

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 707**

51 Int. Cl.:

C08G 63/66 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2010 PCT/US2010/044836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11019631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2010 E 10744791 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2464678**

54 Título: **Formulación polimérica semicristalina y de rápida absorción**

30 Prioridad:

10.08.2009 US 538259

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

25.11.2019

73 Titular/es:

**ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

ANDJELIC, SASA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 732 707 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación polimérica semicristalina y de rápida absorción

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención está relacionada con una composición que comprende una formulación de copolímeros semicristalina y absorbible, de manera que el primer componente es un producto -terminado en hidroxilo- de la policondensación del ácido diglicólico y una mezcla de dos dioles, dietilenglicol (DEG) y etilenglicol (EG), de manera que el DEG se añade en una cantidad molar mayor y de manera que el segundo componente, glicólido, se incorpora durante la posterior polimerización por apertura de anillo. La resina hidrófila resultante tiene bajos niveles de cristalinidad, temperatura de transición vítrea, Tg, ligeramente por debajo de la temperatura ambiente, y puede resultar particularmente útil para fabricar fibras, microesferas o productos no tejidos fundidos por soplado u otros dispositivos médicos en los que se requieren índices rápidos de hidrólisis y propiedades mecánicas superiores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 [0002] Las propiedades mecánicas de un dispositivo médico pueden modificarse dependiendo de la aplicación de uso final del dispositivo. Por ejemplo, a menudo resulta necesario que las suturas quirúrgicas presenten una fuerza mecánica, como una fuerza de tensión recta o una fuerza de tensión de nudos. Una técnica para producir suturas quirúrgicas que tengan estas propiedades deseadas consiste en utilizar polímeros que tengan algún grado de cristalinidad. Más específicamente, la estructura cristalina u ordenada del polímero confiere fuerza a un dispositivo médico producido a partir de este, incluyendo -pero sin limitarse a- una sutura quirúrgica, una malla quirúrgica, una grapa quirúrgica, un clip hemostático y similares.

30 [0003] Sin embargo, y de manera general, cuanto mayor sea la cristalinidad de un polímero absorbible, más lenta será la tasa o ritmo de absorción. Por lo tanto, en aquellas aplicaciones en las que se requiere un dispositivo médico absorbible, existe una necesidad de equilibrar el nivel de cristalinidad del polímero y su absorbibilidad o capacidad de absorción. Por ejemplo, hay algunas aplicaciones en las que existe una necesidad de contar con un dispositivo médico absorbible que se absorba rápidamente, como las aplicaciones quirúrgicas plásticas y de episiotomía, en las que la rápida absorción del dispositivo médico es altamente recomendable para mejorar el bienestar del paciente y obtener resultados estéticos, respectivamente.

35 [0004] Se conocen diversas estrategias para aumentar la absorción o tasa de hidrólisis de los polímeros absorbibles. Por ejemplo, un enfoque consiste en reducir la cristalinidad del polímero para aumentar su absorción o tasa de hidrólisis. Esto se puede hacer aleatorizando la estructura química del polímero y usando para ello, por ejemplo, diferentes lactonas en el paso de copolimerización para reducir así la cristalinidad global del polímero. Sin embargo, el uso de lactonas para modificar la cristalinidad tiene un impacto limitado debido a la hidrofobia de la lactona -considerablemente más alta-, lo cual provoca que el polímero y el dispositivo médico resultantes sean más hidrófobos y que la absorción o la hidrólisis se produzcan más lentamente. Asimismo, reducir el nivel de cristalinidad del polímero puede afectar negativamente a las propiedades físicas del dispositivo médico obtenido a partir del mismo.

45 [0005] Una segunda estrategia para aumentar la tasa de hidrólisis o absorción de los polímeros sintéticos absorbibles consiste en añadir una fracción hidrófila no absorbible, por ejemplo un poliéter como polietilenglicol (PEG), para aumentar la hidrofobia del polímero absorbible. No obstante, este enfoque hace que el dispositivo médico tenga unas propiedades mecánicas mediocres (por ejemplo, los módulos y la fuerza de tensión) debido a la estructura química general de los poliéteres alifáticos, y la adición de fracciones de PEG reducirá la cristalinidad global de los polímeros.

50 [0006] Una tercera estrategia consiste en utilizar polímeros absorbibles sintéticos predegradados. Por ejemplo, un polímero absorbible puede someterse a un paso de hidratación o irradiarse con rayos gamma para iniciar la hidrólisis del polímero absorbible, lo cual dará como resultado un producto predegradado. Sin embargo, los problemas que surgen cuando se utiliza un polímero absorbible sintético predegradado incluyen la dificultad para controlar la calidad y la estabilidad del polímero predegradado. Más específicamente, puede ser difícil obtener unos niveles reproducibles de predegradación en el producto final.

60 [0007] La Publicación de Patente de EE. UU. 2006/0051398, asignada a Ethicon, Inc., describe un copoliéster que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona, de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción del ácido diglicólico y/o un derivado de este y etilenglicol. El producto que se describe en esta referencia es útil para prevenir la adhesión. A pesar de que esta referencia señala que su composición es absorbible, el copoliéster que se describe en esta referencia es completamente amorfo y tiene un peso molecular relativamente bajo. Por lo tanto, no es de esperar que un dispositivo médico hecho a partir de este copoliéster tenga las propiedades físicas requeridas en relación con la fuerza necesaria, por ejemplo, para suturas quirúrgicas.

