

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 726**

51 Int. Cl.:

C08G 65/332	(2006.01)	C08G 65/331	(2006.01)
A61L 15/00	(2006.01)	A61L 15/50	(2006.01)
A61L 27/00	(2006.01)		
A61L 31/00	(2006.01)		
A61P 41/00	(2006.01)		
C08G 81/00	(2006.01)		
C08J 5/18	(2006.01)		
C08L 53/00	(2006.01)		
C08G 81/02	(2006.01)		
A61L 31/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2016 PCT/JP2016/068073**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16204266**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16811740 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3216817**

54 Título: **Película polimérica y material que previene la adhesión que la contiene**

30 Prioridad:

19.06.2015 JP 2015123855

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

13.10.2020

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (50.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP y
NANOTHETA CO, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

SAITO, AKIHIRO;
ARAKANE, TORU;
TANAHASHI, KAZUHIRO;
OKABAYASHI, KOJI;
TAKEOKA, SHINJI;
FUJIE, TOSHINORI;
SUZUKI, SHOICHIRO;
MURATA, ATSUSHI y
OTSUBO, SHINYA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 786 726 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

Película polimérica y material que previene la adhesión que la contiene

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una película polimérica y a un material antiadherente que la utiliza.

Técnica anterior

10 En el campo de la atención médica, se sabe que las películas se aplican a los tejidos biológicos para cierre del sitio de una herida quirúrgica, protección del sitio de una herida por quemadura o similar, hemostasia, fijación de un dispositivo tal como una línea de infusión a la piel, prevención de la adhesión de un órgano, y similares. Se requiere que estas películas tengan la capacidad de adherirse firmemente a un tejido biológico y una flexibilidad o resistencia
15 que les permita seguir el movimiento de un organismo vivo para evitar el sangrado de una herida abierta, la exposición de un tejido biológico, el desprendimiento de un dispositivo fijo a un tejido biológico, y la adhesión de órganos.

20 Además, cuando se utilizan tales películas *in vivo*, si una película se deja permanentemente *in vivo*, puede provocar complicaciones tales como infección e inflamación, y también puede dar lugar a un caso que requiera una nueva operación para la extracción de la película. Por lo tanto, es necesario que la película sea biodegradable para que se degrade y desaparezca *in vivo* después de cumplir su papel.

25 Las películas biodegradables conocidas incluyen películas que comprenden polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, polilactona y copolímeros que contienen bloques de tales polímeros. Por ejemplo, las Bibliografías Relacionadas con Patentes 1 y 2 describen cada una una película que comprende un polímero biodegradable y que tiene un grosor de película nanométrico, que se puede adherir a un tejido biológico. Además, las Bibliografías Relacionadas con Patentes 3 y 4 describen cada una una película biodegradable que tiene carácter hidrófilo y afinidad biológica, que contiene un copolímero de bloques.
30

La Bibliografía No Relacionada con Patentes 1 describe la preparación de películas poliméricas ramificados como barreras antiadherentes con el uso de copolímeros de polietilenglicol y caprolactona, en donde los polímeros se utilizan para formar una película.

35 Lista de referencias**Bibliografía Relacionada con Patentes**

40 Bibliografía Relacionada con Patentes 1: Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Núm. 2014-140978 A
Bibliografía Relacionada con Patentes 2: Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Núm. 2012-187926 A
Bibliografía Relacionada con Patentes 3: Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Núm. 2001-327520 A
Bibliografía Relacionada con Patentes 4: Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Núm. 2004-313759 A

Bibliografía No Relacionada con Patentes

45 Bibliografía No Relacionada con Patentes 1: WAY T. D. et al., APPLIED SURFACE SCIENCE, Vol. 256, Núm. 10, marzo de 2010 (01-03-2010), páginas 3330-3336

Compendio de la invención**50 Problema técnico**

Sin embargo, las películas descritas en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 y 2 son altamente hidrófobas y, por lo tanto, se considera que tienen una baja afinidad con la superficie de un organismo vivo en un ambiente húmedo. Adicionalmente, puesto que se utiliza un copolímero cristalino que tiene una temperatura de transición vítrea alta, incluso cuando se elabora una película delgada, la película apenas se deforma. Tal película no puede seguir suficientemente el movimiento de un organismo vivo o no puede ajustarse a un tejido biológico que tenga una superficie fina y no uniforme, lo que ha sido problemático. Además, puesto que las películas descritas en la Bibliografía Relacionada con Patentes 3 y 4 tienen una alta adherencia a los tejidos biológicos, no se han examinado
60 en términos de grosor de la película. No está claro si tienen suficientes propiedades requeridas cuando se utilizan como material antiadherente.

