

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 974**

51 Int. Cl.:

A61L 31/00 (2006.01)

A61L 15/16 (2006.01)

C08G 63/06 (2006.01)

C08L 101/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/JP2013/059210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13146999**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13769515 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2832381**

54 Título: **Material biodegradable y procedimiento de producción de un material biodegradable**

30 Prioridad:

28.03.2012 JP 2012073777

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

09.03.2020

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666 , JP**

72 Inventor/es:

**FUJITA, MASAKI;
NAKANISHI, MEGUMI y
TANAHASHI, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 746 974 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

Material biodegradable y procedimiento de producción de un material biodegradable

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un material biodegradable y a un procedimiento de producción de un material biodegradable.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

Para el propósito de la hemostasia tras la incisión de un área afectada, el bloqueo del suministro de nutrientes a un tumor, el mantenimiento de la concentración de un fármaco contra el cáncer en un tumor, y similares, se utilizan un copolímero de poli(ácido láctico/ácido glicólico) (documento de patente 1), un copolímero de bloques de polietilenglicol y ácido poliláctico, y así sucesivamente (documentos de patente 2 a 5) o un copolímero de múltiples bloques obtenido mediante copolimerización de ácido láctico, polietilenglicol, ácido policarboxílico y similares (documento de patente 6) como partículas de polímero para la embolización de los vasos sanguíneos y similares.

Dichas partículas de polímero para la embolización de los vasos sanguíneos y similares se asociaron con problemas, tales como la incapacidad de lograr una rápida biodegradación después de haber servido a su propósito. Además, dado que estas partículas de polímero, que se utilizan en forma de partículas esféricas a efectos de embolizar de forma firme y segura los vasos sanguíneos y similares, se liberan a un sitio diana en un vaso sanguíneo o similar a través de un microcatéter con un diámetro pequeño o similar, había problemas, tales como la aparición de obstrucciones dentro del catéter debido a la flexibilidad insuficiente de las partículas de polímero o la agregación entre las partículas, o la deformación irreversible de las partículas antes de llegar al sitio diana.

Para resolver estos problemas, se han realizado intentos para controlar la flexibilidad de las partículas de polímero mediante el desarrollo de partículas de polímero formadas mediante la mezcla de varios tipos de polímeros (documento de patente 7) o mediante el desarrollo de partículas de polímero químicamente reticuladas (documento de patente 8). Además, también se han descrito intentos, tales como el recubrimiento de la superficie de las partículas de polímero con polietilenglicol a efectos de evitar la agregación entre partículas de polímero y mejorar, de este modo, su capacidad para pasar a través de un catéter (documento de patente 9).

Además, a efectos de evitar la adhesión y similares entre el daño a la superficie de un órgano que puede tener lugar debido a la cirugía y el tejido circundante, se utiliza un gel in situ representado por un gel compuesto por un copolímero, tal como poli(etilenglicol/ácido poliláctico) y ácido poliglicólico y similares (documento de patente 10), o un gel compuesto por dextrano y poli N-isopropil acrilamida (documento de patente 11); o un gel binario representado por un gel compuesto por polietilenglicol y similares, y un polisacárido policarboxilado (documento de patente 12), un gel compuesto por 2 tipos de polietilenglicoles y similares (documento de patente 13), o un gel reticulado con iones, tal como carboximetil quitosano (documento de patente 14), por ejemplo, como material biodegradable, tal como un material antiadhesivo, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para la prevención de la incontinencia urinaria.

También se pueden utilizar un copolímero de poli(etilenglicol/propilenglicol) (documento de patente 15), un copolímero de poli(ácido láctico/dioxanona) (documento de patente 16), un copolímero de poli(etilenglicol/aminoácido modificado/ aminoácido no modificado) (documento de patente 17), un copolímero de poli(ácido láctico/depsipéptido/etilenglicol) (documento de patente 18), una lámina porosa compuesta por un copolímero de poli(ácido láctico/etilenglicol) (documento de patente 19) o similares, como material biodegradable, tal como un material antiadhesivo, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para la prevención de la incontinencia urinaria; y se han realizado intentos para controlar la biodegradabilidad y la flexibilidad de los mismos.

El documento de patente 20 se refiere a una composición que comprende un copolímero de poliéster absorbible, autosoluble y formador de hidrogeles, capaz de asociarse de forma selectiva y segmentaria en una masa de hidrogel flexible en contacto con un medio acuoso, en la que dicho copolímero es un líquido extrudible que es inyectable en un sitio biológico y se obtiene mediante la combinación de una muestra de alto peso molecular de dicho copolímero con plastificante y un agente biológicamente activo asociado con dicho copolímero.

60 **REFERENCIAS DEL ESTADO DE LA TÉCNICA****DOCUMENTOS DE PATENTE**

Documento de patente 1: JP 5-969 A

Documento de patente 2: JP 5-17245 B

65 Documento de patente 3: JP 2004-167229 A

Documento de patente 4: JP 2005-312623 A

- Documento de patente 5: JP 2007-291323 A
 Documento de patente 6: US 2009/0117033 A
 Documento de patente 7: JP 2007-146146 A
 Documento de patente 8: JP 4655505 B
 5 Documento de patente 9: JP 2007-145826 A
 Documento de patente 10: JP 3107514 B
 Documento de patente 11: JP 2003-252936 A
 Documento de patente 12: JP 2003-531682 A
 Documento de patente 13: JP 2002-541923 A
 10 Documento de patente 14: JP 7-90041 B
 Documento de patente 15: WO 96/21056
 Documento de patente 16: JP 3483753 B
 Documento de patente 17: JP 4735260 B
 Documento de patente 18: JP 4734772 B
 15 Documento de patente 19: JP 2008-36134 A
 Documento de patente 10: US 5,714,159

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

20 PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Sin embargo, aunque las técnicas de mejora, tales como la mezcla de varios tipos de polímeros (documento de patente 7), la utilización de partículas de polímero químicamente reticulado (documento de patente 8) y el recubrimiento de la superficie de partículas de polímero (documento de patente 9) han servido para mejorar el control de la flexibilidad de las partículas de polímero o su capacidad para pasar a través de un catéter, no se ha producido una mejora suficiente con respecto al problema de la deformación irreversible de las partículas de polímero. A efectos de proporcionar un efecto de embolización adecuado para vasos sanguíneos y similares, era necesaria una mejora adicional. De manera específica, existía una necesidad para el desarrollo de un material de embolización para vasos sanguíneos y similares, tales como partículas de polímero con una alta capacidad de recuperar sus formas de partículas originales después de pasar a través de un catéter (en lo sucesivo denominada "índice de recuperación de la forma de la partícula").

Además, aunque se han realizado mejoras en el aumento de la biodegradabilidad o la flexibilidad de materiales, tales como materiales antiadhesivos, materiales de apósitos para heridas, materiales hemostáticos o materiales para la prevención de la incontinencia urinaria, los materiales biodegradables compuestos por geles binarios, por ejemplo, presentaban el problema de que sus propiedades físicas podrían resultar alteradas dependiendo de factores ambientales (tales como temperatura, humedad o pH) o de su proporción de mezcla en el sitio diana. Además, dado que la superficie del órgano o del tejido dañado por la cirugía continúa expandiéndose y contrayéndose de forma constante, el material biodegradable situado sobre la misma se puede deformar de manera irreversible. No se han realizado mejoras suficientes con respecto a estos problemas de materiales biodegradables convencionales, y se requiere el desarrollo de un material, tal como un material antiadhesivo, un material de apósito para heridas, un material hemostático o un material para la prevención de la incontinencia urinaria, que tenga propiedades físicas estables y un índice elevado de recuperación de la forma.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un material biodegradable que tenga un mayor índice de recuperación de la forma después de la deformación del material y una flexibilidad mejorada.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

De manera específica, la presente invención da a conocer el material biodegradable y el procedimiento de producción del mismo, tal como se describe en los puntos (1) a (15) a continuación.

(1) Un material biodegradable que es un producto químicamente reticulado de: un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino; un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato; y un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40°C o inferior, en el que el compuesto C es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno.

(2) El material biodegradable, tal como se describe en el punto (1) anterior, en el que la proporción en peso de la estructura originada a partir del compuesto C es del 18 % al 70 % en peso.

