

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 924**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18	(2006.01)
C08J 3/12	(2006.01)
C08L 67/04	(2006.01)
C08L 71/02	(2006.01)
A61L 27/14	(2006.01)
C08G 63/664	(2006.01)
C08G 63/90	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2015 PCT/KR2015/007414**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16010388**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2015 E 15822375 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3170856**

54 Título: **Método de preparación de partículas de polidioxanona para material de relleno**

30 Prioridad:

17.07.2014 KR 20140090590

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2020

73 Titular/es:

**ULTRA V CO., LTD. (100.0%)
(Gyesan-dong, Daesan World Plaza) 10-171, 54,
Gyeyangmunhwa-ro, Gyeyang-gu
Incheon 21069 , KR**

72 Inventor/es:

**CHOI, MYUNG;
KIM, SANG JIN;
CHANG, BYEUNG MO;
DOUGLAS, MICHAEL GILBERT y
KWON, HAN JIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 743 924 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

Método de preparación de partículas de polidioxanona para material de relleno

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno, que incluye una etapa de mezcla de una disolución de polidioxanona disuelta en un perfluoroalcohol con una concentración de un 1,0-5,0 % en peso con una emulsión polimérica que contiene un terpolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) en una relación predeterminada para generar partículas de polidioxanona y posteriormente recuperar las partículas de polidioxanona a través de maduración y lavado. La emulsión polimérica además comprende agua, un tensioactivo y un ácido en una cantidad de forma que el pH de la emulsión sea de 1,5-4,5.

Técnica anterior

15 Los métodos de preparación de partículas poliméricas en gran medida incluyen polimerización en emulsión, polimerización en dispersión, polimerización seminal y polimerización en suspensión. Entre ellos, se emplea de forma mayoritaria el método de polimerización en emulsión ya que resulta sencillo preparar partículas de distribución de tamaño muy uniforme. No obstante, las partículas poliméricas preparadas por medio de polimerización en emulsión no superan 1 μm de diámetro y el tensioactivo usado para mejorar la estabilidad de las partículas tiende a absorberse sobre la superficie de las partículas, provocando de este modo la formación de espuma o el deterioro de las propiedades físicas.

20 En la polimerización en dispersión, se puede usar etanol, metanol, etc., solo o como medio de reacción, u otro disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, 2-metoxietanol, etc., o una cantidad pequeña de agua junto con un co-disolvente. El tamaño de las partículas preparadas por medio de polimerización en dispersión usando dichos medios es típicamente de 1 μm o menos. Además, el método de polimerización en dispersión no resulta ventajoso ya que la distribución de tamaño de partícula varía muy sensiblemente, dependiendo de los entornos de reacción tal como la composición de los reaccionantes, la presencia de oxígeno, etc., y la reproducibilidad del proceso no es buena.

25 La polimerización seminal es un método de preparación de partículas poliméricas con distribución de tamaño uniforme en la escala micrométrica, a través de hinchamiento de monómeros tras la dispersión de las partículas de tamaño uniforme preparadas por medio de polimerización en emulsión o polimerización en dispersión en un medio de dispersión. Aunque el control del tamaño de partícula resulta sencillo en la polimerización seminal, no es ventajoso ya que el proceso de polimerización es muy complicado y se requiere mucho tiempo, debido a que la polimerización se lleva a cabo en dos o tres etapas.

30 La polimerización en suspensión es un método de preparación de partículas poliméricas a partir de monómeros insolubles en agua usando agua como medio de dispersión en presencia de un estabilizador estérico. No obstante, debido a que el presente método prepara partículas poliméricas por medio de dispersión de monómeros en una disolución acuosa aplicando una fuerza mecánica, las partículas poliméricas obtenidas tienen una distribución de tamaño muy amplia que varía de 0,1 a 100 μm y se requiere un aparato adicional para reducir la distribución de tamaño de partícula. Las patentes de Estados Unidos Nos. 4.017.670, 4.071.670, 4.085.169 y 4.129.706 y la patente europea N.º. 0.443.609 divulgan métodos de preparación de partículas poliméricas con un tamaño de partícula fino de 5-50 μm llevando a cabo polimerización en suspensión con una velocidad de agitación muy elevada de 10.000-30.000 rpm usando tres reactores conectados en serie o en paralelo. La patente de Estados Unidos N.º. 5.852.140 divulga un método de preparación de partículas poliméricas con un tamaño de partícula de 0,1-5 μm llevando a cabo polimerización en masa de monómeros hasta que la tasa de conversión alcanza aproximadamente un 50 % y posteriormente llevando a cabo una segunda polimerización tras la dispersión de los oligómeros resultantes en una disolución acuosa en presencia de un medio de dispersión usando un mezclador de alta cizalladura.