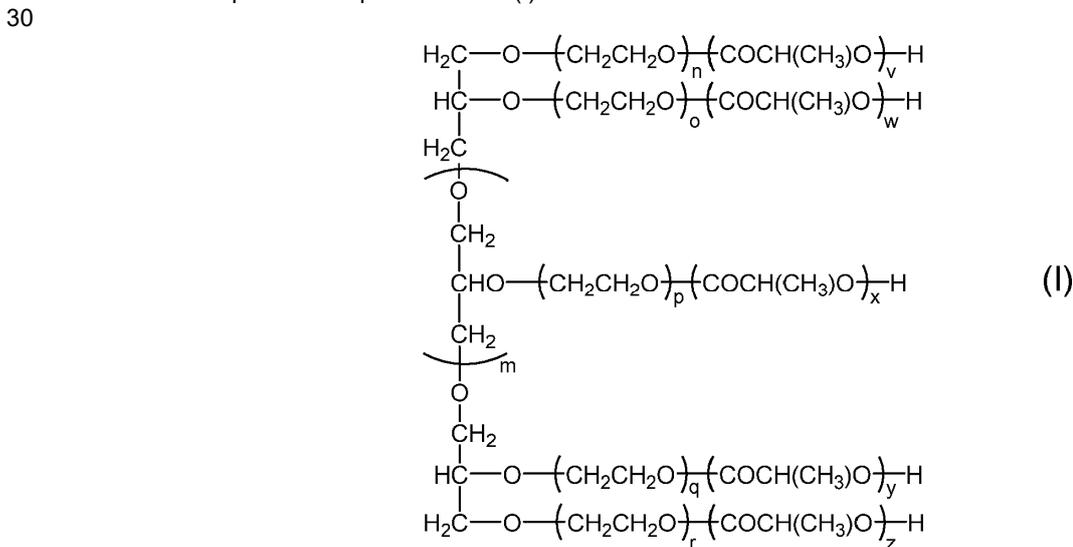
Un objeto de la presente invención es proporcionar una película polimérica que se pueda ajustar al movimiento o una superficie fina y no uniforme de un organismo vivo y que tenga una excelente capacidad para adherirse a un

tejido biológico.

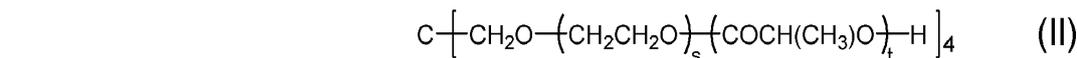
Solución al problema

5 Como resultado de los estudios de los problemas antes mencionados, los autores de la presente invención descubrieron que se puede producir una película polimérica que tenga una excelente capacidad para adherirse a un tejido biológico utilizando, como material, un copolímero de bloques que comprende un bloque ramificado de polialquilenglicol y un bloque de ácido polihidroxicanoico concreto. El resumen de la presente invención se describe a continuación.