- 5 [0008] La Publicación de Patente de EE. UU. 2008/0103284, asignada a Ethicon, Inc., describe un copoliéster que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona, de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción del ácido diglicólico y/o un derivado de este y dietilenglicol. Los copolímeros que se describen en esta solicitud de patente tienen una estructura de glicóidos con una forma de bloque muy marcada, lo cual da como resultado un nivel de cristalinidad relativamente alto que, a su vez, ralentiza la tasa general de hidrólisis de un material. Asimismo, los copolímeros de esta solicitud de patente presentan un nivel de fuerza y elasticidad que puede no resultar adecuado para todas las aplicaciones, como las suturas quirúrgicas. La solicitud no menciona nada acerca de la posibilidad de utilizar mezclas de dioles.
- 10 [0009] La Patente de EE. UU. nº 5,644,002, también asignada a Ethicon, Inc., describe polímeros absorbibles y combinaciones de poliésteres de policondensación y poliésteres alifáticos que se basan en monómeros de lactona, de manera que el poliéster de policondensación es un producto de reacción de ácido diglicólico y un alcohol seleccionado de un grupo que se compone de glicerol, pentaeritritol, trimetilolpropano, polietilenglicoles terminados en hidroxilo, etilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, 1,5-pentanodiol, 1,6-
15 hexanodiol, 1,7-heptanodiol y 1,8-octanodiol. Los polímeros absorbibles que se describen en esta referencia son materiales blandos, ramificados o reticulados y completamente amorfos y, como tales, no cabe esperar que produzcan un dispositivo médico que tenga las propiedades físicas requeridas en relación con la fuerza necesaria, por ejemplo, para suturas quirúrgicas.
- 20 [0010] Las Patentes de EE. UU. nºs 4,048,256, 4,095,600 y 4,122,129, asignadas a American Cyanamid Company, describen poliésteres de policondensación absorbibles y biocompatibles que son el producto de policondensación de ácido diglicólico y glicoles como etilenglicol, dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol y similares. Más específicamente, la Patente de EE. UU. nº 4,095,600 describe un producto de una reacción de transesterificación de
25 (a) alrededor de entre un 2 y un 50% en peso de un poliéster de policondensación hecho de ácido diglicólico y un glicol libre y (b) ácido poliglicólico (PGA) con un peso molecular de más de 30 000 Daltons antes de la reacción. Si bien se cree que el producto de la reacción de transesterificación que se describe en esta referencia presenta cristalinidad, no cabe esperar que su absorbibilidad sea demasiado buena debido a las secuencias de PGA en forma de bloque y al mayor grado de perfección cristalina de los copolímeros, tal y como indica el elevado punto de fusión de las fracciones de PGA. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'en forma de bloque' hace referencia a las estructuras poliméricas que contienen muchas unidades de repetición del mismo monómero, por ejemplo, ácido glicólico, ligadas mediante enlaces covalentes. Debido a los bajos valores de viscosidad inherente (VI o IV, por sus siglas en inglés) de los copolímeros que se describen en estas referencias (menores que 1,0 dL/g), no cabe esperar que se obtengan fibras con unas buenas propiedades mecánicas o de tensión.
- 30 [0011] US-A-2008243101 describe un copoliéster que incluye el producto de reacción de un poliéster de policondensación y épsilon-caprolactona, de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado de este y un diol. El copoliéster puede inyectarse en un tejido animal - como el de un humano- y ser absorbido por este, y puede usarse para la cirugía facial cosmética o reconstructiva del tejido blando.
- 35 [0012] Así, sigue existiendo una necesidad de contar con polímeros sintéticos absorbibles que presenten una hidrólisis o una absorción más rápida a la vez que conservan la fuerza mecánica que se requiere, por ejemplo, para las suturas quirúrgicas, las microesferas o los productos no tejidos.
- 40
- 45 RESUMEN DE LA INVENCION
- [0013] Ahora desvelaremos una novedosa formulación polimérica basada en el producto de reacción del ácido glicólico y una mezcla de dos dioles: dietilenglicol (DEG) y etilenglicol. Cuando este producto de policondensación se hace reaccionar en la segunda fase de apertura de anillo con un glicólido, se forma un copolímero con una menor cristalinidad incluso en las formulaciones que contienen un contenido de glicólido más elevado. Una mayor presencia de glicólido contribuye a aumentar la Tg, de manera que es probable que las fibras hechas a partir de este material presenten una menor elasticidad.
- 50
- [0014] En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición de copoliéster que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona, de manera que la lactona es glicólido y de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado de este con dietilenglicol y etilenglicol, de manera que el ratio o relación molar del dietilenglicol respecto al etilenglicol es de entre 2:1 y 4:1; y de manera que el copoliéster comprende entre un 30 y un 50% en peso de poliéster de policondensación basándose en el peso total del copoliéster y comprende una cristalinidad, que se determina a partir del calor de fusión, de entre un 10% y un 50%; de manera que el calor de fusión se determina mediante la primera medición de calor de una calorimetría diferencial de barrido (o DSC, por sus siglas en inglés), en la que la muestra se coloca en una bandeja DSC, se enfría por debajo de -40° C y se calienta a una velocidad de calentamiento constante de 10°C/min y la referencia para un 100% de cristalinidad es el poliglicólido.
- 55
- [0015] En algunas realizaciones, la relación molar del dietilenglicol respecto al etilenglicol está en un rango o intervalo de entre 2.5:1 y 3.5:1, el peso molecular promedio del copoliéster es de entre 50 000 y 80 000 g/mol, y la
- 60
- 65

cristalinidad es de entre un 20% y un 30%.

[0016] En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del copoliéster es de entre 15 000 y 30 000 g/mol, y la cristalinidad es de entre un 10% y un 25%.

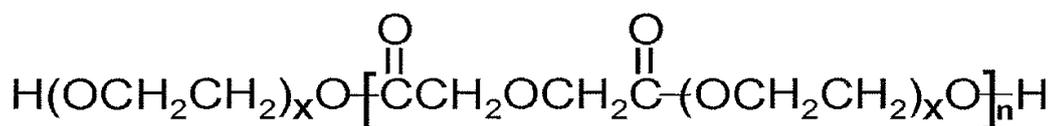
[0017] En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del copoliéster es de entre 25 000 y 70 000 g/mol, y la cristalinidad es de entre un 10% y un 50%.

[0018] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo médico, de manera que dicho dispositivo médico -o un componente de este- está hecho a partir de una composición de copoliéster de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0019] La presente invención está relacionada con una composición tal y como se especifica en la reivindicación 1 que comprende un copoliéster absorbible y semicristalino de un poliéster de policondensación y al menos una lactona o, más específicamente, un copoliéster absorbible y semicristalino que comprende el producto de reacción de poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) (PEDG-21) y al menos una lactona, de manera que el copoliéster comprende aproximadamente entre un 30% y un 50% en peso de poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) basándose en el peso total del copoliéster.

[0020] A continuación se muestra la presentación esquemática del poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) (PEDG-21):



de manera que 'x' es entre 1 y 2, y 'n' representa el grado de polimerización, que es de entre alrededor de 60 y alrededor de 300 y corresponde a pesos moleculares aproximados de entre 10 000 g/mol y 50 000 g/mol.

[0021] En una realización, el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado de este -hasta un 25 por ciento molar de un diácido alifático basándose en los moles totales de ácido-, etilenglicol y dietilenglicol. Más específicamente, el diácido alifático puede ser un ácido dicarboxílico alfa-omega alifático, incluyendo -pero sin limitarse a- ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico y combinaciones de estos.