35 40 45 No obstante, debido a que resulta difícil preparar partículas poliméricas con un tamaño de partícula uniforme a través de polimerización en suspensión, la publicación de patente japonesa N.º H11-6-615 y la publicación de patente internacional N.º WO99/19370 divulgan un método de formación de una disolución acuosa de gotas de monómero de tamaño de partícula relativamente uniforme en presencia de un agente de dispersión mediante el empleo de la técnica de emulsionado por membrana (vidrio poroso de Shirasu) y posteriormente produciendo partículas poliméricas con un diámetro uniforme de 1-10 μm a través de polimerización en suspensión. No obstante, el presente método requiere un proceso adicional de emulsionado de membrana y no resulta rentable, ya que se usa un disolvente costoso 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol para preparar las partículas de polidioxanona (PDO). El documento US 2009/317478 divulga un proceso de preparación de partículas poliméricas biodegradables que usa terpolímeros de PEO-PPO-PEO en una emulsión.

Problema técnico

55 La presente invención está relacionada con el suministro de un método de preparación de partículas de polidioxanona que sean fácilmente aplicables al organismo vivo y altamente biocompatibles y que puedan mejorar el

volumen cutáneo durante varios meses por medio de inyección en el organismo vivo.

Solución técnica

De acuerdo con la reivindicación 1, la presente invención proporciona un método de preparación de partículas de polidioxanona para un material de relleno, que incluye:

- 5 a) una etapa de preparación de una disolución de polidioxanona disolviendo polidioxanona en un perfluoroalcohol;
- b) una etapa de preparación de una emulsión polimérica mezclando y agitando un terpolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno), un ácido, agua y un tensioactivo;
- 10 c) una etapa de generación de partículas de polidioxanona mezclando la emulsión polimérica con la disolución de polidioxanona y agitando la mezcla;
- d) una etapa de maduración de las partículas de polidioxanona añadiendo un aglutinante a la dispersión en la cual se dispersan las partículas y agitando la misma; y
- 15 e) una etapa de recuperación de las partículas de polidioxanona y purificación de las mismas por medio de lavado.

20 En otro aspecto, que no se reivindica, la presente invención proporciona una inyección para recuperación de la superficie cutánea y reconstrucción de tejidos, que contiene las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método.

Efectos ventajosos

25 El método de preparación de la presente invención permite la preparación de partículas de polidioxanona de tamaño deseado controlando la cantidad de terpolímero de poli(óxido de etileno) (PEO)-poli(óxido de propileno) (PPO)-poli(óxido de etileno) (PEO) y un ácido.

30 Debido a que el proceso del método de preparación de la presente invención es más simple que los métodos existentes para la preparación de partículas poliméricas, resulta ventajoso en términos de coste inicial y no requiere un proceso adicional. Además, las partículas de polidioxanona se pueden preparar a gran escala en un tiempo reducido a bajo coste con un uso mínimo de disolvente orgánico debido a la interacción entre el ácido, agua y el terpolímero, aunque polidioxanona tenga una solubilidad relativamente baja en el disolvente.

35 Las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de la presente invención se pueden aplicar fácilmente a un organismo vivo y son altamente biocompatibles. Cuando se inyectan en el organismo vivo, pueden mejorar la vitalidad de la piel y la elasticidad por medio de la activación de la capa dérmica cutánea y, con ello, de la regeneración de las células alrededor de las partículas.

40 Debido a que las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de la presente invención pueden mejorar el volumen cutáneo durante varios meses al ser inyectadas en la piel, se pueden usar ampliamente como material de relleno.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una imagen al microscopio electrónico (x100) de partículas de polidioxanona amorfas preparadas por medio de un método de preparación de la presente invención.

50 La Figura 2 muestra una imagen al microscopio electrónico (x100) de partículas de polidioxanona amorfas preparadas por medio del método de polimerización seminal existente.

La Figura 3 muestra una imagen al microscopio electrónico de partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de polimerización en suspensión existente. Se puede apreciar que las partículas no se forman.

