un estudio de mutación inversa bacteriana en el que se evaluó el potencial mutágeno en cepas de bacterias dependientes de histidina. Las cepas de *S. typhimunum* genéticamente alteradas TA98, TA100, TA1535 y TA1537 no pueden crecer en ausencia de histidina a menos que se produzcan mutaciones específicas. La presencia de mutágenos aumenta las tasas de estas mutaciones. Con la adición de 5 mg del material por placa de cultivo bacteriano, no hubo pruebas de citotoxicidad o mutagenia.

Se realizó una evaluación adicional de carcinogenia potencial mediante ensayos in vitro de la aberración cromosómica en cultivos celulares de mamíferos. El ensayo utilizó células de ovario de hámster chino para detectar cambios en la estructura cromosómica. Los cromosomas se observaron en metafase que se había teñido con tinción de Giemsa. No se detectaron pruebas de aberración cromosómica.

Ejemplo 4 - Síntesis de relleno óseo de hidroxiapatita

Una composición preferida mezclada con partículas de hidroxiapatita con utilidad como relleno óseo puede producirse de la siguiente manera: una relación de una parte en peso de PLURONIC® F68NF (poloxámero 188) y dos partes en peso de AOC aleatorio 22K (PLURACOL® V-10) se sellan en un recipiente de vidrio resistente al calor y se calientan a una temperatura de 80 ºC en un horno. El contenido del matraz se agita durante un período de 8 horas a 80 ºC. Una relación de dos partes en volumen del polímero líquido se mezcla con tres partes de partículas de hidroxiapatita que varían en tamaño de 50 a 300 micrómetros. La composición se mantiene al vacío otras 16 horas a 80 ºC para permitir que las burbujas de aire se escapen de la formulación. La composición se distribuye directamente en jeringuillas de 1 cc y se enfría a una temperatura de 4 ºC. Después de 15 minutos a 4 ºC, las jeringuillas se colocan en paquetes de papel de aluminio individuales revestidos con un recubrimiento de polietileno. El producto se esteriliza usando una dosis apropiada de radiación de plasma.

Ejemplo 5 - Síntesis de relleno óseo de polietileno

Una composición preferida mezclada con partículas de polietileno de alta densidad con utilidad como relleno óseo puede producirse de la siguiente manera: una relación de una parte en peso de F68NF (poloxámero 188) y dos partes en peso de AOC aleatorio 22K se sellan en un recipiente de vidrio resistente al calor y se calientan a una temperatura de 80 ºC en un horno. Los contenidos del matraz se agitan durante un período de 8 horas a 80 ºC. El polímero líquido se mezcla después con una masa igual de partículas de polietileno de alta densidad que varían en tamaño de 50 a 300 micrómetros. La composición se mantiene a presión reducida durante otras 16 horas a 80 ºC para permitir que las burbujas de aire se escapen de la formulación. La composición se distribuye directamente en jeringuillas de 1 cc y se enfría a una temperatura de 4 ºC. Después de 15 minutos a 4 ºC, las jeringuillas se colocan en paquetes de papel de aluminio individuales revestidos con un recubrimiento de polietileno. El producto se esteriliza por irradiación.

Ejemplo 6 - Entrega de matriz ósea desmineralizada

En condiciones estériles, se prepararon partículas de matriz ósea desmineralizada (MOD) (de 200 a 500 micrómetros de tamaño). La MOD se mezcló con la composición (2:3) de manera que cada gramo de la mezcla contuviera 5 mg de MOD. Se usó un control de MOD mezclado en una solución de gelatina al 5 %. Se usaron subclones de células de mioblastos de ratón para determinar el potencial de formación ósea (osteogenia) de las mezclas. Esto se consiguió sometiendo a ensayo la actividad de la alquileno fosfatasa de las células. La cantidad de actividad osteogénica, medida por la actividad de la fosfatasa alcalina, fue la misma en ambos grupos. Los resultados de este estudio sugieren que la composición es un excipiente adecuado para MOD.

Ejemplo 7 - Formulación para la entrega del fármaco

El colorante rojo hidrófobo Sudán IV se eligió como un sustituto de los agentes farmacéuticos hidrófobos. Este colorante es ampliamente utilizado como una tinción de lípidos. Se combinó con dos composiciones de AOC de bloque/AOC aleatorios diferentes, junto con controles apropiados, con el fin de evaluar la capacidad de la composición para dispersar el colorante hidrófobo en un entorno acuoso.

El colorante se mezcló con la composición de dos maneras diferentes: (1) Fusión: la composición se calentó a 80 ºC, se añadieron 5 mg de colorante por gramo de cera y la mezcla fundida se agitó hasta que el colorante se disolvió completamente. Después, la cera se dejó enfriar a temperatura ambiente. (2) Mezcla: debido a que algunos fármacos pueden ser térmicamente lábiles, el colorante (5 mg/g) y la cera se amasaron juntos a temperatura ambiente hasta que proporcionaron una cera de color uniforme. Las ceras evaluadas fueron: (A) una mezcla 1:1 de poloxámero 188 y AOC aleatorio 22K; (B) una mezcla 1:1 de poloxámero 407 y AOC aleatorio 22K; (C) AOC aleatorio 22K puro. Los controles fueron (D) cera de abejas y (E) Brij 700 (un tensioactivo de estearato de PEO no adecuado para su uso parenteral). El colorante (5 mg/g) se añadió a (C), (D) y (E) por fusión, como se ha descrito anteriormente. Se añadieron 0,25 g de A o B a 40 ml de agua desionizada y se dejaron disolver completamente, después de lo cual se añadieron 12,5 mg de colorante a estos dos vasos de precipitados (A0 y B0) y a un tercer vaso de precipitados (F0) que contiene 40 ml de agua desionizada. Inmediatamente después, se añadieron 0,25 g de cada uno de A1, A2, B1, B2, C1, D1 y E1 a 40 ml de agua desionizada en un vaso de precipitados de 50 ml. Todos los vasos de precipitados se agitaron suavemente durante 2 horas. Tomando un color rojo más intenso para indicar una mejor liberación del colorante, los resultados se clasificaron de la siguiente manera:

E1: Solución de color rojo brillante con muy pocas partículas de colorante que permanecen.
B1: Solución de color rojo con algunas partículas de colorante que permanecen.
A1: Solución de color rosa oscuro con algunas partículas de colorante que permanecen.
B2: Solución de color rojo sucio con partículas de colorante que permanecen en suspensión.
A2: Solución de color rosa sucio con partículas de colorante que permanecen en suspensión.
C1: Solución de color rojo pálido con partículas de colorante en suspensión.
B0: Solución de color verde muy pálido con partículas de colorante en el fondo del matraz.
A0: Solución de color verde muy pálido con partículas de colorante que se agregan libremente en la interfaz aire/agua.
F0: Solución de color verde extremadamente pálido, partículas de colorante fuertemente agregadas en la interfaz aire/agua.
D1: Solución transparente con la cera coloreada flotante que no muestra cambios.