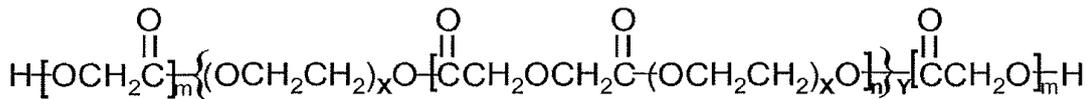
[0022] El poliéster de policondensación puede sintetizarse por medio de técnicas convencionales. Por ejemplo, en una polimerización de condensación, puede polimerizarse ácido diglicólico con etilenglicol y dietilenglicol en presencia de un catalizador a temperaturas elevadas y presiones reducidas. Pueden usarse diversos catalizadores, pero se ha descubierto que son útiles los compuestos organometálicos. Preferiblemente, el catalizador para el paso de policondensación de la síntesis tiene una base de estaño, por ejemplo, octoato de estaño. El catalizador más recomendable es el óxido de dibutylestano y está presente en la mezcla monomérica de ácido diglicólico/dietilenglicol/etilenglicol en una relación molar lo suficientemente eficaz de monómero respecto a catalizador, por ejemplo, de entre alrededor de 5000/1 y alrededor de 100 000/1. Por ejemplo, se ha descubierto que el ratio o relación de 10 000/1 es bastante adecuado. Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura de entre alrededor de 100° C y alrededor de 220° C -preferiblemente entre alrededor de 140° C y alrededor de 200° C- en una atmósfera inerte hasta que se completa la esterificación de ácido diglicólico. Se ha descubierto que una temperatura de 180° C es una temperatura de reacción adecuada cuando se utiliza un reactor que se remueve verticalmente. Debe entenderse que la temperatura de reacción óptima puede depender del reactor y el nivel del catalizador, pero una persona con conocimientos y habilidades comunes en este campo puede hallarla realizando experimentos. A la primera fase de la reacción de policondensación (gas inerte a presión atmosférica) le sigue una polimerización bajo una presión reducida hasta que se obtienen el peso molecular y la viscosidad deseados.

[0023] En el caso de las fibras, el peso molecular promedio del polímero de policondensación puede ser de entre alrededor de 10 000 g/mol y alrededor de 50 000 g/mol, preferiblemente de entre alrededor de 30 000 g/mol y alrededor de 50 000 g/mol y, más preferiblemente, de alrededor de 40 000 g/mol. Esto corresponde a un rango o intervalo de viscosidad inherente de entre alrededor de 0,70 y alrededor de 1,2 dL/g. Cuando el peso molecular del polímero de policondensación es menor que alrededor de 20 000 g/mol, el peso molecular del copoliéster final es demasiado bajo como para obtener las propiedades mecánicas deseadas, por ejemplo, para aplicaciones de suturas. Si bien el peso molecular puede aumentarse con un mayor tiempo de reacción, se hace cada vez más difícil obtener un peso molecular muy elevado. Hemos descubierto que, en general, un peso molecular del polímero de policondensación que sea mayor que 50 000 g/mol no es necesario para obtener las propiedades deseadas. Sin embargo, es posible concebir que este valor no es un umbral absoluto. Por ejemplo, se podría aumentar el peso molecular del polímero de policondensación y reducir la cantidad de monómero de lactona utilizada en la preparación del copoliéster final.

[0024] En el caso de las microesferas, el peso molecular promedio del polímero de policondensación puede ser de entre alrededor de 5000 g/mol y alrededor de 15 000 g/mol, preferiblemente de entre alrededor de 8000 g/mol y alrededor de 12 000 g/mol y, más preferiblemente, de alrededor de 10 000 g/mol. Esto corresponde a un rango o intervalo de viscosidad inherente de entre alrededor de 0,30 y alrededor de 0,40 dL/g. Cuando el peso molecular del polímero de policondensación es menor que alrededor de 5000 g/mol, el peso molecular del copoliéster final es demasiado bajo como para obtener las propiedades mecánicas deseadas. En general, un peso molecular del polímero de policondensación que sea mayor que alrededor de 15 000 g/mol no es necesario para obtener las propiedades deseadas. Sin embargo, es posible concebir que este valor no es un umbral absoluto. Por ejemplo, se podría aumentar el peso molecular del polímero de policondensación y reducir la cantidad de monómero de lactona utilizada en la preparación del copoliéster final.

[0025] En el caso de los productos no tejidos fundidos por soplado, el peso molecular promedio del polímero de policondensación puede ser de entre alrededor de 10 000 g/mol y alrededor de 40 000 g/mol, preferiblemente de entre alrededor de 20 000 g/mol y alrededor de 30 000 g/mol y, más preferiblemente, de alrededor de 25 000 g/mol. Cuando el peso molecular del polímero de policondensación es menor que alrededor de 10 000 g/mol, el peso molecular del copoliéster final es demasiado bajo como para obtener las propiedades mecánicas deseadas. En general, un peso molecular del polímero de policondensación que sea mayor que alrededor de 40 000 g/mol no es necesario para obtener las propiedades deseadas. Sin embargo, es posible concebir que este valor no es un umbral absoluto. Por ejemplo, se podría aumentar el peso molecular del polímero de policondensación y reducir la cantidad de monómero de lactona utilizada en la preparación del copoliéster final.

[0026] A continuación se muestra la presentación esquemática del copolímero poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato-co-glicólido) (PEDG-21/Gly):



de manera que n=y, y 'm' e 'y' (o 'n') representan el grado de polimerización de las secuencias de glicólido y PEDG-21, respectivamente, y 'x' y 'n' son tal y como se ha especificado en el caso de PEDG-21. En el caso de una transesterificación mínima o minimizada, el grado o nivel general de polimerización de las unidades de glicólido y PEDG-21 (2m + y) es de entre alrededor de 100 y alrededor de 1600.