- 10 (1) Una película polimérica, que comprende un copolímero de bloques que tiene una estructura en donde el polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicanoico se unen entre sí, en donde el polialquilenglicol ramificado tiene al menos tres grupos hidroxilo terminales por molécula, El porcentaje de masa del polialquilenglicol ramificado con respecto a la masa total del copolímero de bloques es de 1% al 30%.
- 15 el valor obtenido dividiendo el peso molecular promedio del ácido polihidroxicanoico en el copolímero de bloques por X que es el número de grupos hidroxilo terminales presentes por una molécula única del polialquilenglicol ramificado es de 10000 a 30000, y la película polimérica tiene un grosor de película de 10 a 1000 nm,
- 20 en donde el polialquilenglicol ramificado tiene una estructura en la cual el polietilenglicol lineal se une al polialcohol, y el ácido polihidroxicanoico es ácido poliláctico o ácido poliglicólico.
- (2) La película polimérica según el apartado (1), en donde el polialquilenglicol ramificado tiene de 3 a 8 grupos hidroxilo terminales.
- (3) La película polimérica según el apartado (1) o (2), en donde el polialquilenglicol ramificado tiene un peso molecular promedio de 5000 a 30000.
- 25 (4) La película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde el copolímero de bloques tiene un peso molecular promedio de 40000 a 200000.
- (5) La película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (4), en donde el copolímero de bloques está representado por la fórmula (I):



35 (donde m denota un número entero de 0 a 4, cada uno de n, o, p, q, y r denota independientemente un número entero de 36 a 126, cada uno de v, w, x, y, y z denota independientemente un número entero de 91 a 376) o la fórmula (II):



- 40 (donde s denota un número entero de 81 a 126, y t denota un número entero de 220 a 377).
- (6) La película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en donde el módulo de Young es de 20 MPa a 700 MPa.
- (7) La película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (6), en donde el ángulo de contacto de retroceso es inferior a 60°.
- 45 (8) Una película laminada, en donde una película soluble en agua que comprende un polímero soluble en agua se lamina en al menos un lado de la película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (7).

(9) Un material antiadherente, que comprende la película polimérica según uno cualquiera de los apartados (1) a (7) o la película laminada según el apartado (8).

Efectos ventajosos de la invención

La película polimérica de la presente invención tiene una excelente capacidad para adherirse a un tejido biológico y seguir el movimiento o una superficie fina y no uniforme de un organismo vivo, y, por lo tanto, es útil como material antiadherente, material de cierre de heridas, material hemostático, un material para la fijación de un dispositivo médico o similar.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de la evaluación de la capacidad para evitar la adhesión utilizando los ratones modelo de disección serosa en los Ejemplos.

Descripción de las realizaciones

La película polimérica de la presente invención contiene un copolímero de bloques que tiene una estructura en donde el polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicarboxílico definidos anteriormente están unidos entre sí. Preferiblemente, dicho ácido polihidroxicarboxílico está unido al extremo de una cadena de polialquilenglicol de polialquilenglicol ramificado. El polialquilenglicol ramificado tiene al menos tres grupos hidroxilo terminales por molécula. La película polimérica de la presente invención contiene el copolímero de bloques anterior a preferiblemente 90% en masa o más y particularmente de manera preferible 95% en masa o más con respecto a su masa total (o la masa de una película polimérica sola en un caso en el que una capa de película delgada soluble en agua se lamina sobre una película polimérica como se describe a continuación).

El término "película" utilizado en la presente memoria se refiere a una construcción extendida en dos dimensiones, cuyo concepto abarca una lámina, una placa, una película no continua y similares. La película utilizada en la presente memoria puede tener poros finos o puede ser una película porosa.

Además, el material que tiene "biocompatibilidad" o "afinidad biológica" utilizado en la presente memoria es un material que no produce o no produce sustancialmente estimulación o influencia negativa sobre un tejido biológico. Más específicamente, se entiende que dicho material no causa la generación o elución de una sustancia dañina para un tejido biológico, y un tejido biológico no muestra una respuesta protectora tal como inflamación o coagulación de la sangre al reconocer el material como un cuerpo extraño al ponerse en contacto con ella. Preferiblemente, la película polimérica de la presente invención tiene biocompatibilidad.

(Polialquilenglicol ramificado)

El polialquilenglicol ramificado tiene un número X de grupos hidroxilo terminales. X es 3 o más y preferiblemente 4 o más. La estructura del polialquilenglicol ramificado no está particularmente limitada; sin embargo, el polialquileo ramificado tiene una estructura en donde el polialquilenglicol lineal se une al polialcohol, preferiblemente a al menos algunos de los grupos hidroxilo del polialcohol. El polialcohol tiene preferiblemente al menos 3 grupos hidroxilo y más preferiblemente al menos 4 grupos hidroxilo. Los ejemplos específicos de polialcohol incluyen: glicerina, poliglicerina (o específicamente glicerina dimérica a hexamérica) y pentaeritritol; y azúcares tales como glucosa, fructosa, xilosa, galactosa, manosa, eritrosa, arabinosa, sacarosa, maltosa, lactosa, trehalosa y celobiosa. Estos ejemplos de polialcohol son particularmente preferibles debido a su biocompatibilidad.