Mejor método de llevar a cabo la invención

60 La presente invención se refiere a un método de preparación de partículas de polidioxanona que se pueden aplicar fácilmente a un organismo vivo y proporcionan un efecto útil en el desarrollo tisular cuando se inyectan en un organismo vivo y, de este modo, se pueden usar ampliamente en el campo de la ingeniería tisular.

Posteriormente, las etapas individuales del método de preparación de partículas de polidioxanona de acuerdo con la presente invención se describen con detalle.

La primera etapa es una etapa en la que se prepara una disolución de polidioxanona.

Es decir, se prepara una disolución de polidioxanona disolviendo polidioxanona en un perfluoroalcohol. La polidioxanona (PDO) es un polímero biocompatible y biodegradable. Como polidioxanona, se usa una que tenga un peso molecular promedio expresado en peso que varía de 20.000 a 250.000.

Se usa un perfluoroalcohol como disolvente para disolver la polidioxanona. Como perfluoroalcohol, se usa un compuesto de alcohol C₁-C₆ sustituido con 3-13 átomos de flúor. Por ejemplo, se usa 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

Se mantiene la concentración de polidioxanona en la disolución de polidioxanona en un 1,0-5,0 % en peso. Cuando la concentración supera el límite anterior, puede ocurrir que no se formen las partículas de polidioxanona de forma estable debido a la separación de las fases acuosa y orgánica y a que las partículas formadas pueden tener un tamaño de partícula no uniforme.

La segunda etapa es una etapa en la que se prepara una emulsión polimérica.

Es decir, se prepara una emulsión polimérica por medio de mezcla y agitación de un terpolímero de poli(óxido de etileno) (PEO)-poli(óxido de propileno) (PPO)-poli(óxido de etileno) (PEO), un ácido, agua y un tensioactivo.

El terpolímero de PEO-PPO-PEO sirve como estabilizador que permite la dispersión estable y uniforme de la disolución de polidioxanona en agua. Como terpolímero de PEO-PPO-PEO, se usa uno que tenga un peso molecular promedio expresado en peso de 1.000-50.000 g/mol, específicamente 10.000-20.000 g/mol. En la presente invención, el terpolímero de PEO-PPO-PEO se adsorbe sobre la superficie de polidioxanona y evita la interacción entre las partículas. Es decir, el terpolímero de PEO-PPO-PEO actúa como puente entre la disolución acuosa y las partículas de polidioxanona, evitando de este modo la agregación y precipitación debido a la interacción hidrófoba de las partículas dispersadas de polidioxanona. Específicamente, los grupos hidrófobos del terpolímero de PEO-PPO-PEO dispersados en la disolución de polidioxanona rodean a polidioxanona disuelta en el disolvente y llevan a cabo una microemulsión para formar una película adsorbida sobre las partículas, evitando de este modo la agregación. Específicamente, el terpolímero de PEO-PPO-PEO puede estar presente en la emulsión polimérica en una concentración de un 0,1-2,0 % en peso. Cuando la concentración de terpolímero de PEO-PPO-PEO presente en la emulsión polimérica es menor que un 0,1 % en peso, las partículas de polidioxanona se pueden agregar unas con otras sin que tenga lugar una dispersión uniforme en el disolvente. Y, cuando la concentración supera un 2,0 % en peso, puede ocurrir que el tamaño y la forma de las partículas de polidioxanona no se mantengan de manera uniforme.

En la presente invención, se usa un ácido en el proceso en el que se prepara la emulsión de terpolímero. El ácido contribuye a la formación de las partículas de polidioxanona en presencia del terpolímero de PEO-PPO-PEO. El ácido puede ser uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácido bórico y se puede usar como disolución acuosa al disolverse en agua a una concentración de un 20-40 % en peso. Cuando se usa un ácido como disolución de ácido al 40 % en peso, se puede usar en una cantidad de 0,5-3,5 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la disolución que contiene el terpolímero de PEO-PPO-PEO. El ácido también se usa en una cantidad tal que el pH de la emulsión polimérica sea de 1,5-4,5. Cuando se usa el ácido fuera del intervalo, el tamaño de las partículas de polidioxanona puede que no sea uniforme o puede ocurrir que no se formen las partículas debido a la separación de fases.