[0027] El poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) (PEDG-21) es un producto de policondensación -completamente amorfo- de ácido diglicólico, dietilenglicol y etilenglicol. Cuando los dos dioles se usan en exceso, el producto de policondensación resultante contiene grupos terminados en hidroxilo y, por tanto, puede funcionar como macroiniciador en la fase posterior, la segunda, de polimerización por apertura de anillo con un monómero de lactona, como el glicólido. Cuando se hace reaccionar el PEDG-21 con monómero de lactona como glicólido y se minimizan las reacciones de transesterificación, se forman secuencias de glicólido en bloque y el copoliéster resultante se convierte en un material cristizable. Más específicamente, esto da como resultado un copoliéster semicristalino, una propiedad que resulta particularmente ventajosa, por ejemplo, para los procesos de fabricación de fibras. De manera adicional, se ha observado que la tasa o velocidad de cristalización del copoliéster es rápida, otra propiedad que resulta ventajosa, por ejemplo, para los procesos de fabricación de fibras. Por último, tanto el PEDG-21 como el producto de copoliéster derivado de este son polímeros hidrófilos y de rápida absorción.

[0028] La cantidad de poliéster de policondensación utilizada para preparar el copoliéster de la presente invención es de entre un 30% y un 50% en peso basándose en el peso total de copoliéster.

[0029] El monómero de lactona es glicólido.

[0030] El copoliéster comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación como poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) y glicólido.

[0031] Los copoliésteres de la presente invención pueden sintetizarse convenientemente mediante la reacción de un homopolímero o copolímero de dihidroxi poli(alquilén diglicolato) con una lactona por medio de técnicas convencionales que utilizan procesos convencionales. Por ejemplo, el poliéster de policondensación se usa como macroiniciador alfa-, omega-, dihidroxi en la posterior polimerización por apertura de anillo (o ROP, por las siglas en inglés de 'ring opening polymerization') con una lactona o una mezcla de lactona(s). Los monómeros de lactona se copolimerizan en el poliéster de policondensación en presencia de un catalizador organometálico convencional a elevadas temperaturas. Puede que el catalizador para la ROP ya esté presente como catalizador residual en el poliéster de policondensación o puede ser un catalizador adicional que se añade en este segundo paso de la síntesis. Un catalizador adecuado que se añade durante la ROP puede ser un catalizador organometálico. Preferiblemente, el catalizador organometálico de apertura de anillo tiene una base de estaño, por ejemplo, octoato de estaño, y está presente en una cantidad lo suficientemente eficaz en la mezcla monomérica, preferiblemente con una relación molar de monómero de lactona respecto a catalizador que va desde alrededor de 20 000/1 hasta el

infinito (es decir, no se utiliza ningún catalizador adicional). Así, puede utilizarse un compuesto de estaño-IV, como óxido de dibutilestaño, en un ratio o relación de diácido -por ejemplo, ácido diglicólico- respecto al catalizador de alrededor de 10 000/1 para preparar el poliéster de policondensación y añadir después un compuesto de estaño-II, como octoato de estaño, en un ratio o relación molar de lactona respecto al catalizador añadido de alrededor de 240 000/1 durante la polimerización por apertura de anillo. De manera alternativa, los copoliésteres de la presente invención pueden sintetizarse sin añadir ningún catalizador adicional durante la ROP.

[0032] El paso de la ROP puede realizarse inmediatamente en el mismo reactor utilizado para sintetizar el poliéster de policondensación inmediatamente después de que se complete el paso de policondensación, siempre y cuando el reactor pueda proporcionar la transferencia de calor y la agitación adecuadas. La lactona o la mezcla de lactona pueden añadirse en forma sólida, en suspensión -o 'slurry'- o en forma fundida. De manera alternativa, la ROP puede realizarse en una ocasión posterior en un reactor separado o en una ocasión posterior en el reactor utilizado para el poliéster de policondensación. Si este es el caso, el poliéster de policondensación se descarga de su reactor y se guarda en un medio o entorno que minimiza la captación de agua y la hidrólisis. En caso de que se añada monómero de glicólico, el monómero puede añadirse en forma sólida. Se cierra el reactor y se reduce la presión. Normalmente, el reactor se conserva en condiciones de vacío durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo durante la noche, para permitir el secado. Después se introduce nitrógeno en el reactor para hacer que la presión sea ligeramente mayor que una atmósfera, y se repite el ciclo de purgas un total de tres veces. La temperatura de la masa de reacción se sube hasta 130° C. Cuando se alcanza esta temperatura, se activa el agitador. Después, la temperatura se aumenta hasta 150° C para completar el mezclado. El paso de mezclado es esencial para producir los copoliésteres de la presente invención, ya que un mezclado inadecuado suele permitir la formación de secuencias de homopolímeros que después pueden cristalizar hasta un punto mayor que el punto óptimo. Para asegurarse de que los reactivos se mezclan completamente, pueden utilizarse sondas espectroscópicas (como 'Near-Infrared') 'in situ' convenientemente. Si hay que añadir un catalizador adicional, normalmente se añade cuando el lote se ha mezclado completamente. La temperatura se aumenta rápidamente hasta la temperatura de reacción final, de manera que la temperatura preferida es de 210° C, y normalmente se mantiene así durante 2 horas. Las condiciones de reacción exactas dependerán del catalizador y el nivel de este; las temperaturas de reacción finales pueden variar desde alrededor de 195° C hasta 235° C y, más preferiblemente, desde alrededor de 200° C hasta alrededor de 220° C. Los tiempos de reacción pueden variar desde alrededor de 30 minutos hasta unas pocas horas dependiendo del catalizador y el nivel de este, y normalmente duran hasta que se obtiene la conversión deseada de monómero a polímero.

[0033] Un plan de reacción alternativo que se ha utilizado para preparar los copoliésteres de la presente invención incluye añadir la lactona al reactor en forma de corriente fundida. En este caso, el poliéster de policondensación se añade primero, normalmente en forma de corriente fundida, y se evacúa el reactor. El reactor se calienta hasta 130° C. Se añade al reactor glicólico fundido (u otra mezcla rica en glicólicos) a una temperatura de 100° C. A pesar de que la temperatura del lote baja ligeramente, pronto vuela a subir hasta 130° C, punto en el que se inicia el mezclado. En este punto, se prosigue con el proceso que se ha descrito previamente.

[0034] Con las condiciones descritas anteriormente, normalmente los copoliésteres de poliésteres de policondensación y lactonas tendrán un peso molecular promedio de entre alrededor de 15 000 g/mol (también llamados Daltons) y alrededor de 200 000 g/mol.