El colorante era casi completamente no soluble en agua o soluciones de A o B y no se liberó de la cera de abejas, pero se dispersó fácilmente en la solución cuando se incorporó completamente en cualquiera de las composiciones hasta un grado que se aproxima al de Brij 700, un tensioactivo fuerte y no biocompatible. Una proporción significativa del colorante también se dispersó después de la mezcla mecánica del colorante sólido (polvo grueso/forma cristalina). Estos resultados ilustran claramente la capacidad de las composiciones biocompatibles para liberar eficazmente un material hidrófobo de una forma anhidra en un ambiente acuoso.

Pueden usarse otros agentes bioactivos (por ejemplo, hidratos de carbono, lípidos, productos naturales y análogos sintéticos de los mismos, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas sintetizadas por el hombre, proteínas, antibióticos, anticuerpos, antígenos, quimioterápicos, agentes de formación de imagen y de contraste, radioterápicos, receptores o sus ligandos). Los efectos de depósito, si los hay, de la composición también pueden someterse a ensayo para determinar si hay alguna potenciación de la actividad biológica.

Ejemplo 8 – Lápiz de cera hidrosoluble

Una composición preferida se mezcló con un colorante para formular un lápiz de cera hidrosoluble de la siguiente manera: se selló una relación de tres partes en peso de poloxámero 338 y una parte en peso de PLURACOL® V-10 en un recipiente de vidrio resistente al calor y se calentó a una temperatura de 80 ºC en un horno. Se añadió colorante a una concentración de 5 mg por gramo de polímero y se agitó hasta que se disolvió. Después se dejó que la composición líquida permaneciera en reposo durante 16 horas a 80 ºC para permitir que las burbujas de aire escaparan del líquido. El lápiz de cera se formó vertiendo la composición líquida en moldes y enfriando a 4 ºC durante 15 minutos.

Ejemplo 9 - Limpiador biocompatible

Se puede evaluar la utilidad de la composición como detergente. Su actividad tensioactiva y su capacidad para retirar manchas o contaminantes de la superficie de un dispositivo o instrumento pueden compararse con otros detergentes utilizados en entornos clínicos. Pueden usarse composiciones viscosas en situaciones en las que el limpiador tiene por objeto adherirse a la superficie que necesita una limpieza profunda; de lo contrario, las composiciones no viscosas pueden usarse para el lavado rápido y aclarado. La biocompatibilidad de las composiciones sería ventajosa debido a la facilidad con que el dispositivo o instrumento limpiado vuelve a entrar en

uso en la clínica. Esta es una alternativa a los limpiadores detergentes fuertes.

Ejemplo 10 - Lubricante no corrosivo

Se puede evaluar la utilidad de la composición como lubricante. Su capacidad para hacer que un dispositivo médico, un implante quirúrgico o un instrumento sea resbaladizo puede compararse con otros lubricantes utilizados en entornos clínicos. Dependiendo de la situación, pueden usarse composiciones de viscosidad variable (por ejemplo, de aceite a grasa). La biocompatibilidad de la composición y su rápida eliminación serían ventajosas debido a su seguridad.

Al indicar un intervalo numérico, debe entenderse que también se describen todos los valores dentro del intervalo (por ejemplo, de uno a diez también incluye todos los valores enteros entre uno y diez, así como todos los intervalos intermedios tales como de dos a diez, de uno a cinco y de tres a ocho). El término "aproximadamente" puede referirse a la incertidumbre estadística asociada a una medición o la variabilidad en una cantidad numérica que un experto en la materia entendería que no afecta al funcionamiento de la invención o su patentabilidad.

TABLA 1A

COMPOSICIÓN				**ASPECTO**				**Compatibilidad de polímeros**
AOC aleatorio	**%**	**AOC o AOH de bloque**	**%**	**Adsorbancia de la luz**		**Textura de la superficie**		
22K	98	F68	2	1	muy transparente	1	muy suave	Buena
22K	95	F68	5	1	muy transparente	1	muy suave	Buena
22K	90	F68	10	1	muy transparente	1	muy suave	Buena
22K	80	F68	20	1	muy transparente	1	muy suave	Buena
22K	70	F68	30	1	muy transparente	2	suave	Buena
22K	60	F68	40	1,5	de transparente a muy transparente	3	texturada	Buena
22K	50	F68	50	2	transparente	3	texturada	Buena
22K	40	I768	60	3	semi-transparente	4	adoquines	Buena
22K	30	F68	70	5	blanco opaco	5	grueso	Buena
22K	20	F68	80	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	10	F68	90	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	5	F68	95	7	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	2	F68	98	7	blanco opaco	4	áspera	Buena
22K	50	F88	50	3	semi-transparente	1	muy suave	Buena
22K	70	F98	30	1	muy transparente	4	adoquines	Buena
22K	60	F98	40	2	transparente	4	adoquines	Buena
22K	50	F98	50	2	transparente	4	adoquines	Buena
22K	50	F108	50	5	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	25	F108	75	5	blanco opaco	4	de suave a áspera	Buena
22K	50	F87	50	2	transparente	2	suave	Buena
22K	50	F127	50	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	50	* PEO 1,5K	50	3	semi-transparente	2	liso	Buena
22K	50	* PEO 2,0K	50	2,5	semi-transparente, transparente (borde)	4	adoquines	Buena
22K	80	* PEO 3,5K	20	2	transparente	3	texturada	Buena
22K	70	* PEO 3,5K	30	2	transparente	3	texturada	Buena
22K	60	* PEO 3,5K	40	2,5	Semi-transparente, transparente	4	adoquines	Buena
22K	50	* PEO 3,5K	50	4	blanco moteado/transparente	5	áspera	Buena
22K	40	* PEO 3,5K	60	4	blanco moteado/transparente	5	áspera	Buena