Se usan el agua y el tensioactivo para formar la emulsión. El agua y el tensioactivo usados para formar la emulsión se pueden usar con una relación en peso de específicamente 1:0,001-1:0,02, más específicamente de 1:0,01-1:0,02. El tensioactivo puede ser cualquier tensioactivo comúnmente usado, incluyendo tensioactivos aniónicos, catiónicos o anfóteros. En la presente invención, los productos Tween comercialmente disponibles se pueden usar como tensioactivo. Por ejemplo, se puede usar monolaurato de polioxietileno sorbitán (Tween 20), monopalmitato de polioxietileno sorbitán (Tween 40), monoestearato de polioxietileno sorbitán (Tween 60), monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80), trioleato de polioxietileno sorbitán (Tween 85), etc.

La tercera etapa es una etapa en la que se forman las partículas de polidioxanona.

Es decir, las partículas de polidioxanona con un diámetro promedio de partícula de 1-150 µm y un tamaño de partícula uniforme se preparan por medio de mezcla de la emulsión polimérica con la disolución de polidioxanona y agitando la mezcla. Durante la agitación, las partículas se pueden estabilizar de acuerdo con un método comúnmente usado en la materia, por ejemplo, usando un dispositivo de ultrasonidos o un agitador de alta velocidad. El método de estabilización de las partículas en la etapa de generación de las partículas de polidioxanona no está particularmente limitado a la presente invención.

La cuarta etapa es una etapa en la que se maduran las partículas generadas de polidioxanona. Es decir, las partículas de polidioxanona se maduran mediante adición de un estabilizador a la dispersión en la cual

se dispersan las partículas y agitando la misma. En la presente invención, se añade el estabilizador para que las partículas se puedan madurar de forma estable. El estabilizador puede ser uno o más seleccionados entre un grupo que consiste en un alcohol C1-C4 (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol), acetato de etilo, ácido acético, acetaldehído, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, dimetilformamida, y una disolución acuosa de los mismos. En los ejemplos de la presente invención, se usan principalmente etanol o una disolución acuosa de etanol como estabilizador. No obstante, el estabilizador nunca se limita a los mismos de la presente invención. El estabilizador se puede usar en una cantidad de 100-500 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la emulsión polimérica. Fuera de este intervalo, resulta difícil obtener partículas de polidioxanona del tamaño deseado en la presente invención.

La quinta etapa es una etapa en la que se purifican las partículas de polidioxanona.

Es decir, se recuperan las partículas de polidioxanona y posteriormente se purifican por medio de lavado con un disolvente. El disolvente usado para el lavado puede ser agua o uno o más seleccionados entre etanol, alcohol isopropílico, éter dietílico, acetato de etilo y ácido acético. Más específicamente, se puede usar un disolvente de mezcla de agua y etanol y se puede llevar a cabo el lavado al tiempo que se varía la relación en peso de agua:etanol de 5:5 a 9:1.

Debido a que las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de preparación descrito anteriormente se aplican fácilmente a un organismo vivo y son altamente biocompatibles, son útiles como inyección para reformar la superficie cutánea y reconstruir tejidos. Cuando se inyectan en un organismo vivo, las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de preparación de la presente invención pueden mejorar la vitalidad cutánea y la elasticidad por medio de activación de la capa dérmica cutánea y, así, regenerar las células de alrededor de las partículas. Además, pueden mejorar el volumen cutáneo durante varios meses al ser inyectadas en la piel.

Por consiguiente, también se contempla una inyección de un material de relleno que contenga las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de preparación descrito con anterioridad.

La inyección para el material de relleno puede contener además aparte de las partículas de polidioxanona como principio activo, otros aditivos de material de relleno comúnmente usados para los fines de cirugía cosmética. El aditivo de material de relleno que se puede usar en la presente invención es uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en ácido hialurónico, heparina, dextrano, ácido algínico, colágeno, albúmina, gelatina, quitosano, politetrafluoroetileno, polietileno, poliuretano, polietileno glicol, poliglicol, polilactida, polihidroxivalerato y carboximetil celulosa. El aditivo de material de relleno se puede usar en una cantidad comúnmente usada en la materia y no existe limitación particular en el método de preparación de la inyección para un material de relleno o el contenido de aditivo de material de relleno de la presente invención.

La presente invención se describe con más detalle a través de los ejemplos. Los siguientes ejemplos son únicamente con fines ilustrativos y resultará evidente para los expertos en la materia que el alcance de la presente invención no está limitado por los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una disolución de polidioxanona disolviendo 0,5 g de polidioxanona (PDO; peso molecular promedio expresado en peso de 200.000) en 50 g de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

En un recipiente por separado, se preparó una emulsión polimérica de pH 2,5 por medio de agitación de una mezcla de 10 g de terpolímero de poli(óxido de etileno) (PEO)-poli(óxido de propileno) (PPO)-poli(óxido de etileno) (PEO) (BASF, F127; peso molecular promedio expresado en peso 12.600), 25 g de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 40 %, 940 g de agua y un 0,1 g de Tween-80 como tensioactivo.