[0035] Cuando es conveniente que el dispositivo médico tenga fuerza de tensión, como en el caso de las fibras y los filamentos, el peso molecular promedio es de entre alrededor de 40 000 g/mol y alrededor de 200 000 g/mol, preferiblemente entre alrededor de 50 000 g/mol y alrededor de 80 000 g/mol y, más preferiblemente, entre alrededor de 60 000 g/mol y alrededor de 80 000 g/mol. Estos pesos moleculares son suficientes para proporcionar una viscosidad inherente eficaz, normalmente de entre alrededor de 1,0 y alrededor de 3,0 decilitros por cada gramo (dL/g), preferiblemente entre alrededor de 1,2 y alrededor de 2,0 dL/g y, más preferiblemente, entre alrededor de 1,4 y alrededor de 1,8 dL/g, medidos en una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25° C.

[0036] En el caso de las microesferas, normalmente los copoliésteres de poliésteres de policondensación y lactonas tendrán un peso molecular promedio de entre alrededor de 15 000 g/mol (también llamados Daltons) y alrededor de 30 000 g/mol, preferiblemente entre alrededor de 18 000 g/mol y alrededor de 28 000 g/mol y, más preferiblemente, entre alrededor de 20 000 g/mol y alrededor de 26 000 g/mol. Estos pesos moleculares son suficientes para proporcionar una viscosidad inherente eficaz, normalmente de entre alrededor de 0,4 y alrededor de 1,0 decilitros por cada gramo (dL/g), preferiblemente entre alrededor de 0,6 y alrededor de 0,8 dL/g y, más preferiblemente, entre alrededor de 0,6 y alrededor de 0,7 dL/g, medidos en una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25° C.

[0037] En el caso de los productos no tejidos fundidos por soplado, normalmente los copoliésteres de poliésteres de policondensación y lactonas tendrán un peso molecular promedio de entre alrededor de 25 000 g/mol (también llamados Daltons) y alrededor de 70 000 g/mol, preferiblemente entre alrededor de 30 000 g/mol y alrededor de 60 000 g/mol y, más preferiblemente, entre alrededor de 40 000 g/mol y alrededor de 55 000 g/mol. Estos pesos moleculares son suficientes para proporcionar una viscosidad inherente eficaz, normalmente de entre alrededor de 0,5 y alrededor de 1,8 decilitros por cada gramo (dL/g), preferiblemente entre alrededor de 0,8 y alrededor de 1,4

dL/g y, más preferiblemente, entre alrededor de 1,0 y alrededor de 1,3 dL/g, medidos en una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25° C.

5 **[0038]** En general, la cristalinidad del copoliéster que se describe en el presente documento es de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50%.

10 **[0039]** Cuando es conveniente que el dispositivo médico tenga fuerza de tensión, como en el caso de las fibras y los filamentos, la cristalinidad del copoliéster que se describe en el presente documento es de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 40%, preferiblemente entre alrededor de un 20% y alrededor de un 40% y, más preferiblemente, entre alrededor de un 20% y alrededor de un 30%. En el caso de las microesferas, la cristalinidad del copoliéster que se describe en el presente documento es de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% y, preferiblemente, entre alrededor de un 15% y alrededor de un 20%. En el caso de los productos no tejidos, la cristalinidad del copoliéster que se describe en el presente documento es de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% y, preferiblemente, entre alrededor de un 20% y alrededor de un 40%.

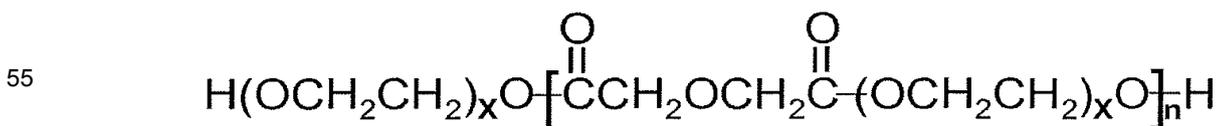
15 **[0040]** El copoliéster que tiene los pesos moleculares promedio que se describen en el presente documento puede extruirse para obtener fibras o suturas que se usan en una herida quirúrgica o un trauma quirúrgico, o puede usarse para fabricar otros dispositivos médicos como mallas. De manera alternativa, pueden moldearse artículos a partir del copoliéster que se describe en el presente documento mediante diversos procesos de moldeo por inyección o extrusión. Por ejemplo, el copoliéster puede moldearse para formar -sin limitaciones- suturas, mallas, películas, productos no tejidos fundidos por soplado, dispositivos ortopédicos y dispositivos moldeados por inyección. De manera alternativa, el copoliéster puede ser un componente de un dispositivo médico, es decir, el copoliéster puede formar una capa de una malla multicapa para la reparación de hernias, o puede ponerse en suspensión en una solución polimérica y usarse para recubrir al menos una parte de un dispositivo médico.

20 **Ejemplo 1.** Síntesis de poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) (PEDG-21) terminado en hidroxilo y producido utilizando una mezcla de dos dioles.

25 **[0041]** Se utilizó un reactor Benco de 5 galones (19 litros, aproximadamente) con cuchillas estampadas entrecruzadas. Después de llenar el reactor con 6,0 kg de ácido diglicólico, 10,7 kg de dietilenglicol (DEG), 2,1 kg de etilenglicol (EG) (la relación molar de DEG:EG es de 75%:25%), y 1,1 gramos de catalizador de óxido de dibutilestaño, la presión se redujo por debajo de 133 Pa (1 Torr) y se conservó el vacío durante la noche. Al día siguiente, se liberó el vacío introduciendo nitrógeno seco (puede sustituirse por argón), se empezó a calentar la mezcla, se puso en marcha el agitador y se fijó en 15 rpm hacia atrás. Cuando la temperatura del reactor alcanzó 30 **[0041]** 150° C, la velocidad del agitador se cambió a 20 rpm hacia delante. Pronto, apareció el primer destilado, que contenía principalmente agua, un subproducto de la esterificación. La reacción continuó a 180° C durante 2 horas hasta que casi toda el agua se hubo destilado y/o aparecieron en el destilado los primeros rastros de DEG o EG. Después de completarse la primera fase de nitrógeno/argón, se disminuyó la presión gradualmente hasta llegar a un vacío completo mientras se mantuvo la temperatura del lote a 180° C. Se mantuvo un vacío de alrededor de 26-40 **[0041]** Pa (200-300 mTorr) durante el resto de la reacción, un tiempo total de aproximadamente 60 horas. La viscosidad del fundido y la solución se comprobaron regularmente para garantizar un poliéster de policondensación con el peso molecular deseado. La polimerización del poliéster de policondensación terminado en hidroxilo se completó tras 56 horas de tiempo de reacción en el vacío. El polímero se conserva en el reactor bajo el flujo del nitrógeno hasta la segunda fase de apertura de anillo.