COMPOSICIÓN				ASPECTO				Compatibilidad de polímeros
AOC aleatorio	%	AOC o AOH de bloque	%	Adsorbancia de la luz		Textura de la superficie		
22K	30	* PEO 3,5K	70	4	blanco moteado/transparente	5	áspera	Buena
22K	20	* PEO 3,5K	80	5	blanco	4	adoquines	Buena
22K	50	* PEO 5,0K	50	2,5	semi-transparente, parches transparentes	4	adoquines	Buena
22K	50	* PEO 7,5K	50	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
22K	50	* PEO 12K	50	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
* ejemplos de referencia indicados								

TABLA 2A

COMPOSICIÓN				ASPECTO				Compatibilidad de polímeros
AOC aleatorio	%	AOC o AOH de bloque	%	Adsorbancia de la luz		Textura de la superficie		
12K	50	F68	50	2	muy transparente	4	adoquines	Buena
12K	50	F88	50	4	muy transparente a blanco (borde)	2	suave	Buena
12K	40	F98	60	4	blanco moteado/transparente	4	adoquines	Buena
12K	75	F108	25	1	muy transparente	3	texturada	
12K	50	F108	50	3	semi-transparente	4	adoquines	Buena
12K	25	F108	75	4	blanco moteado/transparente	4	adoquines	Buena
12K	50	F127	50	6	blanco opaco			
12K	50	* PEO 2,0K	50	4	semi-transparente, transparente (borde)	4	adoquines	Buena
12K	50●	* PEO 3,5K	50	4	blanco, semi-transparente (borde)			
12K	50	* PEO 5,0K	50	4	blanco moteado/transparente	4	adoquines	Buena
12K	50	* PEO 7,5K	50	6	blanco opaco	3	texturada	
12K	50	* PEO 12K	50	6	blanco opaco	4	adoquines	Buena
12K	50	* PEO 20K	50	7	blanco opaco	4	adoquines	Buena
12K	50	* PEO 35K	50	7	blanco opaco			
* 3,9K	70	F68	50	7	blanco opaco	4	adoquines	Buena
* 3,9K	60	F127	50	7	blanco opaco			
* 3,9K	50	PEO 1,5K	50	7	blanco opaco	4	adoquines	Parcial
* 3,9K	50	PEO 2,0K	50	7	blanco opaco	4	adoquines	Incompatible
* 3,9K	25	PEO 3,5K	50	7	blanco opaco	3	texturada	Incompatible
* 3,9K	50	PEO 5,0K	50	7	blanco opaco	5	áspera	Incompatible
* 3,9K	50	PEO 7,5K	50	5	blanco	5	texturada	Incompatible
* 3,9K	50	PEO 12K	50	5	blanco	3	texturada	
* ejemplos de referencia indicados								

TABLA 1B

COMPOSICIONES				PROPIEDADES INICIALES					
AOC aleatorio	%	AOC o AOH de bloque	%	Dureza		Plasticidad		Textura aparente	
22K	98	F68	2	1	grasa	5	flujo plástico	2	homogénea
22K	95	F68	5	2	semi-sólida	5	flujo plástico	2	homogénea
22K	90	F68	10	3	muy blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	80	F68	20	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	70	F68	30	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea

COMPOSICIONES				PROPIEDADES INICIALES					
AOC aleatorio	%	AOC o AOH de bloque	%	Dureza		Plasticidad		Textura aparente	
22K	60	F68	40	5	medio-blanda	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	50	F68	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	40	F68	60	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	30	F68	70	7	media-dura	2	se parte	2	homogénea
22K	20	F68	80	8	dura	2	se parte	2	homogénea
22K	10	F68	90	9	muy dura	1	quebradiza	2	homogénea
22K	5	F68	95	9	muy dura	1	quebradiza	2	homogénea
22K	2	F68	98	10	dura	1	quebradiza	2	homogénea
22K	50	F88	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	70	F98	30	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	60	F98	40	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	50	F98	50	7	media-dura	2	se parte	2	homogénea
22K	50	F108	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	25	F108	75	9	muy dura	1	quebradiza	2	homogénea
22K	50	F87	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	50	F127	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	50	* PEO 1,5K	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	50	* PEO 2,0K	50	5	media-blanda	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	80	* PEO 3,5K	20	3	muy blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	70	* PEO 3,5K	30	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	60	* PEO 3,5K	40	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	50	* PEO 3,5K	50	5	media-blanda	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	40	* PEO 3,5k	60	5	semidura	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	30	* PEO 3,5k	70	7	media-dura	2	se parte	2	homogénea
22K	20	* PEO 3,5k	80	8	dura	2	se parte	2	homogénea
22K	50	* PEO 5,0K	50	7	media-dura	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
22K	50	* PEO 7,5K	50	5	media-blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
22K	50	* PEO 12K	50	9	muy dura	1	quebradiza	1	granos pequeños
* ejemplos de referencia indicados									

TABLA 2B

COMPOSICIÓN				PROPIEDADES INICIALES					
AOC aleatorio	%	Bloque AOC o AOH	%	Dureza		Plasticidad		Textura aparente	
12K	50	F68	50	7	media-dura	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
12K	50	F88	50	7	media-dura	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
12K	40	F98	60	8	dura	2	se parte	1	granos pequeños
12K	75	F108	25	4	blanda	4	se dobla, se desgarra		
12K	50	F108	50	7	media-dura	3	se dobla, se rompe	2	homogénea
12K	25	F108	75	8	dura	2	se parte	2	homogénea
12K	50	F127	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	1	granos pequeños
12K	50	* PEO 2,0K	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra		
12R	50	* PEO 3,5K	50	4	blanda	4	se dobla, se desgarra	2	homogénea
12K	50	* PEO 5,0K	50	7	media-dura	3	se dobla, se rompe	2	homogéneos
12K	50	* PEO 7,5K	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogéneos
12K	50	* PEO 12K	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogéneo
12K	50	* PEO 20K	50	6	media	3	se dobla, se rompe	2	homogéneo
12K	50	* PEO 35K	50	6	media	3	se dobla, se rompe	1	granos pequeños
* 3,9K	50	F68	50	7	media-dura	2	se parte	1	granos pequeños
* 3,9K	50	F127	50	4	blanda	1	quebradiza	0	granos grandes
* 3,9K	50	PE0 1,5K	50	3	muy blanda	5	(pasta)	1	granos pequeños
* 3,9K	50	PEO 2,0K	50	8	dura	2	se parte	1	granos pequeños
* 3,9K	50	PEO 3,5K	50	8	dura	2	se parte	1	granos pequeños
* 3,9K	50	PEO 5,0K	50	3	muy blanda	5	(pasta)	1	granos pequeños