Se preparó una dispersión en la cual las partículas de polidioxanona están uniformemente dispersadas por medio de mezcla de la disolución de polidioxanona y la emulsión polimérica y posteriormente se agita a velocidad elevada a 1500 rpm. Tras la adición de 1025 g de etanol como estabilizador a 1025 g de la dispersión, se maduraron las partículas por medio de agitación a 100 rpm. Se filtraron las partículas de polidioxanona maduradas, se lavaron con agua y posteriormente se secaron.

El resultado de la medición de tamaño y propiedades físicas de las partículas de polidioxanona preparadas se muestra en la Tabla 1.

Ejemplo 2. Propiedades de partículas de polidioxanona preparadas con disoluciones de polidioxanona de diferentes concentraciones.

Se prepararon partículas de polidioxanona de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que la concentración de polidioxanona en la disolución de polidioxanona varió para ser de un 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 y 5,5 % en peso. El rendimiento y el tamaño de las partículas de polidioxanona preparadas con las disoluciones de polidioxanona de diferentes concentraciones se resumen en la Tabla 1. Los ejemplos que contienen menos o más de un 1,0-5,0 % en peso son únicamente con fines ilustrativos.

Tabla 1

Concentración de disolución de PDO (% en peso)		0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	5,5
Partículas PDO	Tamaño de partícula (µm)	x	1-150	1-50	1-50	1-50	1-50	x
	Rendimiento (%)	-	23	97	96	95	12	-

x: No se formaron partículas de polidioxanona o tuvo lugar la agregación de partículas.

Como se aprecia en la Tabla 1, se pudieron formar partículas de polidioxanona cuando la concentración de la disolución de polidioxanona fue de un 1-5 % en peso. Específicamente, se pudieron preparar partículas de polidioxanona con tamaño más uniforme cuando la concentración de la disolución de polidioxanona fue de un 2-4 % en peso.

Ejemplo 3. Propiedades de las partículas de polidioxanona preparadas con emulsiones poliméricas que tienen diferentes concentraciones de terpolímero

Se prepararon partículas de polidioxanona de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que el contenido de terpolímero de PEO-PPO-PEO usado en la preparación de la emulsión polimérica varió. Es decir, la concentración de terpolímero de PEO-PPO-PEO en la emulsión polimérica varió para ser de 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 % en peso. El rendimiento y el tamaño de las partículas de polidioxanona preparadas con las emulsiones de diferentes composiciones se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Concentración de PEO-PPO-PEO (% en peso)		0,05	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Partículas PDO	Tamaño de partícula (µm)	x	1-150	1-150	1-150	1-150	1-150	x
	Rendimiento (%)	-	97	96	96	94	91	-

Como se aprecia en la Tabla 2, se pudieron formar partículas de polidioxanona cuando la concentración del terpolímero de PEO-PPO-PEO en la emulsión polimérica fue de un 0,1-2,0 % en peso. Cuando la concentración del terpolímero de PEO-PPO-PEO fue de un 0,05 % en peso o un 2,5 % en peso, no se formaron partículas de polidioxanona o el tamaño de partícula no fue uniforme.

Ejemplo 4. Propiedades de las partículas de polidioxanona preparadas con emulsiones poliméricas que tienen diferentes concentraciones de agua y tensioactivo

Se prepararon partículas de polidioxanona de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que la relación en peso de agua y tensioactivo usados para preparar la emulsión polimérica variaron. Es decir, la relación en peso de agua/tensioactivo varió para ser 1/0,1/0,001, 1/0,01, 1/0,02 y 1/0,1. El rendimiento y el tamaño de las partículas de polidioxanona preparadas con las emulsiones poliméricas de diferentes composiciones se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Relación en peso de agua/tensioactivo		1/0,001	1/0,01	1/0,02	1/0,1
Partículas PDO	Tamaño de partícula (µm)	1-150	1-150	1-150	x
	Rendimiento (%)	75	98	95	-

Como se aprecia en la Tabla 3, se pudieron formar partículas de polidioxanona cuando la relación en peso de agua/tensioactivo en la emulsión polimérica fue de 1/0,001-1/0,02 de relación en peso. Por el contrario, no se formaron partículas de polidioxanona cuando la relación en peso de agua/tensioactivo en la emulsión polimérica fue

de 1/0,1.