(3) El material biodegradable, tal como se describe en los puntos (1) o (2) anteriores, en el que el compuesto multivalente A es uno de los siguientes a) a e):

- a) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
- 5 b) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o polímeros hidrófobos seleccionados de entre el grupo que comprende acetato de vinilo y vinil caprolactama;
- c) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y ácido láctico;
- d) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol;
- 10 e) un copolímero del polímero ramificado y ácido láctico.
- (4) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en el que el compuesto multivalente B es uno de los siguientes f) a i):
- f) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- 15 g) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- h) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
- 20 i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del polímero ramificado y ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos.
- (5) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (4) anteriores, en el que el polímero ramificado tiene un grado de ramificación de 3 a 16.
- (6) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (3) a (5) anteriores, en el que el poliol se selecciona de entre el grupo que comprende glicerina, poliglicerina y pentaeritritol.
- (7) El material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (4) a (6) anteriores, en el que el ácido o ácidos policarboxílicos se seleccionan de entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido málico, ácido tartárico y ácido fumárico.
- (8) Un material de embolización vascular compuesto por el material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- 35 (9) Un material antiadhesivo compuesto por el material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- (10) Un material de apósito de heridas compuesto por el material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- (1411) Un material hemostático compuesto por el material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- 40 (12) Un material para la prevención de la incontinencia urinaria compuesto por el material biodegradable, tal como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores.
- (13) Un procedimiento de producción de un material biodegradable, comprendiendo el procedimiento una etapa de reticulación, en la que un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, y un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40°C o inferior, en el que el compuesto C es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno, se disuelven en un disolvente para permitir que tenga lugar una reacción de reticulación química para obtener el material biodegradable.
- 50
- 55

EFFECTO DE LA INVENCION

El material biodegradable de la presente invención tiene una biodegradabilidad mejorada y un mayor índice de recuperación de la forma después de la deformación del material, y puede utilizarse, de forma adecuada, como un material de embolización vascular que, por ejemplo, puede ser liberado fácilmente a un sitio diana en un vaso sanguíneo o similar sin obstrucciones dentro de un catéter, y se biodegrada rápidamente y se disipa de manera eficaz después de embolizar de manera eficaz el sitio diana. Además, dado que el material biodegradable de la presente invención tiene una resistencia a la tracción y resistencia a la cizalladura mejoradas y es capaz de recuperar su forma después de una deformación por tracción o deformación por cizalladura, puede utilizarse de forma adecuada como un material, tal como un material antiadhesivo, un material de apósito de heridas, un material

60

65

hemostático o un material para la prevención de la incontinencia urinaria, que se utiliza, por ejemplo, adherido sobre un órgano o tejido circundante que continúa expandiéndose y contrayéndose de forma constante.

MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

5 Los términos utilizados en el presente documento son tal como se definen a continuación a menos que se especifique lo contrario.

10 El material biodegradable de la presente invención se caracteriza por ser un producto químicamente reticulado de: un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino; un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato; y un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40 °C o inferior, en el que el compuesto C es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibuteno

15 El término "biodegradable" se refiere a una propiedad de un material biodegradable para ser degradado, disuelto, absorbido o metabolizado en un cuerpo vivo o para ser excretado desde el interior hacia el exterior del cuerpo. Entre los ejemplos de reacciones de degradación se incluyen la hidrólisis y la degradación enzimática. La hidrólisis es preferente, ya que no depende de enzimas.

20 El término "reticulación química" se refiere a la unión del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C utilizando un agente de reticulación. Entre los ejemplos de enlaces se incluyen enlaces éster, enlaces tioéster, enlaces amida y similares. Son preferentes los enlaces éster porque se incrementará la biodegradabilidad del material biodegradable. El agente de reticulación es, de manera preferente, un agente de condensación por deshidratación. Un estado de ser "químicamente reticulado" se puede confirmar si no se observa ningún cambio en el aspecto del material biodegradable después de la inmersión del material en agua a una temperatura de 25 °C durante 1 hora.

25 La proporción en peso de la estructura formada a partir del compuesto C anterior en el material biodegradable de la presente invención es, de manera preferente, del 18 % al 70 % en peso. A efectos de mejorar la flexibilidad y la biodegradabilidad del material biodegradable resultante, la proporción en peso es, de manera más preferente, del 20 % al 65 % en peso.

Entre los ejemplos de "compuesto A multivalente" se incluyen:

- 40 (i) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol (en lo sucesivo denominado "PEG"), polipropilenglicol (en lo sucesivo denominado "PPG"), alcohol polivinílico (en lo sucesivo denominado "PVA"), acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
- 45 (ii) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o polímeros hidrófobos seleccionados de entre el grupo que comprende acetato de vinilo y vinil caprolactama;
- (iii) un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de -39 °C o superior, que es ácido láctico;
- 50 (iv) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG y PPG; y
- (v) un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de -39 °C o superior, que es ácido láctico.

55 El compuesto multivalente A tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino. Los derivados correspondientes al compuesto multivalente A, tales como haluros de ácido, ésteres, anhídridos de ácido y clorhidratos también se incluyen en el compuesto multivalente A.

60 A efectos de lograr una reticulación química estable del compuesto multivalente A con el compuesto multivalente B y el compuesto C y para mejorar la biocompatibilidad del material biodegradable resultante, el "polímero soluble en agua" es, de manera preferente, un polímero de polialquilenglicol, tal como PEG o PPG; un polímero de poli(met)acrilato de hidroxialquilo, tal como PVA, metacrilato de polihidroxietilo o acrilato de polihidroxietilo; o un polímero de celulosa, tal como carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa; de manera más preferente, un polímero de polialquilenglicol.

A efectos de mejorar la densidad de reticulación química del material biodegradable resultante, un compuesto multivalente A es, de manera preferente, un compuesto ramificado, tal como un polímero ramificado (polímero ramificado a1) formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG y PPG, de manera más preferente, un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos (ácido hidroxicarboxílico a2), de manera incluso más preferente, un copolímero de bloques, en el que el ácido o ácidos hidroxicarboxílicos están unidos al extremo o extremos del polímero ramificado. El poliol es, de manera preferente, glicerina, poliglicerina o un monosacárido, tal como pentaeritritol.

Entre los ejemplos de "compuesto B multivalente" se incluyen:

(i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG, PPG, PVA, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;

(ii) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero del polímero soluble en agua y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de -39°C o superior, que es ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos;

(iii) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG y PPG, con un ácido o ácidos policarboxílicos; y

(iv) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del polímero ramificado y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de -39°C o superior que es ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos.

El compuesto multivalente B tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato. Los derivados correspondientes a un compuesto multivalente B, tales como haluros de ácido, ésteres y anhídridos de ácido también están incluidos en el compuesto multivalente B.

Como ácido policarboxílico, que es uno de los componentes del compuesto multivalente B, es preferente un ácido dicarboxílico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido málico, ácido tartárico o ácido dodecanodioico; o ácido cítrico, por su fácil disponibilidad. El ácido succínico, que existe en un cuerpo vivo y es altamente seguro, es más preferente.

El compuesto multivalente B es, de manera preferente, un compuesto ramificado, tal como un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado (polímero ramificado b1) formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG y PPG, con un ácido o ácidos policarboxílicos (ácido policarboxílico b2). El poliol es, de manera preferente, glicerina, poliglicerina o un monosacárido, tal como pentaeritritol.

El "ácido hidroxicarboxílico", que es uno de los componentes del compuesto multivalente A, del compuesto multivalente B y del compuesto C, incluye compuestos cíclicos, tales como dímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos. Los derivados de ácidos hidroxicarboxílicos, tales como haluros de ácido, ésteres y anhídridos de ácido también están incluidos en el ácido hidroxicarboxílico. En cuanto a un ácido hidroxicarboxílico que tiene isómeros ópticos, tales como ácido málico y ácido tartárico, el ácido hidroxicarboxílico incluye la totalidad de su isómero D, isómero L, y mezclas de los mismos. Además, el ácido hidroxicarboxílico incluye copolímeros formados mediante la copolimerización de estos ácidos hidroxicarboxílicos. Entre los ejemplos del ácido hidroxicarboxílico se incluyen ácido glicólico, ácido láctico, ácido glicérico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido tartárico, ácido hidroxivalérico, ácido 3-hidroxihexanoico y ácido 6-hidroxicaproico. Entre los ejemplos del compuesto cíclico compuesto por ácido hidroxicarboxílico se incluyen, glicólido, que es un dímero cíclico del ácido glicólico, lactida, que es un dímero cíclico del ácido láctico y ϵ -caprolactona, que corresponde a ácido 6-hidroxicaproico. Entre los ejemplos del copolímero formado mediante copolimerización de ácidos hidroxicarboxílicos se incluyen copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, copolímeros de ácido láctico y ácido tereftálico, copolímeros de ácido láctico y ácido isoftálico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno (copolímeros de 1,4-butanodiol y ácido succínico). El ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -39°C o superior es ácido láctico.

Entre los ejemplos del "ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40°C o inferior", que es un componente del "compuesto C", se incluyen ácido

6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno (copolímeros de 1,4-butanodiol y ácido succínico). Es preferente el ácido 6-hidroxicaproico. El término "homopolímero" se refiere a un polímero formado mediante polimerización de un solo tipo de monómeros, tales como ácido poliláctico formado mediante polimerización de ácido láctico solo. Sin embargo, el "homopolímero formado mediante homopolimerización" en la presente invención también abarca polímeros formados mediante polimerización de un solo tipo de copolímeros, tales como copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico.

A efectos de mejorar la densidad de reticulación química del compuesto C con el compuesto multivalente A y el compuesto multivalente B, el ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior, es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG, PPG, PVA, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior, y que se seleccionan entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno; de manera preferente, un copolímero de un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende PEG y PPG, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior, y que se seleccionan entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno.

En los casos en que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C son compuestos ramificados, tienen, de manera preferente, un grado de ramificación de 3 a 16, de manera más preferente, de 4 a 12. Si bien un grado de ramificación demasiado bajo no consigue mejorar la densidad de reticulación química y proporcionar una resistencia suficiente al material biodegradable, un grado de ramificación demasiado elevado puede dificultar la reacción de reticulación química debido al impedimento estérico.