35 **[0042]** El producto de policondensación es un líquido viscoso, incoloro y completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea de -11,0° C. El peso molecular promedio fue de 32 000 g/mol. Los análisis de NMR (o RMN) indicaron que la relación molar de DEG respecto a EG era 78% a 22%, respectivamente.

40 **[0043]** A continuación se muestra la presentación esquemática del polímero poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) (PEDG-21):



60 $x = 1,75$; un 75% en moles cuando x es 2, y un 25% en moles cuando x es 1; $y = 175$, lo que aproximadamente se corresponde con un PEDG-21 que tiene un peso molecular promedio de 32 000 g/mol.

Ejemplo 2. La copolimerización de un homopolímero de α,ω -dihidroxi Poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato) con un monómero de lactona, glicólido.

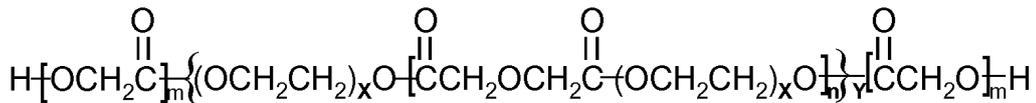
65 **[0044]** El poliéster de policondensación (8,2 kg) producido tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1 se conservó en el reactor Benco a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se utilizó un tanque de fundido de acero inoxidable para

fundir el glicólido cristalino antes de añadirlo al reactor. El glicólido (12,3 kg) se vertió en el tanque de fundido, se sometió a vacío y después se calentó y se tuvo bajo nitrógeno a 120° C. Después, el poliéster de policondensación se calentó hasta aproximadamente 120° C y, en ese punto, el monómero de glicólido fundido se transfirió desde el tanque de fundido mediante agitación. No se añadió ningún catalizador adicional en este paso del proceso. Se prosiguió con el mezclado con el agitador (20 rpm) y la temperatura del lote ascendió a 225° C durante un corto período de tiempo para asegurarse de que no se produjera una 'congelación' del PGA. Se utilizó 'in situ' una sonda casi infrarroja por transformada de Fourier en tiempo real para confirmar el mezclado completo de los componentes. Después, la temperatura se redujo a 210° C y la reacción continuó durante dos horas más.

[0045] El copoliéster descargado era semicristalino, con un tono ligeramente amarillento. En el siguiente paso, el copolímero se redujo a gránulos de aproximadamente 4,8 mm (3/16") en un granulador de cuchilla giratoria, se tamizó para eliminar los productos finos y se depositó en una secadora de doble carcasa Patterson-Kelley. La resina se sometió a un vacío total a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas y, en ese punto, se introdujo calor en la secadora. La secadora se calentó hasta 110° C durante aproximadamente 24 horas con un vacío absoluto < 26 Pa (< 200 mtorr) y, en ese punto, se eliminó el calor y se dejó que el recipiente se enfriara hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se extrajo la resina de la secadora, se colocó en recipientes de vacío y se conservó al vacío hasta su posterior uso. Las fuentes de estaño del Ejemplo 2 dan como resultado una relación de lactona respecto al total del catalizador de estaño de alrededor de 33 800/1.

[0046] La resina seca tiene una temperatura de transición vítrea de 18,0° C, que se determinó mediante DSC con un ritmo de calentamiento de 10° C/min. El peso molecular promedio fue de aproximadamente 60 000 g/mol y se registró una viscosidad inherente de 1,60 dL/g, que se determinó en HFIP a 25° C y con una concentración de 0,1 g/dL. Mediante H¹NMR, se confirmó que la composición tenía un 40/60 en peso de poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato-co-glicólido). Un análisis del índice de fusión (o MI, por las siglas en inglés de 'Melt Index') de la resina a 225° C, para el que se utilizó una carga de 3700 g, reveló un valor de 0,31 g/10 min.

[0047] A continuación se muestra la presentación esquemática del copolímero poli(etilén-co-etoxietilén diglicolato-co-glicólido) (PEDG-21/Gly):



de manera que 'm' e 'y' (o 'n') representan el grado de polimerización de las secuencias de glicólido y PEDG-21, respectivamente; x = 1,75 y, en ausencia de transesterificación, el grado total de polimerización del copolímero (2m + y) es aproximadamente 420, que se corresponde con un peso molecular promedio de 60 000 g/mol.

Ejemplo 3. Caracterización analítica del copolímero producido en el Ejemplo 2. Mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

[0048] La resina de copolímero seca (7,32 g), tal y como se describe en el Ejemplo 2, se colocó en una bandeja DSC, se enfrió por debajo de -40° C y se calentó a un ritmo de calentamiento constante de 10° C/min para determinar sus propiedades de cristalización. El mayor punto de fusión, T_m, se sitúa en 178° C, de manera que existen múltiples picos más pequeños a temperaturas más bajas. Se descubrió que el calor de la fusión, ΔH_m, es de 25 J/g, lo cual se corresponde con una cristalinidad de aproximadamente un 25%. Estos niveles más bajos de cristalinidad y del punto de fusión para este material indican unas secuencias de glicólidos más aleatorizadas que en el caso de los copolímeros descritos en US 2008103284A1.

[0049] A partir de las segundas mediciones de calor (la resina se derritió y después se enfrió por debajo de -40° C), se obtuvo una temperatura de transición vítrea de 21° C, un pico o máximo de cristalización a 114,5° C y un calor de cristalización, Δh_c, de 16 J/g, seguidos de una posterior temperatura de fusión de 171,5° C y un calor de fusión, Δh_m, de 16 J/g.

[0050] Posteriormente, la resina se derritió a 225° C y después se sometió a un paso de velocidad de enfriamiento controlado (-10° C/min) para determinar sus propiedades de cristalización tras enfriarse. El pico de cristalización se situó a 100° C, con un Δh_c de 22 J/g. Estos experimentos sugieren que la resina producida cristaliza fácilmente y, por tanto, es adecuada para la extrusión de fibras.