Ejemplo 5. Propiedades de las partículas de polidioxanona preparadas con emulsiones poliméricas que tienen cantidades diferentes añadidas de ácido clorhídrico

5 Se prepararon partículas de polidioxanona de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que varió la cantidad de adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico cuando se preparó la emulsión polimérica. Es decir, se ajustó el pH de la emulsión polimérica añadiendo cantidades diferentes de disolución acuosa de ácido clorhídrico al 40 % en peso. El rendimiento y el tamaño de las partículas de polidioxanona preparadas con las emulsiones poliméricas de diferente pH se resumen en la Tabla 4. Los intervalos de pH fuera de 1,5-4,5 son por referencia.

Tabla 4

pH de la emulsión polimérica		≤ 1,0	1,5	2,5	3,5	4,5	≥ 5,0
Partículas PDO	Forma de partícula	Amorfa	Amorfa	Amorfa	Amorfa	Amorfa	Amorfa
	Tamaño de partícula (µm)	≤ 1	18 ± 10	51 ± 10	84 ± 10	139 ± 10	≥ 150
	Rendimiento (%)	-	97	96	98	98	-

15 Como se aprecia en la Tabla 4, un tamaño promedio de partícula de 1-150 µm se pudo mantener cuando el pH de la emulsión polimérica fue de 1,5-4,5. El tamaño de partícula tiende a aumentar a medida que el pH de la emulsión polimérica aumenta. A pH < 1,0, no se formaron partículas o se formaron partículas más finas de 1 µm. A pH > 5,0, se formaron partículas más grandes que 150 µm o mayores.

20 Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon partículas de polidioxanona (PDO) por medio de polimerización seminal.

25 Es decir, se prepararon partículas de polidioxanona (PDO) con una distribución de tamaño de partícula uniforme en la escala micrométrica por medio de dispersión de partículas seminales de polidioxanona en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol como medio de dispersión e hinchamiento de monómeros.

Ejemplo Comparativo 2

30 Se prepararon partículas de polidioxanona (PDO) por medio de polimerización en suspensión.

35 La polimerización en suspensión es un método de preparación de partículas de polidioxanona (PDO) que usa monómeros insolubles en agua como medio de dispersión en presencia de un estabilizador estérico. No obstante, debido a que el método de polimerización en suspensión prepara las partículas por medio de dispersión de los monómeros en una disolución acuosa mediante aplicación de una fuerza mecánica, las partículas poliméricas obtenidas tienen un tamaño muy poco uniforme o no se forman las partículas debido a una solubilidad notablemente menor de polidioxanona (PDO), como se muestra en la Figura 3.

Tabla 5

		Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Partículas PDO	Forma de partícula	Amorfa	Amorfa	No formada
	Tamaño de partícula (µm)	1-150	0,1-1500	x
	Rendimiento (%)	96	42	-

45 La Figura 1-3 muestra las imágenes de microscopio electrónico de las partículas de polidioxanona preparadas de acuerdo con la presente invención en el Ejemplo 1 (Figura 1), las partículas de polidioxanona preparadas por medio de polimerización seminal en el Ejemplo Comparativo 1 (Figura 2) y las partículas de polidioxanona preparadas por medio de polimerización en suspensión en el Ejemplo Comparativo 2 (Figura 3).

50 A partir de la Figura 1, se puede apreciar que las partículas de polidioxanona preparadas en el Ejemplo 1 son de forma y tamaño uniformes. Por el contrario, aunque las partículas de polidioxanona preparadas por medio de polimerización seminal (Figura 2) fueron amorfas, el tamaño fue muy poco uniforme. Y, las partículas de polidioxanona no se formaron por medio del método de polimerización en suspensión debido a la agregación (Figura 3).

Ejemplo de ensayo 1. Comparación de las propiedades de la materia prima de PDO y las partículas de PDO

5 Se compararon las propiedades físicas y químicas de la materia prima de polidioxanona y las partículas de polidioxanona preparadas por medio del método de la presente invención usando la materia prima como se muestra a continuación.