En los casos en que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C son copolímeros, pueden ser cualquiera de un copolímero aleatorio, un copolímero de bloques o un copolímero alternante. Sin embargo, de manera preferente, son un copolímero de bloques, dado que las propiedades mecánicas y similares del material biodegradable resultante se pueden controlar fácilmente y se pueden mejorar la flexibilidad y la biodegradabilidad del mismo. El término "copolímero" se refiere, en el presente documento, a un compuesto de alto peso molecular formado mediante copolimerización de dos o más tipos de monómeros. El término "copolímero de bloques", entre éstos, se refiere a un copolímero en el que, como mínimo, dos o más tipos de polímeros compuestos por diferentes unidades de repetición están unidos covalentemente para proporcionar una estructura molecular que se asemeja a una cadena larga, en el que el bloque se refiere a cada uno de los "como mínimo, dos o más tipos de polímeros compuestos por diferentes unidades de repetición" que constituyen el copolímero de bloques.

La proporción en peso de la estructura compuesta por el ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de $-39\text{ }^{\circ}\text{C}$ o superior en el compuesto multivalente A mencionado anteriormente es, de manera preferente, del 10 % al 300 % en peso. A efectos de lograr una flexibilidad y biodegradabilidad apropiadas del material biodegradable resultante, la proporción en peso es, de manera más preferente, del 30 % al 250 % en peso, de manera aún más preferente, del 40 % al 200 % en peso.

La proporción en peso de la estructura compuesta por el ácido o ácidos hidroxicarboxílicos, cuyo homopolímero u homopolímeros formados mediante homopolimerización tienen un punto de transición vítrea de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior en el compuesto C mencionado anteriormente es, de manera preferente, del 10% al 300% en peso. A efectos de lograr una flexibilidad y biodegradabilidad apropiadas del material biodegradable resultante, la proporción en peso es, de manera más preferente, del 30 % al 250 % en peso, de manera aún más preferente, del 40 % al 200 % en peso.

Si los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C son demasiado bajos, la velocidad de biodegradación del material biodegradable aumentará en exceso y no se obtendrá un efecto de embolización adecuado, por ejemplo, en la aplicación de embolización vascular. Por otro lado, si los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C son demasiado elevados, se reducirá la biodegradabilidad del material biodegradable. Por lo tanto, los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C anteriores son, de manera preferente, de 1.000 a 50.000, de manera más preferente, de 3.000 a 30.000. Los pesos moleculares promedio en peso del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C anteriores se pueden medir mediante cromatografía de permeación en gel (en lo sucesivo denominada "procedimiento de CPG") en las siguientes condiciones.

[Condiciones de medición]

Aparato (columna): TSKgel GMHHR-M (fabricada por Tosoh Corporation; diámetro interno: 7,8 mm, longitud: 30 cm, dos columnas dispuestas de manera lineal)

5 Eluyente: cloroformo

Temperatura de la columna: 35 °C

Caudal: 1,0 ml/min

Procedimiento de detección: índice de refracción

Curva de calibración: preparada utilizando muestras patrón de poliestireno

10 Es preferente que el valor de $NB/(NA + NC)$ sea de 1,2 a 4,0 cuando $MB \geq MAC$ y que el valor de $(NA + NC)/NB$ sea de 1,2 a 4,0 cuando $MB < MAC$, y que estos valores sean, de manera más preferente, de 1,3 a 3,0, de manera aún más preferente, de 1,4 a 2,5, en los que NA representa el número de moles de los grupos funcionales X contenidos en el compuesto multivalente A; NB representa el número de moles de grupos funcionales Y contenidos en el compuesto multivalente B; y NC representa el número de moles de grupos funcionales del compuesto C seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol, grupos amino, un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato; y en los que las variables siguientes se definen de la siguiente manera:

MA: el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A

MB: el peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B

20 MC: el peso molecular promedio en peso del compuesto C

MAC: el peso molecular promedio en peso de la mezcla del compuesto multivalente A y el compuesto C.

Según el conocimiento técnico convencional (Patente JP 2007-145826 A), cantidades iguales de NB y $(NA + NC)$ maximizarán la cantidad de la unión formada, es decir, maximizarán la densidad de reticulación, en teoría, sin dejar ningún grupo funcional sin reaccionar. Sin embargo, en la presente invención, es preferente que uno de NB y $(NA + NC)$ se utilice en una cantidad en exceso dentro del intervalo óptimo uno respecto al otro.

La proporción en peso y similar de una estructura específica en cada uno del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C se puede calcular basándose en los resultados de medición obtenidos mediante el procedimiento de resonancia magnética nuclear de protones (en lo sucesivo denominado "RMN de 1H "), en las siguientes condiciones. Por ejemplo, en los casos en que el ácido hidroxicarboxílico es ácido láctico, el átomo de hidrógeno del grupo metino en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 5,2 ppm). En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico es ácido 6-hidroxicaproico, el átomo de hidrógeno del grupo metileno en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 2,3 ppm). En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico es ácido glicólico, el átomo de hidrógeno del grupo metileno en la posición α es característico (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 4,8 ppm). Con respecto a PEG, por otro lado, los 4 átomos de hidrógeno del grupo etileno son característicos (valor del desplazamiento químico: aproximadamente 3,5 ppm). Cada proporción en peso se puede calcular basándose en el valor integral de la señal que aparece en cada uno de estos desplazamientos químicos característicos de los átomos de hidrógeno.

40 [Condiciones de medición]

Aparato: JNM-EX270 (fabricado por JEOL Ltd., 270 MHz)

Disolvente: cloroformo deuterado (que contiene el 0,05% en volumen de TMS como patrón interno)

45 Temperatura de medición: 20 °C

En los casos en que se obtiene el material biodegradable de la presente invención como una película que contiene acetonitrilo, el módulo elástico complejo del mismo es, de manera preferente, de 40 kPa a 400 kPa. El módulo elástico complejo se puede calcular basándose en los resultados de medición obtenidos mediante un aparato de medición de la viscoelasticidad (en lo sucesivo denominado "reómetro") en las siguientes condiciones. De manera específica, se mezclan rápidamente cantidades determinadas del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C (todos como soluciones en acetonitrilo a 0,3 g/ml), así como un catalizador (solución en acetonitrilo a 0,1 g/ml) y una solución madre de agente de condensación, para proporcionar una solución mixta. A continuación, se dejó gotear una cantidad de 500 μ l de la solución mixta sobre la placa del aparato, insertando la solución mixta entre el accesorio y la placa del aparato, y se realizó el ensayo de la viscoelasticidad dinámica 105 segundos después de la combinación.

[Condiciones de medición]

60 Nombre del ensayo: ensayo de viscoelasticidad dinámica

Aparato: MCR301 (fabricado por Anton Parr Ltd.)

Accesorio: CP40-1 (diámetro: 39,958 mm; ángulo: 1 °)

Hueco: 0,081 mm (distancia entre el accesorio y la placa del aparato entre los que se inserta la muestra)

Tensión: 0,1 % (constante)

65 Frecuencia angular: 10 rad/s (constante)

Temperatura de medición: 25 °C

Tiempo de medición: 18.000 segundos

El término "película que contiene acetonitrilo" se refiere a una película formada mediante la reticulación química del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C, con acetonitrilo todavía contenido, en la que la película se obtiene después de la medición mediante un reómetro.

El término "módulo elástico complejo" es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y se refiere al valor del módulo E^* (kPa) calculado mediante la ecuación 1, a continuación, valor que incluye todas las propiedades elásticas y las propiedades viscosas de la muestra a medir, que es un cuerpo viscoelástico. De manera específica, en los casos en que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material de embolización vascular, un valor demasiado bajo del módulo elástico complejo no consigue mantener la forma del material biodegradable ni producir un efecto de embolización deseado; mientras que un valor demasiado elevado del módulo elástico complejo aumenta la resistencia del material biodegradable mientras pasa a través de un catéter o similar. En los casos en que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material antiadhesivo, un material de apósito para heridas, un material hemostático, un material para la prevención de la incontinencia urinaria o similares, un valor demasiado bajo del módulo elástico complejo no consigue mantener la forma del material biodegradable ni producir un efecto antiadhesivo deseado en un órgano o tejido circundante; mientras que un valor demasiado elevado del módulo elástico complejo provoca una carga excesiva al movimiento de vibración del órgano o el tejido circundante. De manera específica, con respecto al material biodegradable de la presente invención, el módulo elástico complejo de la película que contiene acetonitrilo a una tensión constante del 0,1 % y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, de manera preferente, de 40 kPa a 400 kPa, de manera más preferente, de 100 kPa a 300 kPa.

$E^* = E' + iE''$Ecuación 1

E' : módulo de almacenamiento (kPa)

E'' : módulo de pérdida (kPa)

i : unidad imaginaria

El término "módulo de almacenamiento" se refiere, en el presente documento, al componente en fase con la tensión aplicada (la parte real del módulo elástico complejo), del módulo elástico complejo medido cuando el cuerpo viscoelástico se deforma de manera infinitesimal a una tensión constante y una frecuencia angular constante, y es un índice que representa las propiedades elásticas de la muestra a medir. Con respecto al material biodegradable de la presente invención, el módulo de almacenamiento de la película que contiene acetonitrilo a una tensión constante del 0,1 % y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, de manera preferente, de 40 kPa a 400 kPa, de manera más preferente, de 100 kPa a 300 kPa. Por otro lado, el término "módulo de pérdida" se refiere al componente en fase opuesta con la tensión aplicada solamente por $\pi/2$ (la parte imaginaria del módulo elástico complejo), y es un índice que representa las propiedades viscosas de la muestra a medir.