Preferiblemente, el polialquilenglicol se une a todos los grupos hidroxilo de polialcohol. El polialquilenglicol no se une necesariamente a algunos de los grupos hidroxilo de polialcohol. Cuando el número de cadenas de polialquilenglicol es excesivamente pequeño, la interacción intermolecular disminuye, mientras que, por otro lado, cuando es excesivamente grande, se produce un impedimento estérico, que puede dar como resultado una reducción de la reactividad de la copolimerización, el rendimiento de la formación de película y las propiedades mecánicas. En vista de lo anterior, el número de cadenas de polialquilenglicol unidas a una sola molécula de polialcohol es preferiblemente de 3 a 8. Con más detalle, es preferible que el polialquilenglicol lineal se una a 3 a 8 grupos hidroxilo del polialcohol para que se construya el polialquilenglicol ramificado, en el que están presentes de 3 a 8 grupos hidroxilo del extremo del polialquilenglicol.

Cuando el peso molecular del polialquilenglicol ramificado es excesivamente grande, es poco probable que se metabolice el polialquilenglicol ramificado *in vivo*. Por otra parte, cuando es excesivamente pequeño, el carácter hidrófilo de la película polimérica disminuye, lo que podría causar no solo una reducción de la biocompatibilidad sino también una influencia negativa en las propiedades físicas de la película polimérica. En vista de esto, el peso molecular promedio del polialquilenglicol ramificado es preferiblemente de 5000 a 30000.

5 Cuando el contenido de polialquilenglicol ramificado es excesivamente bajo, la flexibilidad de la película se vuelve insuficiente, lo que hace que la película no pueda seguir un tejido biológico. Por otro lado, cuando es excesivamente alto, el rendimiento de formación de película durante la formación de película disminuye mientras que la solubilidad en agua aumenta excesivamente, haciendo que una película se disuelva inmediatamente después de unirse a un organismo vivo. En vista de esto, el porcentaje de masa del bloque de polialquilenglicol ramificado con respecto a la masa total de un copolímero de bloques es del 1% o más y preferiblemente de 5% o más, mientras que es del 30% o menos y preferiblemente de 25% o menos. Está dentro de un intervalo específico de 1% a 30% y más específicamente de 5% a 30%.

10 Además, para el polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicanoico descritos en detalle a continuación, el porcentaje de masa con relación a la masa total de un copolímero de bloques y el peso molecular promedio se pueden calcular en función de la integral de las señales de desplazamiento químico de los protones, la cantidad de átomos de hidrógeno en una unidad repetitiva, y el peso molecular de una unidad repetitiva obtenida mediante medición de RMN H^1 de un copolímero de bloques, que se obtienen a partir de una estructura química específica para el polialquilenglicol o el ácido polihidroxicanoico.

15 Por ejemplo, en el caso de un copolímero de bloques que comprende polialquilenglicol ramificado y un copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico), dado que A denota una integral relativa de señales de un cambio químico de 3,4 a 3,7 ppm derivado de 4 átomos de hidrógeno de un grupo etileno de polietilenglicol, B denota una integral relativa de señales de un cambio químico de 1,4 a 1,6 ppm derivado de 3 átomos de hidrógeno de un grupo metilo de una unidad de ácido láctico, y C denota una integral relativa de señales de un cambio químico de 4,7 a 4,9 ppm derivadas de 2 átomos de hidrógeno de un grupo metileno de una unidad de ácido glicólico, las proporciones en masa de polialquilenglicol ramificado y ácido polihidroxicanoico con relación a la masa total del copolímero de bloques están representadas por las siguientes fórmulas 1 y 2, respectivamente, con el uso de pesos moleculares de 20 44, 72 y 58 para las unidades repetitivas correspondientes. Además, cada uno de los pesos moleculares promedio de polialquilenglicol ramificado y ácido polihidroxicanoico se puede calcular multiplicando el peso molecular promedio del copolímero de bloques por la proporción en masa correspondiente.