Método de ensayo

- 10 1) Se midió la viscosidad inherente (IV) usando un viscosímetro de alta frecuencia para los volúmenes de muestra más pequeños. En primer lugar, tras tomar las muestras (0,1 g) y posterior disolución de las mismas en un disolvente de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) a una concentración de un 0,1 % (peso/volumen) a 30 °C, se sometieron a medición 5 mg de cada muestra.
- 15 2) Se midieron la temperatura de transición vítrea (T_g) y el punto de fusión (T_m) por medio de calorimetría de barrido diferencial (DSC) al tiempo que se elevó la temperatura de -20 °C a 150 °C a una tasa de 1 °C/minuto.
- 20 3) Se midió el peso molecular promedio por medio de THF-GPC. Se usó poli(metacrilato de metilo) (PMMA) en un eluyente de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) como material de referencia y se llevó a cabo la medición a temperatura ambiente (25 ± 1 °C).

Tabla 6

	Pellas de PDO	Partículas de PDO
Viscosidad inherente (dl/g)	$1,8 \pm 3$	$1,7 \pm 1$
T_g (°C)	-7 ± 2	-8 ± 1
T_m (°C)	112 ± 2	112 ± 1
Peso molecular promedio (g/mol)	230.000 ± 20.000	210.000 ± 10.000

25 Pellas de PDO: materia prima de PDO usada en el Ejemplo 1
 Partículas de PDO: partículas de PDO preparadas en el Ejemplo 1 usando materia prima de PDO

30 Como se aprecia en la Tabla 6, no se pudo encontrar diferencia alguna en la viscosidad intrínseca, la temperatura de transición vítrea, el punto de fusión o el peso molecular promedio. Por consiguiente, se puede apreciar que el método de la presente invención provoca escasas diferencias en las propiedades físicas y químicas de polidioxanona.

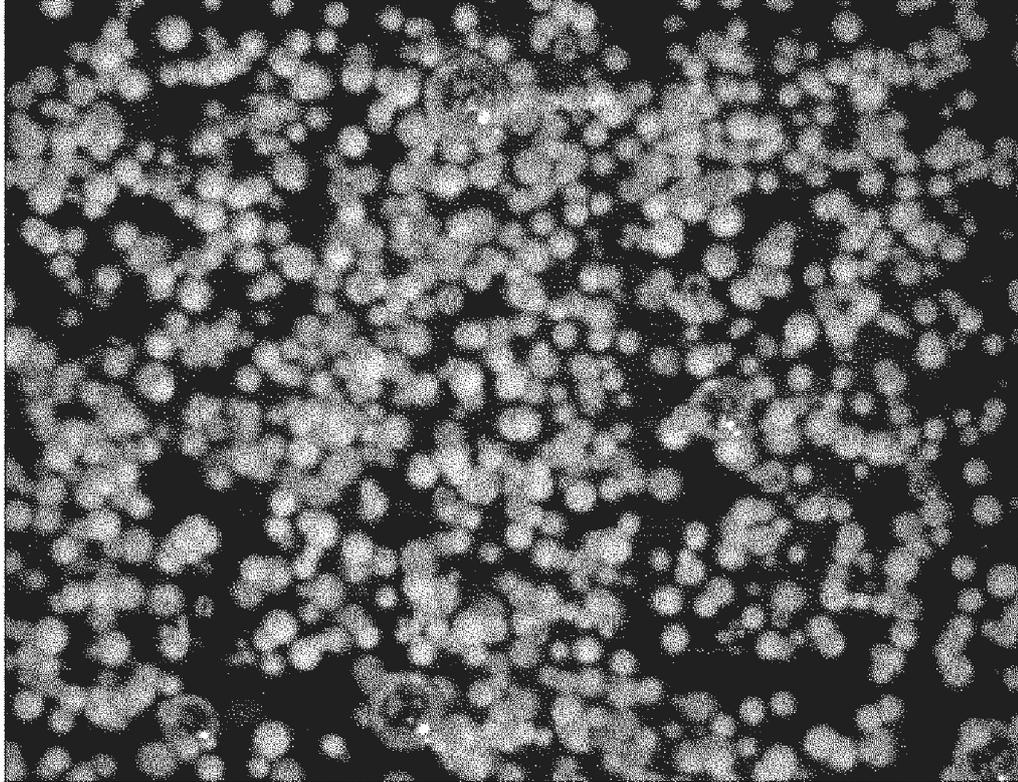
Aplicabilidad industrial

35 Como se ha descrito anteriormente, polidioxanona es un material biodegradable y biocompatible y las partículas de polidioxanona (PDO) preparadas por medio del método de preparación de la presente invención se pueden usar con precaución como inyección para la regeneración de tejidos cutáneos.