En el ensayo de viscoelasticidad dinámica, el tiempo de gelificación, que es el tiempo necesario para que el material biodegradable se transforme en gel, se puede evaluar de forma relativa. El término "tiempo de gelificación" se refiere al tiempo o tiempos necesarios para que el módulo de almacenamiento y el módulo de pérdida alcancen el mismo valor, es decir, el tiempo para alcanzar una tangente de pérdida de $\tan \delta = 1$. El tiempo de gelificación de la película que contiene acetonitrilo a una tensión constante del 0,1 % y una frecuencia angular constante de 10 rad/s es, de manera preferente, de 100 segundos a 1.000 segundos, de manera más preferente, de 200 segundos a 800 segundos. La "tangente de pérdida", en el presente documento, es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y la capacidad de la película que contiene acetonitrilo deformada para recuperar su forma original, y se corresponde con el valor de $\tan \delta$ calculado mediante la ecuación 2 a continuación. La $\tan \delta$ es un valor adimensional que representa la capacidad de la película que contiene acetonitrilo para absorber la energía aplicada cuando se deforma y para convertir la energía en calor.

$\tan \delta = E''/E'$ Ecuación 2

En los casos en que se obtiene el material biodegradable de la presente invención como una película biodegradable, la carga de compresión al 50% de la película en el estado saturado de agua es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable. El término "película biodegradable" se refiere, en el presente documento, a una película obtenida mediante la disolución del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C en un disolvente y, a continuación, permitiendo que tenga lugar la reacción de reticulación química mientras se elimina el disolvente.

El término "estado saturado de agua" se refiere a un estado en el que, cuando aproximadamente 20 mg de la película biodegradable se sumergen en 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 °C (mientras un tubo de ensayo como recipiente se hace girar utilizando un dispositivo agitador a una velocidad de 0,5 giros/segundo para agitar el contenido), el contenido de agua de la película biodegradable llega a ser constante. La expresión "el contenido de agua es constante" se refiere a un estado en el que, cuando el peso de la película biodegradable inmersa en solución salina tamponada con fosfato a 37 °C se mide cada minuto, el índice de cambio de peso con el tiempo de la misma resulta ser del 10% o menos. El índice de cambio de peso con el tiempo es el valor de R_w (%)

calculado mediante la ecuación 3 a continuación.

$$R_w = \{W(t) - W(t-1)\} / W(t) \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 3}$$

W(t): peso (g) de la película biodegradable después de sumergirse en agua durante t minutos

W(t-1): peso (g) de la película biodegradable después de sumergirse en agua durante (t-1) minutos

El término "contenido de agua" se refiere al valor de W_r (%) calculado mediante la ecuación 4 a continuación. La "película biodegradable en estado seco", en el presente documento, se refiere a una película biodegradable que se sumerge en agua desionizada a 25 °C durante 3 horas y, a continuación, se seca al vacío a 25 °C durante 12 horas. La "película biodegradable en el estado saturado de agua" se refiere a una película biodegradable que se somete a centrifugación (25 °C, 1.000 g x 5 minutos) después de que su contenido de agua llegue a ser constante para eliminar la solución salina tamponada con fosfato. El contenido de agua de la película biodegradable se incrementa mediante la infiltración de agua en la película. Cuanto mayor es la densidad de reticulación química del material biodegradable, más limitada resulta la infiltración de agua en la película biodegradable. De manera específica, dado que existe una correlación entre el contenido de agua y la densidad de reticulación química del material biodegradable de la presente invención, el contenido de agua en el estado saturado de agua se puede utilizar como un índice para determinar el grado de reticulación química.

$$W_r = (W - W_0) / W \times 100 \dots \dots \dots \text{Ecuación 4}$$

W: peso de la película biodegradable en el estado saturado de agua

W0: peso de la película biodegradable en estado seco (patrón: aproximadamente 20 mg)

La "carga de compresión al 50 %" es un índice que representa la flexibilidad del material biodegradable y se refiere a la carga necesaria para comprimir una película biodegradable individual al 50 % del grosor original de la película. Si bien un valor demasiado bajo de la carga de compresión al 50% no consigue mantener la forma del material biodegradable, un valor demasiado elevado de la carga de compresión al 50% provoca problemas, tales como un aumento en la resistencia del material al pasar a través de una catéter. Por lo tanto, con respecto al material biodegradable de la presente invención, la carga de compresión al 50% de la película biodegradable en el estado saturado de agua es, de manera preferente, de 10 mN a 100 mN, de manera más preferente, de 20 mN a 80 mN.

La carga de compresión al 50% de la película biodegradable en el estado saturado de agua se puede medir utilizando un probador de la evaluación de microfuerza en las siguientes condiciones. De manera específica, se aplica una carga (variable) a cada película biodegradable descrita anteriormente para medir la carga necesaria para comprimir la película hasta el 50% del grosor original de la película.

[Condiciones de medición]

Nombre del ensayo: ensayo de compresión

Aparato: Micro Auto Modelo MST-I (fabricado por Shimadzu Corporation)

Procedimiento de medición: procedimiento de movimiento de crucetas

Entorno de la medición: temperatura ambiente; en una atmósfera

Forma de la muestra: 5 mm x 5 mm

Grosor de la muestra: 1 mm

Tratamiento previo de la muestra: sumergida en agua destilada hasta el estado saturado de agua

Velocidad del ensayo: 0,1 mm/min

Factor de presurización superior: diámetro 0,7 mm

El término "índice de recuperación" se refiere a la capacidad del material biodegradable liberado de la compresión para recuperar su forma original antes de la compresión, por ejemplo, después de pasar a través de un catéter con un diámetro interno pequeño. De manera específica, es un índice que representa el índice de recuperación de la forma original. El índice de recuperación de la película biodegradable en el estado saturado de agua a un índice de compresión del 50 % es, de manera preferente, del 70 % o más, de manera más preferente, del 75 % o más, porque un índice de recuperación demasiado bajo hace que el material biodegradable pase a través del sitio diana en el vaso sanguíneo para embolizar, por ejemplo, y que fluya adicionalmente corriente abajo.

El índice de recuperación de la película biodegradable en el estado saturado de agua a un índice de compresión del 50 % se mide utilizando el mismo probador de la evaluación de microfuerza que en el ensayo de compresión en las siguientes condiciones, y corresponde al valor de R_r (%) calculado mediante las ecuaciones 5 a 7 a continuación. De manera específica, se aplica una carga (variable) a la película biodegradable hasta la carga de compresión al 50 % (es decir, la fuerza máxima de ensayo, un índice de compresión del 50 %) obtenida mediante el ensayo de compresión y, a continuación, se retira la carga hasta la fuerza mínima de ensayo.

[Condiciones de medición]

Nombre del ensayo: Ensayo de carga/eliminación de carga

Aparato: Micro Auto Modelo MST-I (fabricado por Shimadzu Corporation)

Procedimiento de medición: procedimiento de movimiento de crucetas

Entorno de la medición: temperatura ambiente; en una atmósfera

Forma de la muestra: 5 mm x 5 mm

Grosor de la muestra: 1 mm

5 Tratamiento previo de la muestra: sumergida en agua destilada hasta el estado saturado de agua

Velocidad del ensayo: 0,1 mm/min

Factor de presurización superior: diámetro 0,7 mm

Fuerza máxima de ensayo: 50% de la carga de compresión de cada película obtenida en el ensayo de compresión

Fuerza mínima de ensayo: 0,0001 N

10 Punto final después de la eliminación de la carga: 0.001 N

Índice de carga:

Tiempo de retención de la carga:

$L1 = L1b - L1a$Ecuación 5

L1a: cambio del diámetro de partícula (μm) después de la carga de la fuerza mínima de ensayo

15 L1b: cambio del diámetro de partícula (μm) después de la carga de la fuerza máxima de ensayo

$L2 = L2b - L2a$Ecuación 6

L2b: cambio del diámetro de partícula (μm) después de la carga de la fuerza máxima de ensayo, seguido de la eliminación de la carga hasta la fuerza mínima de ensayo

$Rr = \{(L1 - L2)/L1\} \times 100$Ecuación 7

20

El término "índice de compresión" se refiere a la proporción entre el grosor de la película de la película biodegradable después de la compresión con respecto al grosor original de la película, y corresponde al valor de Cr (%) calculado mediante la ecuación 8 a continuación. En la presente invención, el índice de recuperación se refiere a un índice de recuperación después de la carga (cambio) de hasta el 50 % de la carga de compresión, por lo tanto Cr = 50 (%).

25

$Cr = (L1/d) \times 100$ Ecuación 8

d: grosor promedio de la película biodegradable (mm)

30

El material biodegradable de la presente invención se utiliza de manera adecuada como un material de embolización vascular. También se utiliza de manera adecuada como un material antiadhesivo, un material de apósito para heridas, un material hemostático, un material para la prevención de la incontinencia urinaria o similares.