COMPOSICIÓN				PROPIEDADES INICIALES					
AOC aleatorio	%	Bloque AOC o AOH	%	Dureza		Plasticidad		Textura aparente	
* 3,9K	50	PEO 7,5K	50	3	muy blanda	5	(pasta)	1	granos pequeños
* 3,9K	50	PEO 12K	50	3	muy blanda	5	(pasta)	1	granos pequeños
* ejemplos de referencia indicados									

TABLA 1C

COMPOSICIÓN				PROPIEDADES EN EL TRABAJO				
AOC aleatorio	%	Bloque AOC o AOH	%	Dureza	Ductilidad	Maleabilidad	Cohesión	Adhesión
22K	98	F68	2	0,5			-2	5
				2			-1	5
22K	95	F68	5	2			0	6
				3			0	
22K	90	F68	10	3				5
				4	3	4		4
22K	80	F68	20	5	3	4	0	2
22K	70	F68	30	5	3	3	0	1
22K	60	F68	40	5	3	3	0	0
22K	50	F68	50	6	3	2		0
22K	40	F68	60	7,5	2	2	1	0
22K	30	F68	70	9	2	2	2	0
22K	20	F68	80	9	2	1		0
22K	10	F68	90	10	0	0	2	0
22K	5	F68	95	5	0	0	2	0
22K	2	F68	98	4	0	0		2
22 K	50	F88	50	5	2	2	0	1
22K	70	F98	30	5	3	3		1
22K	60	F98	40	4	3	2	0	0
22K	50	F98	50	9	2	2	0	0
22K	50	F108	50	2	3	2		5
22K	25	F108	75	3,5	3	0	0	2
22K	50	F87	50	4	3	4	0	2
22K	50	F127	50	4,5	3	3		1
22K	50	* PEO 1,5K	50	2,5	3	3	0	5
22K	50	* PEO 2,0K	50	3,5	3	3	-2	5
22K	80	* PEO 3,5K	20	4	4	4		2
22K	70	* PEO 3,5K	30	5	4	4	0	1
22K	60	* PEO 3,5K	40	6	4	3	0	0
22K	50	* PEO 3,5K	50		4	3		0
22K	40	* PEO 3,5K	60		2	3	0	
22K	30	* PEO 3,5K	70		2	2		
* ejemplos de referencia indicados								

TABLA 2C

COMPOSICIÓN				PROPIEDADES EN EL TRABAJO				
AOC aleatorio	%	Bloque AOC o AOH	%	Dureza	Ductilidad	Maleabilidad	Cohesión	Adhesión
22K	20	* PEO 3,5K	80	7	1	1	1	0
22K	50	* PEO 5,0K	50	3	3	3	-1	3
22K	50	* PEO 7,5K	50	3	3	4	-2	5
22K	50	* PEO 12K	50	9	1	0	2	0
12 K	50	F68	50	2	3	2	0	2
12K	50	F88	50	2	3	2	0	1
12K	40	F98	60	0	1	0	2	0
12 K	75	F108	25	4	3	4	0	4

COMPOSICIÓN				PROPIEDADES EN EL TRABAJO				
AOC aleatorio	**%**	**Bloque AOC o AOH**	**%**	**Dureza**	**Ductilidad**	**Maleabilidad**	**Cohesión**	**Adhesión**
12K	50	F108	50	2	3	2	0	3
12K	25	F108	75	0	1	0	2	0
12K	50	F127	50	4	3	4	0	3
12K	50	* PEO 2,0K	50	4	3	4	-1	6
12K	50	* PEO 3,5K	50	4	3	4	-1	6
12K	50	* PEO 5,0K	50	4	3	4	0	3
12K	50	* PEO 7,5K	50	2	3	2	-1	5
12K	50	* PEO 12K	50				-3	4
12K	50	* PEO 20K	50				-3	4
12K	50	* PEO 35K	50				-3	4
* 3,9K	50	F68	50				-3	
* 3,9K	50	F127	50				-3	
* 3,9K	50	PEO 1,5K	50				-3	3
* 3,9K	50	PEO 2,0K	50		0		-3	
* 3,9K	50	PEO 3,5K	50		0		-3	
* 3,9K	50	PEO 5,0K	50				-3	
* 3,9K	50	PEO 7,5K	50				-3	
* 3,9K	50	PEO 12K	50		0		-3	

* ejemplos de referencia indicados Dureza: 1 = grasa, 2 = semi-sólida, 3 = muy blanda, 4 = blanda, 5 = media blanda, 6 = media, 7 = media-dura 8 = dura, 9 = muy dura, 10 = dura como una roca Ductilidad: 0 = se desmorona, 1 y 2 = se fractura, 3 = no se fractura, 4 = estirable Maleabilidad: 0 = no deformable, 1 = poco moldeable, 2 = moldeable con trabajo, 3 = fácilmente moldeable, 4 = muy moldeable Adhesión: 0 = no pegajosa, 1 = ligeramente pegajosa, 2 = pegajosa, 3 = muy pegajosa, 4 = moderadamente pegajosa, 5 = pegajosa, 6 = muy pegajosa Cohesión: -2 = cohesión, -1 = cohesión suave/reducida, 0 = cohesiva, 1 = dura/apenas cohesiva, 2 = se desmorona

REIVINDICACIONES

1. Una composición de aleación polimérica que comprende una mezcla de:

(i) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol y compuesto de óxido de etileno y uno o más de otros óxidos de alquileno; y
(ii) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes.

2. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 1, en la que dicha composición de aleación polimérica puede adherirse al hueso, la piel u otro tejido corporal.

3. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición de aleación polimérica es biocompatible y sustancialmente atóxica.

4. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicha composición de aleación polimérica es sustancialmente no metabolizable y se elimina fácilmente en forma no modificada.

5. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición de aleación polimérica es hidrosoluble pero está en una forma sustancialmente anhidra.

6. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha composición de aleación polimérica no está formulada con agua.

7. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha composición de aleación polimérica tiene una consistencia a 25 ºC de un aceite viscoso a una cera dura.

8. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicho otro óxido u óxidos de alquileno es óxido de propileno y/u óxido de butileno.

9. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición de aleación polimérica se mezcla adicionalmente con uno o más aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en partículas sólidas, otros polímeros y pigmentos de color.

10. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicho copolímero aleatorio tiene una masa molecular de:

(a) al menos 10 kg/mol;
(b) al menos 20 kg/mol;
(c) no más de 25 kg/mol;
(d) no más de 50 kg/mol; o
(e) no más de 200 kg/mol.

11. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 1, en la que dicho otro óxido de alquileno es óxido de propileno, y dicho copolímero aleatorio tiene (i) una masa molecular de 15 kg/mol a 30 kg/mol y (ii) una relación de masa del óxido de etileno al óxido de propileno de 25:75 a 75:25.

12. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 11, en la que dicho copolímero aleatorio tiene una masa molecular de 20 kg/mol a 25 kg/mol.

13. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 11 o 12, en la que dicho copolímero aleatorio tiene una relación de masa del óxido de etileno al óxido de propileno de 40:60 a 60:40.

14. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicho copolímero no aleatorio se selecciona entre el grupo que consiste en poloxámero, meroxapol, poloxamina, poloxamina inversa y otros copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

15. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicho copolímero no aleatorio es un copolímero de bloque.

16. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 15, en la que dicho copolímero de bloque es un poloxámero seleccionado entre el grupo que consiste en P108, P188, P238, P288, P338, P235, P237, P335 y P407.

17. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 15, en la que dicho copolímero de bloque es un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno.

18. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 17, en la que dicho copolímero de bloque tiene una masa molecular de 10 kg/mol a 50 kg/mol.

19. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 15, en la que dicho copolímero de bloque es un copolímero de tribloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

20. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 19, en la que dicho copolímero de tribloque tiene una masa molecular de 4 kg/mol a 20 kg/mol.

21. La composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en la que dicho copolímero de bloque o copolímero de tribloque tiene una relación en masa del óxido de etileno al óxido de propileno de 25:75 a 95:5.

22. La composición de aleación polimérica de la reivindicación 17, en la que dicho copolímero de bloque tiene

(i) una masa molecular de 6 kg/mol a 10 kg/mol y una relación de masa del óxido de etileno al óxido de propileno de 60:40 a 90:10; o
(ii) una masa molecular de 10 kg/mol a 15 kg/mol; y una relación de masa del óxido de etileno al óxido de propileno de 60:40 a 90:10.

23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para su uso en medicina o cirugía.

24. Una composición para su uso en medicina o cirugía, que está compuesta de (i) al menos un fármaco o agente bioactivo, dispositivo médico/quirúrgico u otro producto terapéutico y (ii) la composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

25. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que dicha composición de aleación polimérica comprende al menos un agente bioactivo.

26. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que el fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en un factor de crecimiento óseo o proteína morfogénica, un analgésico o anestésico, un antibiótico, un narcótico y un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

27. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en la que el agente bioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en una proteína morfogénica ósea (PMO), TGF-beta, un factor de células madre, un antibiótico, un quimioterápico y una citocina/quimiocina.

28. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que dicha composición se formula para la administración por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica al sujeto.

29. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que dicha composición se formula para la administración en forma de un supositorio a la mucosa del sujeto.

30. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en la que dicha composición se formula para la administración durante la cirugía mediante inserción en una cavidad o tejido corporal del sujeto.

31. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24-30, en la que dicha composición es para su uso como adhesivo, cohesivo, relleno, lubricante, tensioactivo o cualquier combinación de los mismos para el tratamiento médico o quirúrgico de un sujeto.

32. Un proceso de fabricación de un producto, que comprende combinar (a) al menos un agente bioactivo, dispositivo médico/quirúrgico u otro producto terapéutico con (b) la composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

33. Un producto fabricado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 32.

34. El producto de la reivindicación 33, que comprende un dispositivo médico/quirúrgico, en el que dicho dispositivo médico/quirúrgico se selecciona entre el grupo que consiste en anclajes, catéteres, implantes, placas, prótesis, tornillos, suturas e instrumentos quirúrgicos.

35. El producto de la reivindicación 33 o 34 para su uso en una aplicación médica o quirúrgica.

36. Un producto útil para medicina o cirugía, que comprende (i) partículas suspendidas en (ii) la composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

37. El producto de la reivindicación 36, en el que dichas partículas son del 10 % en volumen al 64 % en volumen.

38. El producto de la reivindicación 36 o 37, en el que dichas partículas tienen un tamaño de 35 micrómetros a 500 micrómetros.

39. El producto de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que dichas partículas se seleccionan entre el grupo que consiste en esquirlas o polvo de hueso, hueso desmineralizado, hidroxiapatita, polietileno y cualquier combinación de los mismos.

40. Un proceso de fabricación de un producto útil para medicina o cirugía, que comprende suspender (a) partículas en (b) un vehículo de aleación polimérica, que comprende una mezcla de (i) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol, y compuesto de óxido de etileno y uno o más de otro u otros óxidos de alquileno y (ii) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes.

41. El proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en el que las partículas son partículas sólidas o porosas.

42. Un producto fabricado mediante el proceso de la reivindicación 40 o 41.

43. El producto de la reivindicación 42 para su uso en una aplicación médica o quirúrgica.

44. Un proceso de fabricación de una composición de aleación polimérica, que comprende mezclar (a) al menos un copolímero aleatorio que tiene una masa molecular de al menos 5 kg/mol y que comprende óxido de etileno y uno o más de otro u otros óxidos de alquileno y (b) al menos un copolímero no aleatorio compuesto de dos o más óxidos de alquileno diferentes.