[0051] Para obtener información preliminar sobre las características potenciales relacionadas con las fibras, la resina de copolímero que se describe en el Ejemplo 2 se extruyó mediante un equipo de índice de fusión (a 225° C), se recogieron las partes de fibras no orientadas y después se sometieron a un proceso manual de estirado en frío hasta que las fibras se estiraron por completo con un equipo Instron de acuerdo con ASTM D5035 y ASTM D5034; las divulgaciones de ambas se incorporan en el presente documento mediante sus referencias. Diversas partes de fibra estirada se analizaron mediante DCS para determinar sus propiedades de cristalización. Se descubrió que la temperatura de transición vítrea de la fibra estirada fría es de 20° C, mientras que el pico de fusión amplio se sitúa

5 en 173° C. El calor de fusión, Δh_m , es de 28 J/g, lo cual corresponde a alrededor de un 28% de cristalinidad. Los posteriores experimentos de velocidad de enfriamiento controlado (a -10°C/min) a partir del material fundido revelaron un pico de cristalización a alrededor de 100° C, con un ΔH_c de 21 J/g. Estos resultados son muy similares a los de la resina seca descrita anteriormente, lo que indica una buena estabilidad del copolímero; más específicamente, los datos sugieren que la morfología del copolímero permanece inalterada después de haber procesado el polímero en el equipo de índice de fusión.

Ejemplo 4. Ejemplos comparativos.

10 **[0052]**

Tabla 1. Propiedades físicas de resina molida, seca y recocida de PEDG-21/Gly nuevo

Composición	Relación molar de DEG respecto a EG en el prepolímero	Peso molecular (g/mol)	Tg (°C)	% de cristalinidad
PEEDG/Gly 40/60 (ejemplo comparativo)	Sólo DEG	60 000	13	40
PEDG/Gly 40/60 (ejemplo comparativo)	Sólo EG	26 000	21	0
PEDG-21/Gly 40/60 (Ejemplo 2 de la presente invención)	3:1	60 000	18	25

15 **[0053]** Refiriéndonos a la Tabla 1, el copolímero de PEEDG/Gly 40/60 (esto es, un copolímero con un ratio de un 40% en peso de PEEDG frente a un 60% en peso de glicólido) obtenido únicamente a partir de un diol de DEG (primera fila de la Tabla 1) presenta una elevada cristalinidad (40%) que ralentizará la tasa de hidrólisis, y tiene una Tg relativamente baja (13° C), lo cual podría hacer que una fibra obtenida a partir de este material fuera un poco elástica. Esta composición es la misma composición preparada en el Ejemplo 2 de US20080103285, cuya divulgación se incorpora aquí mediante referencia.

20 **[0054]** Refiriéndonos de nuevo a la Tabla 1, el copolímero de PEDG/Gly 40/60 (esto es, un copolímero con un ratio de un 40% en peso de PEDG frente a un 60% en peso de glicólido) obtenido únicamente a partir de un diol de EG (segunda fila de la Tabla 1) no presenta ninguna cristalinidad (0%). Es completamente amorfo y, por tanto, no es útil para la producción de fibras. Esta composición es la misma composición preparada en el Ejemplo 2A de US20060051398.

25 **[0055]** Refiriéndonos de nuevo a la Tabla 1, el copolímero PEDG21/Gly 40/60 de la invención (esto es, un copolímero con un ratio de un 40% en peso de PEDG21 frente a un 60% en peso de glicólido) obtenido a partir de ambos dioles, DEG/EG, y con una relación molar de 3:1 en la primera fase de policondensación de la síntesis (tercera fila en la Tabla 1 y preparado según el Ejemplo 2 de la presente especificación), inesperadamente presenta las propiedades ideales para aplicaciones de monofilamentos de rápida absorción, como por ejemplo:

- 30
- Una cristalinidad relativamente baja de alrededor de un 25%, lo cual garantiza una buena fuerza y estabilidad dimensional, mientras que no ralentiza demasiado la hidrólisis;
 - Una Tg de alrededor de 18° C (cercana a la temperatura ambiente), lo cual reduce considerablemente la elasticidad de las fibras hechas a partir de este material;
 - La Tg relativamente alta (18° C) de este copoliéster ayudará en el procesamiento de extrusión de las fibras debido a la menor adherencia (o 'pegajosidad') de la resina.
- 35

40 **[0056]** A partir de trabajos previos de los solicitantes en este campo que requerían el uso de DEG solo y EG solo como reactivos con ácido diglicólico, tal y como se desvela en US20080103285 y US20060051398, se realizaron las siguientes observaciones:

- 45
- a) Si la composición copolimérica contiene más de un 70% de glicólido, se hace muy difícil fabricar monofilamentos debido a la elevada Tg (gran rigidez) del material. No obstante, resultaría relativamente sencillo fabricar multifilamentos.
- 50

b) Si la composición contiene considerablemente menos de un 60% de glicólido (por ejemplo, una composición de 50/50), la Tg sería lo suficientemente baja, de manera que las fibras producidas serían demasiado elásticas, tal y como demuestran los altos valores de estiramiento/rotura (50-80%) observados en el caso de los copolímeros de PEEDG/Gly, determinados mediante pruebas de tensión utilizando un equipo Instron de acuerdo con ASTM D5035 y ASTM D5034, cuyas divulgaciones al completo se incorporan mediante las referencias.

c) Si la relación molar de DEG respecto a EG en el prepolímero es menor que 2:1 (por ejemplo, 1,5:1), cabría esperar que en la mayoría de las composiciones el resultado sería un polímero completamente amorfo, lo cual no resulta útil para la producción de fibras.

d) Por último, si la relación molar de DEG respecto a EG en el prepolímero es considerablemente mayor que 4:1 (por ejemplo, 5:1), probablemente la cantidad de EG en la estructura sería demasiado baja como para producir cualquier efecto mensurable (en la reducción de la cristalinidad), de manera que la resina se comportaría como los copolímeros de PEEDG/Gly.

[0057] Por consiguiente, cabría esperar las siguientes tendencias o características para diversas realizaciones en lo que respecta a los copolímeros de la presente invención y, por ello, se utilizan para obtener los rangos o intervalos apropiados y las propiedades esperadas para los copolímeros novedosos.