35

En los casos en que se utiliza el material biodegradable de la presente invención como un material de embolización vascular, las partículas biodegradables se pueden utilizar tal como son o se pueden utilizar como un líquido en dispersión en un medio de contraste adecuado o en un medio de dispersión. Entre los ejemplos de medio de contraste se incluyen medios de contraste solubles en agua, tales como inyección de iopamidol, inyección de ácido ioxáglico e inyección de iohexol; y medios de contraste oleosos, tales como aceite de amapola yodado. Son preferentes los medios de contraste solubles en agua. Entre los ejemplos del medio de dispersión se incluyen soluciones de inyección acuosas y aceites vegetales, tales como aceite de sésamo y aceite de maíz, que contienen un dispersante, tal como un éster de ácido graso de polioxisorbitano, un conservante, tal como metilparabeno, o un agente isotónico, tal como cloruro de sodio. El material de embolización vascular mencionado anteriormente puede contener, además, un antiséptico, un estabilizante, un solubilizante, un excipiente y/o un componente eficaz, tal como un agente antitumoral.

40

45

Dr (%) es la proporción en peso residual del material biodegradable de la presente invención después de sumergir la película en solución salina tamponada con fosfato a 37 °C durante una cierta cantidad de tiempo y se calcula mediante la ecuación 9 a continuación. La proporción en peso residual después de la inmersión del material durante 30 días es, de manera preferente, del 5% o más, de manera más preferente, del 50% o más, de manera aún más preferente, del 60% o más.

50

$Dr = Dt/D0 \times 100$ Ecuación 9

Dt: peso de la película biodegradable después de sumergirse durante una cierta cantidad de tiempo

D0: peso de la película biodegradable antes de ser sumergirse

55

60

El procedimiento de producción de un material biodegradable de la presente invención comprende una etapa de reticulación, en la que un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, y un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40 °C o inferior, en el que el compuesto C es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno, se disuelven

65

en un disolvente para que tenga lugar la reacción de reticulación química para obtener el material biodegradable.

Entre los ejemplos de compuesto multivalente A se incluyen un copolímero de bloques de polímero ramificado a1 formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con PEG y PPG, y un ácido hidroxicarboxílico a2 (en lo sucesivo denominado "ácido hidroxicarboxílico a2"), cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -39 °C o superior, que es ácido láctico o lactida. Entre los ejemplos de polímero ramificado a1 se incluyen PEG 4-ramificado (serie PTE; fabricado por NiGK Corporation) y PEG 8-ramificado (serie HGEO; fabricado por NiGK Corporation).

En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico a2 es ácido láctico, es preferente la polimerización por condensación como el procedimiento de producción del compuesto multivalente A, que es un copolímero de bloques de polímero ramificado a1 y ácido hidroxicarboxílico a2. En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico a2 es un compuesto cíclico, tal como lactida, es preferente la polimerización por apertura de anillo.

Como disolvente de reacción para la polimerización por condensación, se utiliza un buen disolvente para el polímero ramificado a1, tal como PEG 4-ramificado o PEG 8-ramificado, y el ácido hidroxicarboxílico a2. Entre los ejemplos se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción se ajusta, de manera preferente, de manera que el buen disolvente utilizado experimenta reflujo. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, de manera preferente, de 2 a 48 horas, de manera más preferente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente A resultante.

La concentración total del polímero ramificado a1 y del ácido hidroxicarboxílico a2 en la polimerización por condensación varía dependiendo de los tipos y similares de los a1 y a2 utilizados, y es, de manera preferente, del 10 % al 100 % en peso, de manera más preferente, del 50 % al 100% por peso. La concentración del catalizador en el disolvente de reacción es, de manera preferente, del 0,01 % al 0,5 % en peso, de manera más preferente, del 0,1 % al 0,3 % en peso, ya que una concentración demasiado elevada complica la extracción del catalizador después de la reacción, mientras que una concentración demasiado baja dificulta la reacción.

Como disolvente de reacción para la polimerización por apertura de anillo, se puede utilizar el mismo buen disolvente que para la polimerización por condensación. A efectos de aumentar la reactividad, sin embargo, es preferente no utilizar el disolvente de reacción y ajustar la temperatura de reacción a entre 90 °C y 150 °C, de manera más preferente, a entre 100 °C y 130 °C. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, de manera preferente, de 2 a 48 horas, de manera más preferente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente A resultante.

Entre los ejemplos del catalizador se incluyen catalizadores metálicos. Entre los ejemplos de catalizador metálico se incluyen alcóxidos metálicos, haluros metálicos, sales de ácidos carboxílicos orgánicos, sales de ácido carbónico, sales de ácido sulfúrico y óxidos de estaño, titanio, plomo, zinc, cobalto, hierro, litio o una tierra rara. En términos de reactividad de polimerización, los compuestos de estaño son preferentes. Entre los ejemplos del compuesto de estaño se incluyen polvo de estaño, cloruro de estaño (II), cloruro de estaño (IV), bromuro de estaño (II), bromuro de estaño (IV), etoxiestaño (II), t-butoxiestaño (IV), isopropoxiestaño (IV), acetato de estaño (II), acetato de estaño (IV), octilato de estaño (II), laurato de estaño (II), miristato de estaño (II), palmitato de estaño (II), estearato de estaño (II), oleato de estaño (II), linoleato de estaño (II), acetilacetato de estaño (II), oxalato de estaño (II), lactato de estaño (II), tartrato de estaño (II), pirofosfato de estaño (II), p-fenolsulfonato de estaño (II), bis(metanosulfonato) de estaño (II), sulfato de estaño (II), óxido de estaño (II), óxido de estaño (IV), sulfuro de estaño (II), sulfuro de estaño (IV), óxido de dimetilestaño (IV), óxido de metilfenilestaño (IV), óxido de dibutilestaño (IV), óxido de dioctilestaño (IV), óxido de difenilestaño (IV), óxido de tributilestaño, hidróxido de trietilestaño (IV), hidróxido de trifenilestaño (IV), hidruro de tributilestaño, óxido de monobutilestaño (IV), tetrametilestaño (IV), tetraetilestaño (IV), tetrabutilestaño (IV), dibutildifenilestaño (IV), tetrafenilestaño (IV), acetato de tributilestaño (IV), acetato de triisobutilestaño (IV), acetato de trifenilestaño (IV), diacetato de dibutilestaño, dioctoato de dibutilestaño, dilaurato de dibutilestaño (IV), maleato de dibutilestaño (IV), bis(acetilacetato) de dibutilestaño, cloruro de tributilestaño (IV), dicloruro de dibutilestaño, tricloruro de monobutilestaño, dicloruro de dioctilestaño, cloruro de trifenilestaño (IV), sulfuro de tributilestaño, sulfato de tributilestaño, metanosulfonato de estaño (II), etanosulfonato de estaño (II), trifluorometanosulfonato de estaño (II), hexafluoroestannato (IV) de amonio, sulfuro de dibutilestaño, sulfuro de difenilestaño, sulfato de trietilestaño y ftalocianina de estaño (II). El catalizador para la polimerización por condensación es, de manera preferente, óxido de estaño (II), y el catalizador para la polimerización por apertura de anillo es, de manera preferente, octilato de estaño (II).

Entre los ejemplos de compuesto multivalente B se incluyen un compuesto ramificado formado mediante la unión de un polímero ramificado b1 formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con PEG o PPG, con un ácido policarboxílico b2. Entre los ejemplos de polímero ramificado b1 se incluyen PEG 4-ramificado y PEG 8-ramificado.

Como procedimiento de producción del compuesto multivalente B formado mediante la unión del polímero ramificado

b1 con el ácido policarboxílico b2, es preferente la reacción de condensación utilizando un agente de condensación por deshidratación. De manera alternativa, el ácido policarboxílico a2 se puede hacer reaccionar en primer lugar con un agente de halogenación electrófilo, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, para convertirse en un derivado, tal como un haluro de ácido, anhídrido de ácido o éster, que, a continuación, se puede someter a una reacción de condensación para proporcionar el compuesto multivalente B.

Entre los ejemplos del agente de condensación por deshidratación se incluyen compuestos de carbodiimida, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo denominado "EDC"), 1,3-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-ilmetil)carbodiimida, N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, metyoduro de N-{3-(dimetilamino)propil}-N'-etilcarbodiimida, N-terc-butil-N'-etilcarbodiimida, meso-p-tolueno sulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida, N,N'-di-terc-butilcarbodiimida y N,N'-di-p-tricarbodiimida. EDC es preferente por la facilidad de tratamiento del producto secundario de reacción.

El agente de condensación por deshidratación se puede utilizar con un acelerador de la condensación por deshidratación. Entre los ejemplos del acelerador de la condensación por deshidratación se incluyen piridina, 4-dimetilamino piridina (en lo sucesivo denominada "DMAP"), trietilamina, isopropilamina, 1-hidroxibenzotriazol e imida del ácido N-hidroxisuccínico.

Como disolvente de reacción para la reacción de condensación del polímero ramificado b1 y el ácido policarboxílico b2, se utiliza un buen disolvente para b1 y b2. Entre los ejemplos se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción se ajusta, de manera preferente, de manera que el buen disolvente utilizado experimenta reflujo. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, de manera preferente, de 2 a 48 horas, de manera más preferente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto multivalente B resultante.