45. Uso de la composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22:

(a) en un proceso de fundición 'a cera perdida';
(b) como barra limpiadora; (c) como lápiz de cera lavable; o (d) como adhesivo, cohesivo, relleno, lubricante, tensioactivo o cualquier combinación de los mismos.

46. Una composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para su uso en hemostasia.

47. Una composición de aleación polimérica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para su uso en el aumento de tejidos.

Fig. 1A

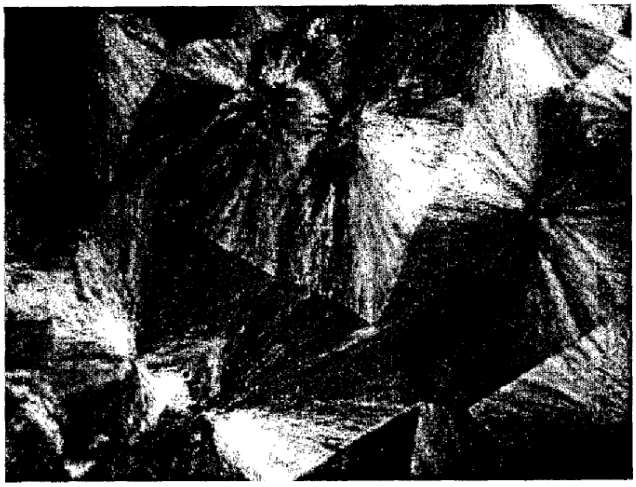

Fig. 1B

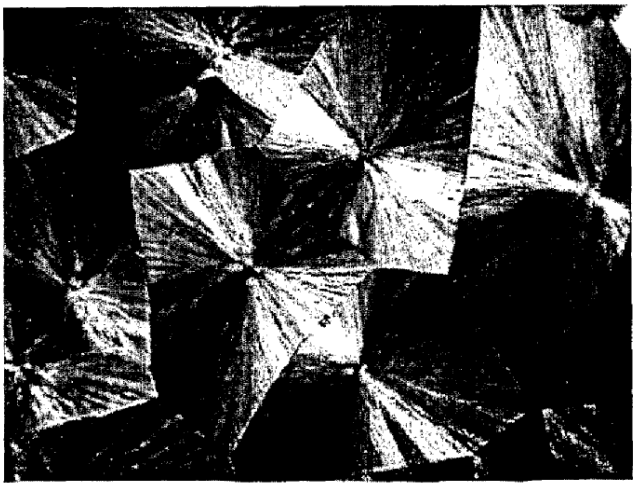

Fig. 1C

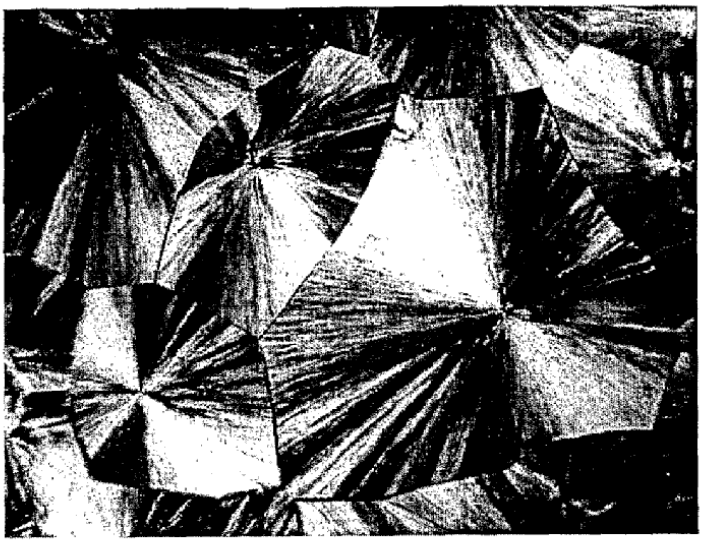

Fig. 1D

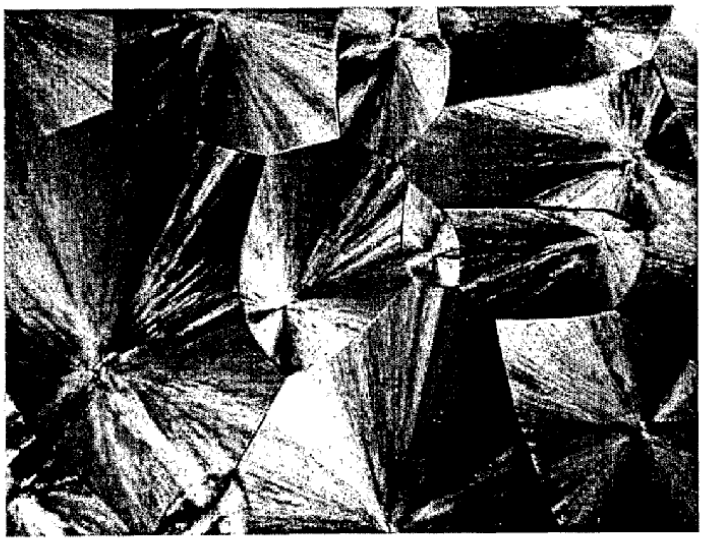

Fig. 1E

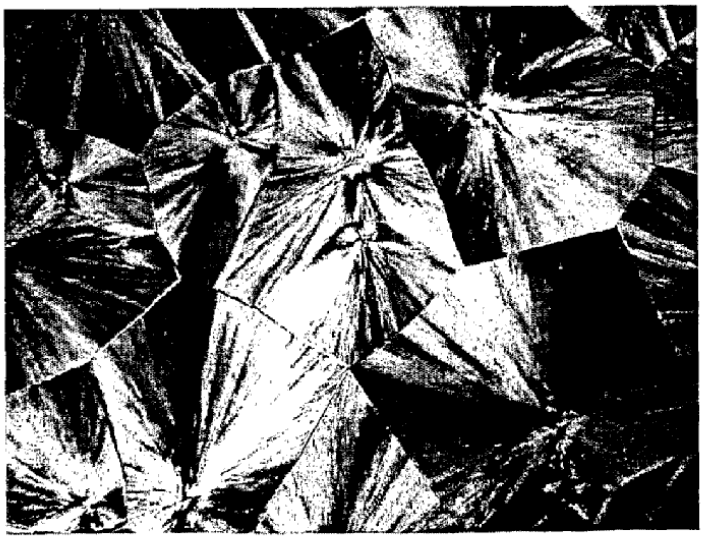

Fig. 1F

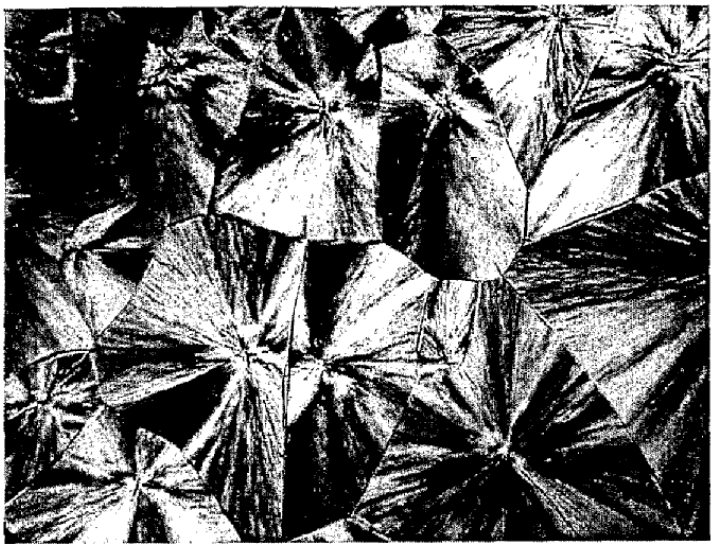

Fig. 1G

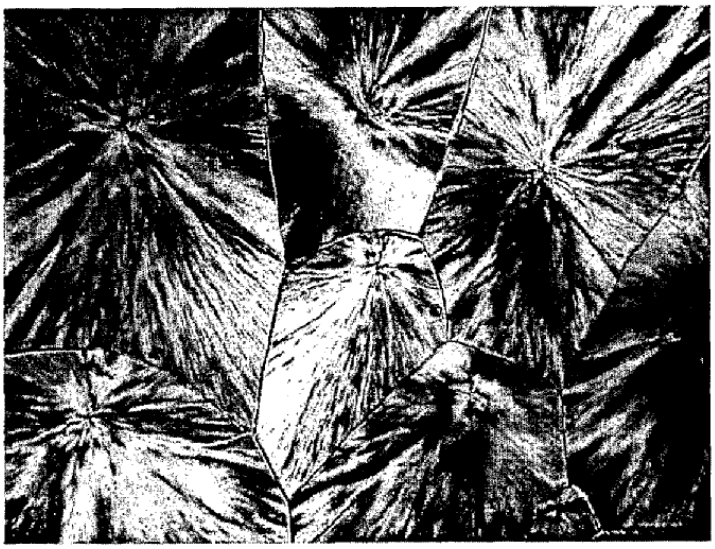

Fig. 1H