$$30 \text{ Proporción en masa de polialquilenglicol ramificado (\%)} = 100 \times (44 \times A/4) / ((44 \times A/4) + (72 \times B/3) + (58 \times C/2)) \quad \text{Fórmula 1}$$

$$35 \text{ Proporción en masa de ácido polihidroxicanoico (\%)} = 100 \times ((72 \times B/3) + (58 \times C/2)) / ((44 \times A/4) + (72 \times B/3) + (58 \times C/2)) \quad \text{Fórmula 2}$$

40 Específicamente, el polialquilenglicol ramificado puede ser un polialcohol, al que se unen el polietilenglicol o el polipropilenglicol. Los ejemplos de dicho polialquilenglicol ramificado que se puede utilizar preferiblemente incluyen la serie "SUNBRIGHT (marca registrada) PTE" (que tiene una estructura en donde una cadena de polietilenglicol está unida a grupos hidroxilo de pentaeritrol) y la serie "SUNBRIGHT (marca registrada) HGEO" (que tiene una estructura en donde el polietilenglicol se une a grupos hidroxilo de poliglicerina que tienen 8 grupos hidroxilo), que están disponibles comercialmente en NOF Corporation.

45 **(Ácido polihidroxicanoico)**

El ácido polihidroxicanoico puede ser un polímero de ácido hidroxicanoico biodegradable. Puede ser un homopolímero que comprende un tipo de monómero de ácido hidroxicanoico o un copolímero de dos o más tipos de monómeros de ácido hidroxicanoico. El monómero de ácido hidroxicanoico es ácido láctico o ácido glicólico. 50 Un monómero de ácido hidroxicanoico puede ser un monómero en forma L o D. En algunos casos, el polímero puede ser una mezcla de un monómero en forma de D y un monómero en forma de L (forma DL). Teniendo en cuenta las excelentes propiedades físicas, tales como la resistencia mecánica, es preferible un homopolímero que consiste en un monómero en forma de D o L. Específicamente, los más preferibles son el ácido poli L-láctico o el ácido poli D-láctico que consisten en ácido L-láctico o ácido D-láctico.

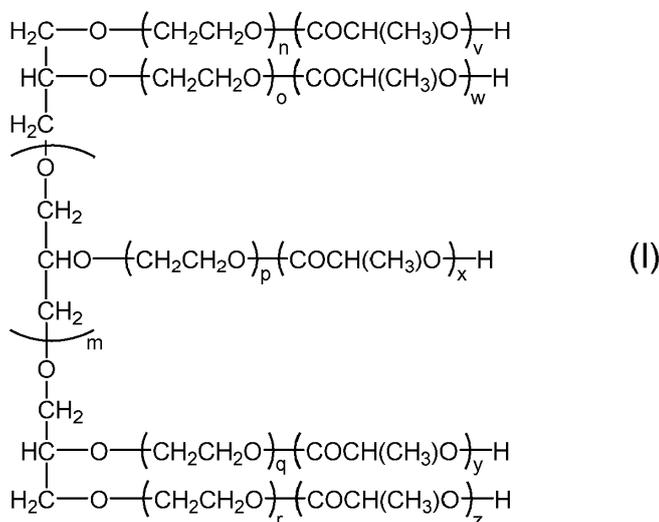
55 Cuando el peso molecular del ácido polihidroxicanoico en un copolímero de bloques es excesivamente grande, se ocasiona una reducción del carácter hidrófilo, lo que da como resultado una reducción de la biocompatibilidad. Por otra parte, cuando es excesivamente pequeño, se ocasiona una reducción de la interacción intermolecular, lo que da como resultado una reducción del rendimiento de formación de película, lo que hace imposible obtener una película que tenga suficiente resistencia. En vista de esto, el peso molecular promedio del ácido polihidroxicanoico por 60 cadena ramificada, que es un valor obtenido al dividir el peso molecular promedio del ácido polihidroxicanoico en un copolímero de bloques por el número (X) de grupos hidroxilo terminales de una sola molécula ramificada polialquilenglicol, es de 10000 a 30000.