La concentración total del polímero ramificado b1 y el ácido policarboxílico b2 en la reacción de condensación varía dependiendo de los tipos y similares de b1 y b2 utilizados, y es, de manera preferente, del 10 % al 100 % en peso, de manera más preferente, del 20 % al 80 % en peso. La concentración del catalizador en el disolvente de reacción es, de manera preferente, del 0,01 % al 0,5 % en peso, de manera más preferente, del 0,1 % al 0,3 % en peso, ya que una concentración demasiado elevada complica la extracción del catalizador después de la reacción, mientras que una concentración demasiado baja dificulta la reacción.

Entre los ejemplos del catalizador se incluyen piridina, DMAP, trietilamina e isopropilamina. La piridina es preferente por la facilidad de extracción.

Como compuesto C, por ejemplo, es aún más preferente un copolímero de bloques ramificado (en lo sucesivo denominado "copolímero C de bloques") del polímero c1 formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un polioliol con PEG y PPG, y el ácido hidroxicarboxílico c2 (en lo sucesivo denominado "ácido hidroxicarboxílico c2"), cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40 °C o inferior.

En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico c2 es ácido 6-hidroxicaproico y similar, es preferente la polimerización por condensación como procedimiento de producción del copolímero C de bloques, que se forma mediante copolimerización del polímero ramificado c1 y el ácido hidroxicarboxílico c2. En los casos en que el ácido hidroxicarboxílico c2 es un compuesto cíclico, tal como ϵ -caprolactona y similar, es preferente la polimerización por apertura de anillo.

Como disolvente de reacción para la polimerización por condensación, se utiliza un buen disolvente para el polímero ramificado c1, tal como PEG 4-ramificado o PEG 8-ramificado, y el ácido hidroxicarboxílico c2. Entre los ejemplos se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción se ajusta, de manera preferente, de manera que el buen disolvente utilizado experimenta reflujo. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, de manera preferente, de 2 a 48 horas, de manera más preferente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto C resultante.

La concentración total del polímero ramificado c1 y el ácido hidroxicarboxílico c2 en la polimerización por condensación varía dependiendo de los tipos y similares de los c1 y c2 utilizados. De manera preferente, es del 10 % al 100 % en peso, de manera más preferente, del 50 % al 100 % en peso. La concentración del catalizador en el disolvente de reacción es, de manera preferente, del 0,01 % al 0,5 % en peso, de manera más preferente, del 0,1 % al 0,3 % en peso, ya que una concentración demasiado elevada complica la extracción del catalizador después de la reacción, mientras que una concentración demasiado baja dificulta la reacción.

Como disolvente de reacción para la polimerización por apertura de anillo, se puede utilizar el mismo buen disolvente que para la polimerización por condensación. A efectos de aumentar la reactividad, sin embargo, es preferente no utilizar el disolvente de reacción y ajustar la temperatura de reacción a entre 90 °C y 150 °C, de

manera más preferente, entre 100 °C y 130 °C. La presión de reacción puede ser una presión reducida, pero es preferente la presión normal para facilitar la operación. El tiempo de reacción es, de manera preferente, de 2 a 48 horas, de manera más preferente, de 4 a 24 horas, a efectos de controlar de manera adecuada el peso molecular del compuesto C resultante.

5 Entre los ejemplos del catalizador se incluyen los mismos catalizadores metálicos que los utilizados para la producción del compuesto multivalente A.

10 Aunque el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y compuesto C obtenidos se pueden utilizar en la etapa de reticulación química sin purificación, se pueden purificar a efectos de extraer los materiales sin reaccionar, el disolvente y el catalizador. Entre los ejemplos de dichos procedimientos de purificación se incluyen la precipitación fraccionada.

15 La precipitación fraccionada es un procedimiento en el que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C obtenidos se disuelven en un buen disolvente, y se añade la solución resultante gota a gota a un mal disolvente con agitación para obtener el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C purificados como un precipitado. El término "buen disolvente" se refiere, en el presente documento, a un disolvente orgánico en el que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C anteriores pueden disolverse, mientras que el término "mal disolvente" se refiere a un disolvente orgánico en el que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C no se pueden disolver.

20 Entre los ejemplos del buen disolvente utilizado en la precipitación fraccionada se incluyen diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y disolventes mixtos de los mismos. La cantidad del buen disolvente utilizado varía dependiendo de la composición y similar del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C obtenidos, y la concentración del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C disueltos es, de manera preferente, del 10 % al 80 % en peso, de manera más preferente, del 20 % al 70 % en peso. Entre los ejemplos del mal disolvente utilizado en la precipitación fraccionada se incluyen disolventes orgánicos de alcohol, tales como metanol y etanol; disolventes orgánicos de éter, tales como dimetil éter, etil metil éter y dietil éter; disolventes orgánicos de hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano y octano; y disolventes mixtos de los mismos. La cantidad del mal disolvente utilizado también varía dependiendo de la composición y similar del compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C obtenidos. Es, de manera preferente, del 50 % al 1.000% en peso, de manera más preferente, del 100 % al 500 % en peso en relación con el buen disolvente. En términos de control de la distribución del peso molecular, es preferente un procedimiento en el que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B o el compuesto C se disuelvan en diclorometano y la solución resultante se añade gota a gota a dietil éter con agitación. Además, a efectos de aumentar la pureza del producto purificado, el producto purificado obtenido se lava, de manera preferente, con un mal disolvente, de manera más preferente, se lava de 2 a 5 veces.

35 En una etapa de reticulación química en la que el compuesto multivalente A, el compuesto multivalente B y el compuesto C se disuelven en un disolvente y se deja que tenga lugar la reacción de reticulación química para obtener el material biodegradable, no es preferente la utilización de un disolvente prótico, tal como agua o alcohol, debido a que el propio disolvente prótico puede estar implicado en la etapa de reticulación química y la densidad de reticulación química del material biodegradable resultante puede reducirse de manera significativa. Como disolvente utilizado en la etapa de reticulación química, es preferente un disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50.

40 Como disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50, es preferente N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo denominada "DMF"), N,N-dimetil acetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido (en lo sucesivo denominado "DMSO"). El acetonitrilo es más preferente por la facilidad de eliminación por evaporación a presión reducida.

45 Se puede utilizar un agente de condensación por deshidratación en la etapa de reticulación química. Entre los ejemplos del agente de condensación por deshidratación utilizado en la etapa de reticulación química se incluyen compuestos de carbodiimida, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, EDC, N-{3-(dimetilamino)propil-}-N'-etilcarbodiimida, metyoduro de N-{3-(dimetilamino)propil-}-N'-etilcarbodiimida, N-terc-butil-N'-etilcarbodiimida, meso-p-tolueno sulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida, N,N'-di-terc-butil carbodiimida y N,N'-di-p-tricarbodiimida. EDC es preferente por la facilidad de tratamiento del producto secundario de reacción.

60 El agente de condensación por deshidratación se puede utilizar con un acelerador de la condensación por deshidratación. Entre los ejemplos del acelerador de la condensación por deshidratación se incluyen piridina, DMAP, trietilamina, isopropilamina, 1-hidroxibenzotriazol, imida del ácido N-hidroxisuccínico y similares. DMAP es preferente por la alta reactividad y la facilidad de eliminación después de la reacción.

65 Entre los ejemplos del procedimiento de producción del material biodegradable de la presente invención como una película biodegradable se incluyen un procedimiento en el que el compuesto multivalente A, el compuesto

multivalente B y el compuesto C disueltos en un disolvente orgánico polar aprótico con una constante dieléctrica de 35 a 50 se introducen en un mal disolvente y, a continuación, se deja que tenga lugar la reacción de reticulación química a la vez que se elimina el disolvente orgánico polar aprótico.

- 5 Entre los ejemplos preferentes del mal disolvente utilizado para obtener la película biodegradable se incluyen aceites, tales como aceites sintéticos y aceites naturales. Los aceites naturales son más preferentes.

Entre los ejemplos del aceite sintético se incluyen aceites de silicona. Entre los ejemplos del aceite natural se incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de trementina, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de bergamota, aceite de ricino, aceite de cedro, aceite de clorofila, aceite de clavo, aceite de croton, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de fusel, aceite de semilla de uva, aceite de jojoba, aceite de nuez de kukui, aceite de lavanda, aceite de limón, aceite de linaza, aceite de nuez de macadamia, aceite de hierba de la pradera, aceite de naranja, aceite de orégano, aceite pérsico y aceite de rosa mosqueta. Son preferentes el aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de girasol por su alta seguridad biológica y disponibilidad estable.

EJEMPLOS

- 20 La presente invención se describirá a continuación en detalle con referencia a ejemplos y ejemplos comparativos, pero debe entenderse que la presente invención no se interpreta como limitada a los mismos.

(Ejemplo 1)

- 25 En un matraz en forma de berenjena se colocaron 10,0 g de PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) como el polímero ramificado a1 y 22,0 g de lactida (PURASORB L; fabricada por Purac Biomateriales) como el ácido hidroxicarboxílico a2. Se fundieron mezclados en una atmósfera de argón a 120 °C, y, a continuación, se añadieron 0,94 ml de una solución de octilato de estaño (II) (octilato de estaño (II) (fabricado por Sigma-Aldrich Co.,) disuelto en tolueno (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y ajustada a una concentración de 0,16 g/ml) como catalizador a la mezcla resultante, seguido de la reacción de copolimerización durante 20 horas a presión normal para obtener el compuesto multivalente A1 en bruto.