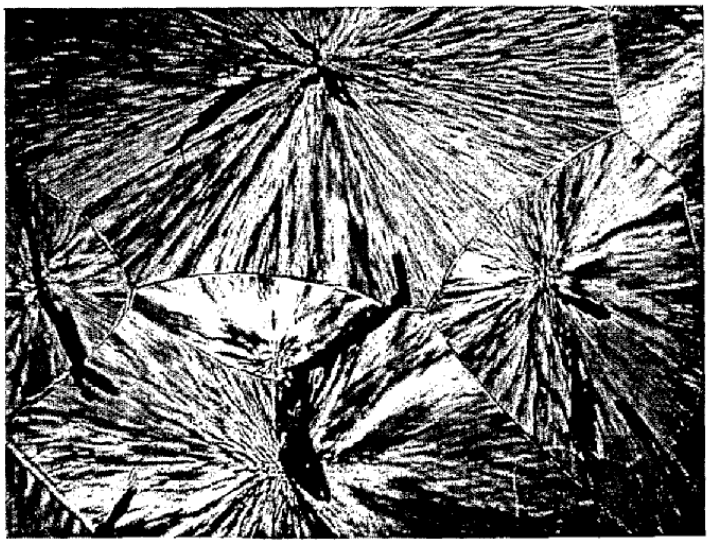

Fig. 1I

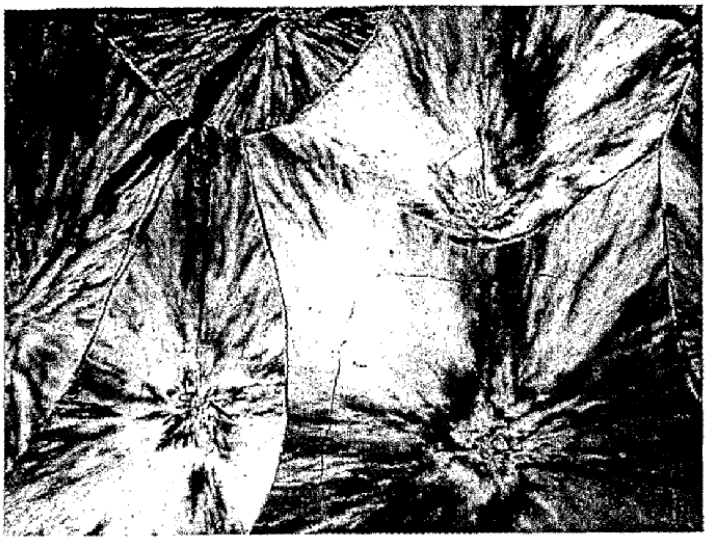

Fig. 1J

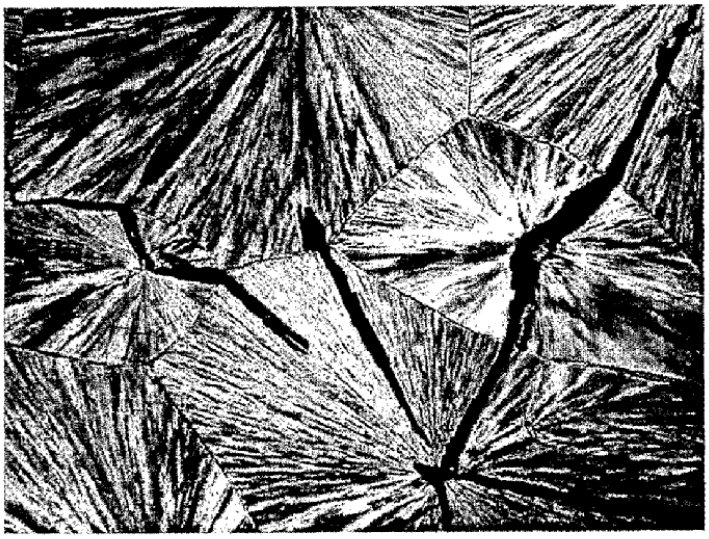

Fig. 1K

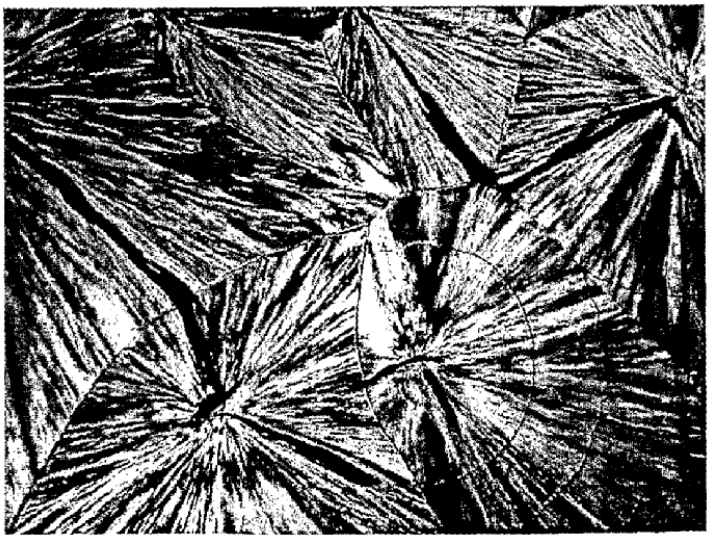

Fig. 1L

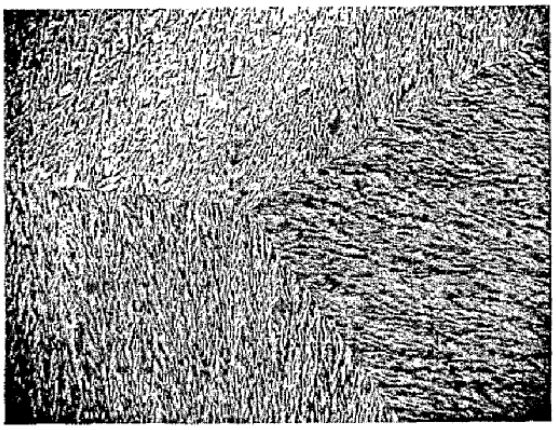

Fig. 2A

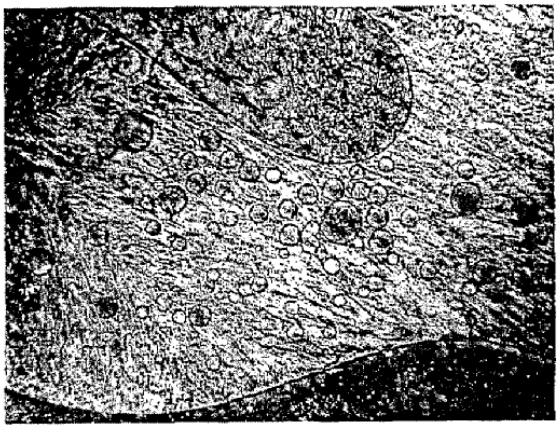

Fig. 2D

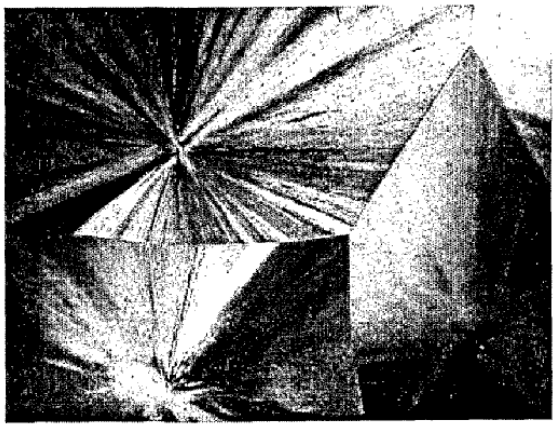

Fig. 2B

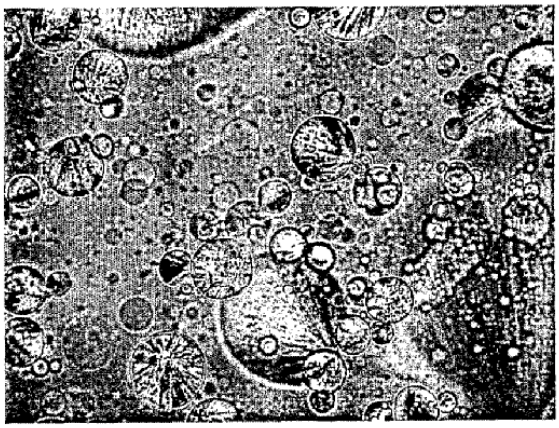

Fig. 2E

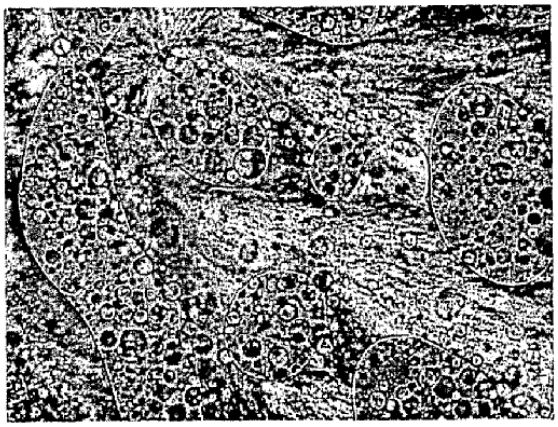

Fig. 2C