(Copolímero de bloques)

Cuando un copolímero de bloques en la película polimérica de la presente invención tiene un peso molecular promedio excesivamente grande, la viscosidad del mismo aumenta durante la fusión a una temperatura alta, lo que dificulta la producción de la película. Por otra parte, cuando tiene un peso molecular promedio excesivamente pequeño, se ocasiona una reducción de la interacción intermolecular, lo que da como resultado una reducción del rendimiento de formación de película, lo que hace imposible obtener una película que tenga la resistencia suficiente. En vista de esto, el peso molecular promedio de un copolímero de bloques, que se determina por cromatografía de permeación en gel (GPC), es preferiblemente 40000 o más, más preferiblemente 200000 o menos, y particularmente de manera preferible 150000 o menos. Está dentro de un intervalo específico de 40000 a 200000 y más específicamente de 40000 a 150000.

Un ejemplo específico de dicho copolímero de bloques es un copolímero de bloques que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula general (I) o (II).

Fórmula (I):



En la fórmula (i), m denota un número entero de 0 a 4, cada uno de n, o, p, q, y r denota independientemente un número entero de 36 a 126, y cada uno de v, w, x, y y z denota independientemente un número entero de 91 a 376.

Fórmula (II):



En la fórmula (II), s denota un número entero de 81 a 126, y t denota un número entero de 220 a 377.

El polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicanoico se pueden unir mediante un método arbitrario tras la producción del copolímero de bloques de la presente invención. Los ejemplos del método incluyen un método en el que el ácido hidroxicanoico anterior se polimeriza a partir del grupo hidroxilo terminal de una cadena de polialquilenglicol y un método en el que el polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicanoico anterior se unen a través de una reacción de condensación. En particular, el copolímero de bloques de la presente invención es más preferiblemente un copolímero de bloques que tiene una estructura, en donde el ácido polihidroxicanoico lineal está unido al extremo de la cadena lineal de polialquilenglicol de polialquilenglicol ramificado, ya que dicho copolímero de bloques tiene una fuerte resistencia mecánica.

El copolímero de bloques de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, llevando a cabo una polimerización de apertura de anillo de un éster cíclico intermedio de ácido hidroxicanoico tal como lactida a presión reducida utilizando un catalizador tal como octilato de estaño en presencia de polialquilenglicol ramificado definido en la presente memoria. Los métodos conocidos para la producción de ácido polihidroxicanoico se pueden utilizar como un método para eliminar la humedad o un compuesto de bajo peso molecular ajustando las condiciones para el reflujo de calor en un disolvente orgánico para llevar a cabo una reacción de polimerización o un método para desactivar un catalizador después del final de una reacción de polimerización para inhibir una reacción de despolimerización. Por ejemplo, el copolímero de bloques obtenido se trata térmicamente a presión reducida, lo que permite eliminar un intermedio éster cíclico que no ha reaccionado mediante sublimación.

(Película de polímero)

La película polimérica de la presente invención puede contener diversos aditivos, así como el copolímero de bloques, a menos que las propiedades físicas de la película polimérica se vean afectadas. La cantidad de aditivos representa preferiblemente de 0% al 5% en masa de la masa total de una película polimérica. Los ejemplos de aditivos incluyen antioxidantes, estabilizadores de intemperie, estabilizadores de calor, lubricantes, agentes nucleantes de cristales, absorbentes de ultravioleta y colorantes. La película polimérica puede contener diferentes tipos de aditivos.

Además, la película polimérica de la presente invención puede contener partículas de un compuesto inorgánico u orgánico, además de los aditivos anteriores, a menos que las propiedades físicas de la película polimérica se vean afectadas. La cantidad de partículas representa preferiblemente de 0% al 5% en masa de la masa total de una película polimérica. Los ejemplos de tales partículas incluyen: partículas que comprenden carbonato de calcio, dióxido de titanio, dióxido de silicio, fluoruro de calcio, fluoruro de litio, alúmina, sulfato de bario, circonia y fosfato de calcio; partículas de poliestireno entrecruzadas; y nanopartículas metálicas.