- 35 Se añadió gota a gota el compuesto multivalente A1 en bruto obtenido a 100 ml de dietil éter y se recogieron el precipitado resultante y el componente líquido separado del dietil éter. A continuación, se lavaron tres veces con 50 ml de dietil éter para producir el compuesto multivalente A1 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A1 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 15.400.

- 40 En un matraz en forma de berenjena, se colocaron 10,0 g de PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) como el polímero ramificado b1 y 3,2 g de ácido succínico anhidro (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como el ácido policarboxílico b2. Al matraz, se añadieron 1 ml de piridina deshidratada (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como catalizador y 40 ml de solución de cloroformo deshidratado (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como disolvente, y la mezcla se calentó hasta 80 °C, seguido de la reacción a presión normal durante 24 horas para producir el compuesto multivalente B1 en bruto.

- 45 El compuesto multivalente B1 obtenido se añadió gota a gota a 100 ml de dietil éter y se recogieron el precipitado resultante y el componente líquido separado del dietil éter. A continuación, se lavaron tres veces con 50 ml de dietil éter para producir un compuesto multivalente B1 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B1 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 5.800.

- 50 En un matraz en forma de berenjena, se colocaron 10,0 g de PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (R) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) como polímero ramificado c1 y 20,0 g de ϵ -caprolactona (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como ácido hidroxicarboxílico c2. Se fundieron mezclados en una atmósfera de argón a 120 °C y, a continuación, se añadieron 0,94 ml de una solución de octilato de estaño (II) (octilato de estaño (II) (fabricado por Sigma-Aldrich Co.,) disuelto en tolueno (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y ajustada a una concentración de 0,16 g/ml) como catalizador a la mezcla resultante, seguido de la reacción de copolimerización durante 20 horas a presión normal para obtener el compuesto C3 en bruto. El peso molecular promedio en peso del compuesto C1 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 13.600.

- 60 Se añadió gota a gota el compuesto C1 obtenido a 100 ml de dietil éter y se recogieron el precipitado resultante y el componente líquido separado del dietil éter. A continuación, se lavaron tres veces con 50 ml de dietil éter para producir el compuesto C3 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto C3 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 13.600.

- 65 El compuesto multivalente A1 purificado, el compuesto multivalente B1 purificado y el compuesto C1 purificado

obtenidos se secaron a presión reducida y cada uno de éstos se disolvió en acetonitrilo deshidratado (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) hasta una concentración de 0,3 g/ml, respectivamente, para obtener las soluciones 1, 2 y 3. En un molde compuesto por una placa de vidrio de 1 mm de grosor, se vertieron 0,295 ml de solución 1, 0,444 ml de solución 2, 0,261 ml de solución 3, 0,022 ml de solución de DMAP/acetonitrilo (0,1 g/ml) como catalizador, y 0,039 ml de solución madre de EDC como agente de condensación, y se eliminó el acetonitrilo mediante inmersión del molde en aceite de semilla de algodón calentado a 55 °C para obtener la película biodegradable 1.

Se llevó a cabo el ensayo de biodegradabilidad para calcular la proporción en peso residual de la película biodegradable 1 obtenida. También se midieron la carga de compresión y el índice de recuperación de la película. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Posteriormente, la solución 1, la solución 2, la solución 3, la solución de DMAP/acetonitrilo y la solución madre de EDC, que tenían la misma concentración que la película biodegradable 1 descrita anteriormente, se mezclaron en la misma proporción de volumen para obtener la película que contenía acetonitrilo 1.

Se realizó el ensayo de viscoelasticidad dinámica para medir el módulo elástico complejo de la película que contenía acetonitrilo 1 obtenida. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 1 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 1 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 2)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de solución 1 se cambió por 0,199 ml, la cantidad de solución 2 se cambió por 0,450 ml, la cantidad de solución 3 se cambió por 0,351 ml, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,023 ml y la cantidad de EDC se cambió por 0,040 ml, para obtener la película biodegradable 2 y película que contenía acetonitrilo 2.

La película biodegradable 2 y la película que contenía acetonitrilo 2 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 2 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 2 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 3)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation) en lugar del compuesto multivalente A1 para obtener la solución 4. El peso molecular promedio en peso del PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO5000; fabricado por NiGK Corporation), tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 5.000.

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,120 ml de solución 4, la cantidad de solución 2 se cambió por 0,555 ml, la cantidad de solución 3 se cambió por 0,325 ml, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,028 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,049 ml, para obtener la película biodegradable 3 y la película que contenía acetonitrilo 3.

La película biodegradable 3 y la película que contenía acetonitrilo 3 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 3 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 3 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 4)

Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A2 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A2 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 18.600. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado b1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B2 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B2

5 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 10.800. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g del polímero ramificado c1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO10000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto C2 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto C2 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 21.700.

10 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente A1 purificado se cambió por el compuesto multivalente A2 purificado para obtener la solución 5. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente B1 purificado se cambió por el compuesto multivalente B2 purificado para obtener la solución 6. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto C1 purificado se cambió por el compuesto C2 purificado para obtener la solución 7.

15 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,418 ml de solución 5, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,534 ml de solución 6, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,049 ml de solución 7, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,014 ml y la cantidad de EDC se cambió por 0,025 ml, para obtener la película biodegradable 4 y la película que contenía acetonitrilo 4.

20 La película biodegradable 4 y la película que contenía acetonitrilo 4 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

25 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 4 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 4 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 5)

30 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,223 ml de solución 5, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,517 ml de solución 6, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,260 ml de solución 7, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,014 ml y la cantidad de EDC se cambió por 0,024 ml, para obtener la película biodegradable 5 y la película que contenía acetonitrilo 5.

35 La película biodegradable 5 y la película que contenía acetonitrilo 5 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

40 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 5 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 5 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 6)

45 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,147 ml de solución 5, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,511 ml de solución 6, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,342 ml de solución 7, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,014 ml y la cantidad de EDC se cambió por 0,024 ml, para obtener la película biodegradable 6 y la película que contenía acetonitrilo 6.

La película biodegradable 6 y la película que contenía acetonitrilo 6 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

50 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 6 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 6 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 7)

55 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,063 ml de solución 5, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,201 ml de solución 6, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,736 ml de solución 7, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,005 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,010 ml, para obtener la película biodegradable 7 y la película que contenía acetonitrilo 7.

60 La película biodegradable 7 y la película que contenía acetonitrilo 7 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

65 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 7 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 7 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 8)

5 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A3 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A3 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 32.000. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado b1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B3 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B3 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 20.800. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado c1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto C3 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto C3 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 33.000.

20 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente A1 purificado se cambió por el compuesto multivalente A3 purificado para obtener la solución 8. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente B1 purificado se cambió por el compuesto multivalente B3 purificado para obtener la solución 9. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto purificado C1 se cambió por el compuesto purificado C3 para obtener la solución 10.

25 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,216 ml de solución 8, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,561 ml de solución 9, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,223 ml de solución 10, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,008 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,014 ml, para obtener la película biodegradable 8 y la película que contenía acetonitrilo 8.

30 La película biodegradable 8 y la película que contenía acetonitrilo 8 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

35 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 8 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 8 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 9)

40 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado a1 se cambiaron por PEG 4-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) PTE20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente A4 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A4 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 34.200. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado b1 se cambiaron por PEG 4-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) PTE20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto multivalente B4 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B4 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 20.400. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 10,0 g de polímero ramificado c1 se cambiaron por PEG 8-ramificado (SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO20000; fabricado por NiGK Corporation) para obtener el compuesto C4 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto C4 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 34.700.

50 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente A1 purificado se cambió por el compuesto multivalente A4 purificado para obtener la solución 11. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente B1 purificado se cambió por el compuesto multivalente B4 purificado para obtener la solución 12. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto C1 purificado se cambió por el compuesto C4 purificado para obtener la solución 13.

60 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,227 ml de solución de 11, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,542 ml de solución 12, 0,261 ml de solución 3 se cambiaron por 0,231 ml de solución 13, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,008 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,014 ml, para obtener la película biodegradable 9 y la película que contenía acetonitrilo 9.

65 La película biodegradable 9 y la película que contenía acetonitrilo 9 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 9 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 9 tenía un módulo elástico complejo elevado.

5 (Ejemplo 10)

10 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 22,0 g de lactida se cambiaron por 30,0 g de glicólido (PURASORB G; fabricado por PURAC BIOMATERIALS), y la cantidad de solución de octilato de estaño se cambió por 1,28 ml para obtener el compuesto multivalente A5. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente A5, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 14.100. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente A1 purificado se cambió por el compuesto multivalente A5 purificado para obtener la solución 14.

15 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,277 ml de solución 14, la cantidad de solución 2 se cambió por 0,456 ml, la cantidad de solución 3 se cambió por 0,267 ml, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,023 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,040 ml, para obtener la película biodegradable 10 y la película que contenía acetonitrilo 10.

20 La película biodegradable 10 y la película que contenía acetonitrilo 10 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

25 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 10 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 10 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo 11)

30 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que se utilizó ácido maleico anhidro (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en lugar del ácido policarboxílico b2 para obtener el compuesto multivalente B5 purificado. El peso molecular promedio en peso del compuesto multivalente B14 purificado, tal como se midió mediante el procedimiento de CPG, fue de 5.800. Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que el compuesto multivalente B2 purificado se cambió por el compuesto multivalente B5 purificado para obtener la solución 15.