1. Mayor contenido de glicólido – mayor Tg y mayor cristalinidad del copolímero
2. Mayor Tg – fibra menos elástica (esto es, se estira menos); sin embargo, si la Tg es considerablemente mayor que la temperatura ambiente, los monofilamentos serían demasiado rígidos
3. Mayor cristalinidad – tasa de absorción más lenta
4. El rango de cristalinidad preferido para las aplicaciones de fibra es de entre un 20 y un 30%; por debajo de un 20%, puede que la fibra no sea dimensionalmente estable; por encima de un 30%, los monofilamentos podrían hidrolizarse demasiado lentamente; y
5. Mayor contenido de EG en el prepolímero (es decir, un menor ratio DEG:EG) – menor cristalinidad del copolímero y ligeramente mayor Tg (el PEDG tiene una mayor Tg que el PEEDG)

[0058] Por lo tanto, las composiciones de la presente invención se caracterizan por unos niveles de cristalinidad que no son mayores que un 50%, una temperatura de transición vítrea (Tg) que está ligeramente por debajo de la temperatura ambiente o al mismo nivel que esta, y se espera que sean útiles para fabricar monofilamentos, multifilamentos, microesferas o productos no tejidos fundidos por soplado u otros dispositivos médicos en los que se requieren unas tasas o ritmos altos de hidrólisis y unas propiedades mecánicas superiores. Por lo tanto, los rangos o intervalos aproximados de reactivos y/o propiedades físicas para las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que el ratio o relación molar del dietilenglicol respecto al etilenglicol es de entre 2:1 y 4:1 y, preferiblemente, de entre 2,5:1 y 3,5:1 en el caso de las aplicaciones de fibras; de manera que el copoliéster comprende entre un 30 y un 50% en peso del poliéster de policondensación basándose en el peso total del copoliéster; y de manera que los copolímeros de la presente invención comprenden niveles de cristalinidad de entre un 10% y un 50%, preferiblemente de entre alrededor de un 20% y alrededor de un 40% de cristalinidad en el caso de los productos no tejidos, preferiblemente de entre alrededor de un 20 y un 30% de cristalinidad en el caso de las realizaciones de fibras y, preferiblemente, de entre alrededor de un 15 y un 20% de cristalinidad en el caso de las realizaciones de microesferas.

[0059] De manera adicional, las composiciones de la presente invención pueden comprender agentes terapéuticos y sustancias activas, incluyendo -pero sin limitarse a- agentes antiinfecciosos, como antibióticos, agentes antimicrobianos (por ejemplo, arginato láurico, diiodometil-p-tolil sulfona, plata y compuestos de plata, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter y combinaciones de estos compuestos) y agentes antivíricos; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antiidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra las migrañas; antinauseantes; antineoplásicos; medicamentos contra el Parkinson; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolérgicos; simpatomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio y betabloqueantes como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo generales, coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones contra la tos y el catarro, incluyendo descongestionantes; hormonas, como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticoesteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpatolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas obtenidas de forma natural o creadas genéticamente, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, fármacos de quimioterapia, agentes radioactivos, agentes osteoinductores, neutralizadores de la heparina, cistostáticos, agentes procoagulantes y hemostáticos, como protrombina, trombina, fibrinógeno, fibrina, fibronectina, heparinasa, Factor X/Xa, Factor VII/VIIa, Factor IX/IXa, Factor XI/XIa, Factor XII/XIIa, factor tisular, batroxobina, ancrod, ecarina, factor de von Willebrand, colágeno, elastina, albúmina, gelatina, glicoproteínas de la superficie de las plaquetas, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, veneno procoagulante, inhibidor del

activador del plasminógeno, agentes activadores de plaquetas y péptidos sintéticos que tienen una actividad hemostática.

5 **[0060]** Si bien la presente invención se ha mostrado y descrito en relación con sus realizaciones detalladas, las personas versadas en la materia comprenderán que se pueden realizar diversos cambios respecto a la forma y los detalles de la invención sin apartarse por ello del alcance de las reivindicaciones anexas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición de copoliéster que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y al menos una lactona; de manera que la lactona es glicólico; y
5 de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado de este con dietilenglicol y etilenglicol, de manera que el ratio o relación molar del dietilenglicol respecto al etilenglicol es de entre 2:1 y 4:1; y de manera que el copoliéster comprende entre un 30 y un 50% en peso de poliéster de policondensación basándose en el peso total del copoliéster y comprende una cristalinidad, que se determina a partir del calor de fusión, de entre un 10% y un 50%;
10 de manera que el calor de fusión se determina mediante la primera medición de calor de una calorimetría diferencial de barrido (o DSC, por sus siglas en inglés), en la que la muestra se coloca en una bandeja de DSC, se enfría por debajo de -40° C y se calienta a una velocidad de calentamiento constante de 10°C/min, y la referencia para un 100% de cristalinidad es el poliglicólico.
- 15 2. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado de este, hasta un 25 por ciento molar de un diácido alifático basándose en los moles totales de ácido y los moles totales de dioles.
- 20 3. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la viscosidad inherente es de entre 1,0 y 3,0 decilitros por gramo (dL/g), tal y como se determina mediante una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol a 25° C.
- 25 4. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la viscosidad inherente es de entre 1,2 y 2,0 decilitros por gramo (dL/g), tal y como se determina mediante una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol a 25° C.
- 30 5. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la viscosidad inherente es de entre 0,4 y 1,0 decilitros por gramo (dL/g), tal y como se determina mediante una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol a 25° C.
- 35 6. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que la viscosidad inherente es de entre 0,5 y 1,8 decilitros por gramo (dL/g), tal y como se determina mediante una solución de 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol a 25° C.
- 40 7. La composición de copoliéster de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende agentes terapéuticos y sustancias activas.
8. Un dispositivo médico, de manera que dicho dispositivo médico o un componente de este están hechos a partir de una composición de copoliéster de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 45 9. El dispositivo médico de la reivindicación 8, de manera que el dispositivo médico está hecho a partir de la mencionada composición de copoliéster y se selecciona de un grupo que incluye suturas, mallas, películas, productos no tejidos fundidos por soplado, dispositivos ortopédicos y dispositivos moldeados por inyección.
- 50 10. El dispositivo médico de la reivindicación 8, de manera que el dispositivo es una microesfera hecha a partir de la mencionada composición de copoliéster.
11. El dispositivo médico de la reivindicación 9, de manera que el dispositivo es una sutura.
- 55 12. El dispositivo médico de la reivindicación 9, de manera que el dispositivo es una malla.
13. El dispositivo médico de la reivindicación 9, de manera que el dispositivo es un producto no tejido fundido por soplado.
- 60 14. El dispositivo médico de la reivindicación 9, de manera que el dispositivo es un dispositivo ortopédico.
15. El dispositivo médico de la reivindicación 9, de manera que el dispositivo es un dispositivo moldeado por inyección.
- 65 16. El dispositivo médico de la reivindicación 8, de manera que el dispositivo médico es una malla multicapa para reparar hernias y la composición de copoliéster forma una capa de la malla multicapa para reparar de hernias.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 8, de manera que la composición de copoliéster es un revestimiento de al menos una parte de un dispositivo médico.