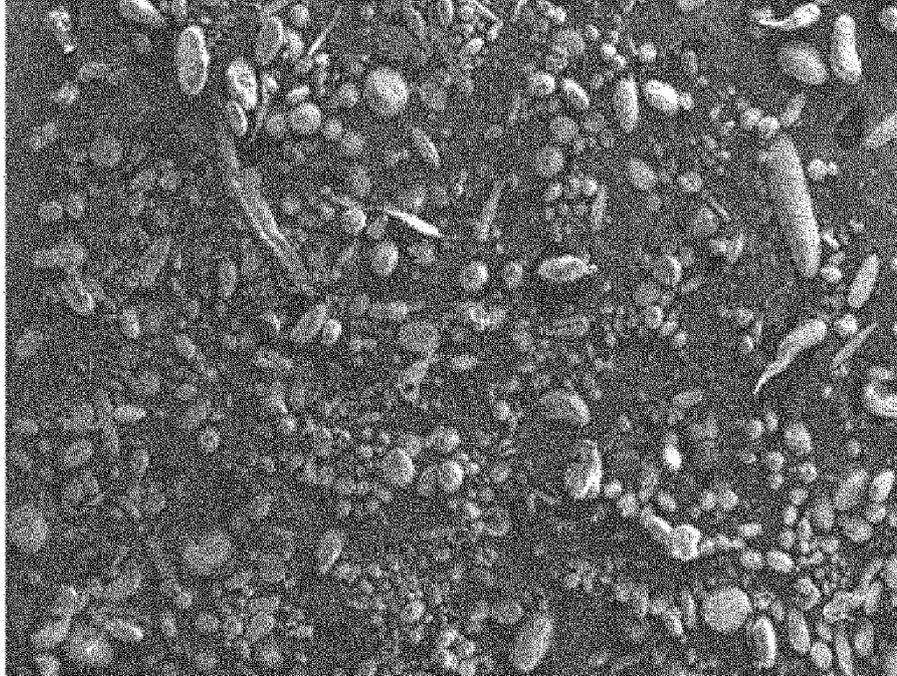
REIVINDICACIONES

- 1.- Un método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno, que comprende:
- 5 a) preparar una disolución de polidioxanona disolviendo polidioxanona en un perfluoroalcohol, en el que la concentración de la polidioxanona en la disolución de polidioxanona es de 1,0-5,0 % en peso;
 - 10 b) preparar una emulsión polimérica por medio de mezcla y agitación de un terpolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno), un ácido, agua y un tensioactivo, en el que el ácido se usa en una cantidad tal que el pH de la emulsión polimérica sea de 1,5-4,5;
 - 15 c) generar partículas de polidioxanona por medio de mezcla de la emulsión polimérica con la disolución de polidioxanona y agitar la mezcla;
 - d) madurar las partículas de polidioxanona por medio de adición de un estabilizador a la dispersión, en el que las partículas se dispersan y agitar la misma; y
 - e) recuperar las partículas de polidioxanona y purificarlas por medio de lavado.
- 2.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el perfluoroalcohol de a) es un compuesto de alcohol C1-C6 sustituido con 3-13 átomos de flúor.
- 3.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el perfluoroalcohol de a) es 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.
- 4.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración de terpolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) en la emulsión polimérica de b) es de 0,1-2,0 % en peso.
- 5.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el terpolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) de b) tiene un peso molecular promedio de 1.000-50.000 g/mol.
- 6.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido de b) es uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácido bórico y se usa como disolución acuosa para disolución en agua a una concentración de un 20-40 % en peso.
- 7.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el tensioactivo de b) es uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en monolaurato de polioxietilen sorbitán, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, monoestearato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán y trioleato de polioxietilen sorbitán.
- 8.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, en el que la agitación de c) se lleva a cabo usando un dispositivo de ultrasonidos o un agitador de alta velocidad.
- 9.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el estabilizador de d) es uno o más seleccionado entre un grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, ácido acético, acetaldehído, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, dimetilformamida y una disolución acuosa de los mismos.
- 10.- El método de preparación de partículas de polidioxanona biocompatibles para un material de relleno de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el estabilizador de d) se usa en una cantidad de 100-500 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la emulsión polimérica.

【Fig. 1】



【Fig. 2】



【Fig. 3】