35 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,444 ml de solución 15 para obtener la película biodegradable 11 y la película que contenía acetonitrilo 11.

40 La película biodegradable 11 y la película que contenía acetonitrilo 11 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

45 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 11 tenía una proporción en peso residual elevada, una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado. La película que contenía acetonitrilo 11 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo comparativo 1)

50 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que no se utilizó la solución 3 y que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,463 ml de solución 5, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,537 ml de solución 6, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,015 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,025 ml, para obtener la película biodegradable 12 y la película que contenía acetonitrilo 12.

La película biodegradable 12 y la película que contenía acetonitrilo 12 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

55 Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 12 tenía una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado, pero su proporción en peso residual era baja. La película que contenía acetonitrilo 12 tenía un módulo elástico complejo elevado.

(Ejemplo comparativo 2)

60 Se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1, a excepción de que no se utilizó la solución 3 y que 0,295 ml de solución 1 se cambiaron por 0,435 ml de solución 8, 0,444 ml de solución 2 se cambiaron por 0,565 ml de solución 9, la cantidad de solución de DMAP se cambió por 0,008 ml, la cantidad de EDC se cambió por 0,014 ml, para obtener la película biodegradable 13 y la película que contenía acetonitrilo 13.

65 La película biodegradable 13 y la película que contenía acetonitrilo 13 se evaluaron de la misma manera que en el

ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tal como se muestra en la tabla 1, la película biodegradable 13 tenía una carga de compresión elevada y un índice de recuperación elevado, pero su proporción en peso residual era baja. La película que contenía acetonitrilo 13 tenía un módulo elástico complejo elevado.

[Tabla 1]

| Ejemplo | Compuesto multivalente A | | | Compuesto multivalente B | | | Compuesto C | | Proporción en peso* [% en peso] | Carga de compresión [mN] | Proporción en peso residual [% en peso] | Módulo elástico complejo [kPa] | Índice de recuperación [%] | |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | Polímero ramificado a1 (PEG) | | Ácido hidroxi-carboxílico a2 | Polímero ramificado b1 (PEG) | | Ácido poli-carboxílico b2 | Polímero ramificado c1 (PEG) | | | | | | | Ácido hidroxi-carboxílico c2 |
| | Grado de ramificación | Peso molecular promedio | | Grado de ramificación | Peso molecular promedio | | Grado de ramificación | Peso molecular promedio | | | | | | |
| Ejemplo 1 | 8 | 5.000 | PLA | 8 | 5.000 | ácido succínico | 8 | 5.000 | PCL | 26 | 34 | 64 | 86 | |
| Ejemplo 2 | 8 | 5.000 | PLA | 8 | 5.000 | ácido succínico | 8 | 5.000 | PCL | 35 | 31 | 74 | 85 | |
| Ejemplo 3 | 8 | 5.000 | - | 8 | 5.000 | ácido succínico | 8 | 5.000 | PCL | 33 | 29 | 60 | 87 | |
| Ejemplo 4 | 8 | 10.000 | PLA | 8 | 10.000 | ácido succínico | 8 | 10.000 | PCL | 5 | 24 | 7 | 77 | |
| Ejemplo 5 | 8 | 10.000 | PLA | 8 | 10.000 | ácido succínico | 8 | 10.000 | PCL | 26 | 30 | 52 | 79 | |
| Ejemplo 6 | 8 | 10.000 | PLA | 8 | 10.000 | ácido succínico | 8 | 10.000 | PCL | 34 | 27 | 62 | 80 | |
| Ejemplo 7 | 8 | 10.000 | PLA | 8 | 10.000 | ácido succínico | 8 | 10.000 | PCL | 74 | 10 | 96 | 71 | |
| Ejemplo 8 | 8 | 20.000 | PLA | 8 | 20.000 | ácido succínico | 8 | 20.000 | PCL | 22 | 59 | 62 | 84 | |
| Ejemplo 9 | 4 | 20.000 | PLA | 4 | 20.000 | ácido succínico | 4 | 20.000 | PCL | 23 | 15 | 57 | 77 | |
| Ejemplo 10 | 8 | 5.000 | PLA | 8 | 5.000 | ácido succínico | 8 | 5.000 | PCL | 27 | 38 | 55 | 81 | |
| Ejemplo 11 | 8 | 5.000 | PLA | 8 | 5.000 | ácido maleico | 8 | 5.000 | PCL | 26 | 33 | 63 | 84 | |
| Ejemplo comparativo 1 | 8 | 10.000 | PLA | 8 | 10.000 | ácido succínico | - | - | - | 0 | 25 | 0 | 73 | |
| Ejemplo comparativo 2 | 8 | 20.000 | PLA | 8 | 20.000 | ácido succínico | - | - | - | 0 | 59 | 0 | 80 | |

[Aplicabilidad industrial]

El material biodegradable de la presente invención se puede utilizar en el sector de la medicina, en aplicaciones de embolización vascular, adhesión-prevención, apósito de heridas, hemostasia, prevención de la incontinencia urinaria o similares.

5

REIVINDICACIONES

1. Material biodegradable que es un producto químicamente reticulado de:
 un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que
 5 comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino;
 un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que
 comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato; y
 un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero
 10 formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior, en el que el
 compuesto C es un copolímero de
 un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que
 comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de
 polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y
 15 un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido
 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno.
2. Material biodegradable, según la reivindicación 1, en el que la proporción en peso de dicha estructura originada a
 partir de dicho compuesto C es del 18 % al 70 % en peso.
- 20 3. Material biodegradable, según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho compuesto multivalente A es uno de los
 siguientes a) a e):
 a) un homopolímero o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua
 seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de
 25 polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa;
 b) un copolímero del monómero de dicho polímero soluble en agua y un monómero o monómeros de un polímero o
 polímeros hidrófobos seleccionados de entre el grupo que comprende acetato de vinilo y vinil caprolactama;
 c) un copolímero del monómero de dicho polímero soluble en agua y ácido láctico;
 d) un polímero ramificado formado mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero
 o un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de
 30 entre el grupo que comprende polietilenglicol y polipropilenglicol;
 e) un copolímero de dicho polímero ramificado y ácido láctico.
4. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto multivalente B
 es uno de los siguientes f) a i):
 35 f) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un homopolímero o un copolímero de
 un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que
 comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de
 polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
 40 g) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero del monómero de
 dicho polímero soluble en agua y ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
 h) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un polímero ramificado formado
 mediante la unión de todos los grupos hidroxilo de un poliol con un homopolímero o un copolímero de un monómero
 o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende
 45 polietilenglicol y polipropilenglicol, con un ácido o ácidos policarboxílicos;
 i) un compuesto formado mediante la unión de un grupo o grupos hidroxilo de un copolímero de dicho polímero
 ramificado y ácido láctico, con un ácido o ácidos policarboxílicos.
5. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que dicho polímero ramificado tiene
 un grado de ramificación de 3 a 16.
 50
6. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que dicho poliol se selecciona de
 entre el grupo que comprende glicerina, poliglicerina y pentaeritritol.
7. Material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que dicho ácido o ácidos
 55 policarboxílicos se seleccionan de entre el grupo que comprende ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico,
 ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido málico, ácido
 tartárico y ácido fumárico.
8. Material de embolización vascular compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las
 60 reivindicaciones 1 a 7.
9. Material antiadhesivo compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
10. Material de apósito de heridas compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las
 65 reivindicaciones 1 a 7.

11. Material hemostático compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

5 12. Material para la prevención de la incontinencia urinaria compuesto por dicho material biodegradable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10 13. Procedimiento de producción de un material biodegradable, comprendiendo dicho procedimiento una etapa de reticulación química, en la que un compuesto multivalente A que tiene 3 o más grupos funcionales X seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo hidroxilo, un grupo tiol y un grupo amino, un compuesto multivalente B que tiene 3 o más grupos funcionales Y seleccionados de entre el grupo que comprende un grupo carboxilo, un grupo isocianato y un grupo tioisocianato, y un compuesto C que tiene una estructura originada a partir de un ácido hidroxicarboxílico, cuyo homopolímero formado mediante homopolimerización tiene un punto de transición vítrea de -40 °C o inferior, en el que el compuesto C es un copolímero de un monómero o monómeros de un polímero o polímeros solubles en agua seleccionados de entre el grupo que comprende polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, metacrilato de polihidroxietilo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y un ácido o ácidos hidroxicarboxílicos seleccionados entre ácido 6-hidroxicaproico, copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y ácido glicólico, y copolímeros de ácido 6-hidroxicaproico y succinato de polibutileno, se disuelven en un disolvente para permitir que tenga lugar una reacción de reticulación química para obtener dicho material biodegradable.

15

20

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- JP 5000969 A
- JP 5017245 B
- JP 2004167229 A
- JP 2005312623 A
- JP 2007291323 A
- US 20090117033 A
- JP 2007146146 A
- JP 4655505 B
- JP 2007145826 A
- JP 3107514 B
- JP 2003252936 A
- JP 2003531682 A
- JP 2002541923 A
- JP 7090041 B
- WO 9621056 A
- JP 3483753 B
- JP 4735260 B
- JP 4734772 B
- JP 2008036134 A
- US 5714159 A