En vista de la flexibilidad, la resistencia mecánica y la capacidad de seguir la forma de un objeto de fijación, el grosor de película de la película polimérica de la presente invención es preferiblemente de 10 nm o más y particularmente de manera preferible de 50 nm o más, mientras que es preferiblemente de 1000 nm o menos y particularmente de manera preferible 500 nm o menos. Está dentro de un intervalo específico de 10 a 1000 nm y más específicamente de 10 a 500 nm. En el intervalo anterior, la forma de la película se puede mantener fácilmente y es poco probable que se formen arrugas tras la fijación de la película, lo cual es preferible.

Cuando la elasticidad de la película polimérica de la presente invención es excesivamente alta, la película se vuelve menos flexible, lo que da como resultado una disminución de la capacidad para seguir un objeto de fijación y una disminución de la capacidad de adherencia. En vista de esto, el módulo de Young de la película polimérica de la presente invención es preferiblemente de 700 MPa o menos y particularmente de manera preferible de 100 MPa o menos. Además, cuando la elasticidad de la película es excesivamente baja, la película se vuelve menos resistente, lo que dificulta el manejo de la película. En vista de esto, el módulo de Young de la película polimérica de la presente invención es preferiblemente 20 MPa o más y particularmente de manera preferible 30 MPa o más. Específicamente, el módulo de Young está dentro de un intervalo de preferiblemente 20 a 700 MPa y particularmente de manera preferible de 30 a 100 MPa. El término "módulo de Young" utilizado en la presente memoria se refiere a un valor determinado mediante la técnica de Inestabilidad Elástica de Pandeo Inducido por Tensión para Mediciones Mecánicas ("SIEBIMM en sus siglas en inglés") que se describe a continuación.

Con respecto a la capacidad de adherirse a un tejido biológico que es un objeto de fijación, se puede utilizar un valor determinado mediante la prueba de fijación utilizando un modelo de piel disponible comercialmente que se describe a continuación como un índice para la película polimérica de la presente invención. Cuando la fuerza de adherencia (fuerza de desprendimiento) es excesivamente alta, se presiona el tejido y se induce inflamación, mientras que, por otro lado, cuando es excesivamente baja, la película se desprende del objeto de fijación, lo que da como resultado la descolocación de la película y puede causar sangrado o adhesión. En vista de esto, es preferible que la resistencia de adherencia de la película polimérica de la presente invención sea preferiblemente de 0,15 N/cm o más y particularmente de manera preferible de 0,2 N/cm o más, mientras que es preferiblemente de 0,75 N/cm o menos y de manera particularmente preferible de 0,35 N/cm o menos. Está dentro de un intervalo específico de 0,15 a 0,75 N/cm y más específicamente de 0,2 a 0,35 N/cm. De acuerdo con la presente invención, una película polimérica que tiene preferiblemente fuerza de adherencia es altamente hidrófila y tiene, por ejemplo, un ángulo de contacto con el agua que retrocede preferiblemente de menos de 60°, más preferiblemente de 50°, y particularmente de manera preferible de menos de 40°.

Se puede laminar una capa de película delgada soluble en agua en al menos un lado de la película polimérica de la presente invención para mejorar la manejabilidad. Los ejemplos de un material para una capa de película delgada soluble en agua incluyen polímeros solubles en agua tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polipropilenglicol, ácido algínico, ácido hialurónico, ácido acetilhialurónico, pululano, quitina y quitosano. Una capa de película delgada soluble en agua puede tener cualquier forma, tal como película, lámina, tela tejida, tela tricotada o tela no tejida. Una película polimérica sobre la cual se lamina dicha capa de película delgada soluble en agua es útil particularmente para aplicaciones médicas como un material de envoltura de heridas, un material antiadherente, un material hemostático, un material sellador, una escayola, un material para fijar líneas/tubos, y un portador adhesivo para la absorción de fármacos a través del tejido.

La película polimérica de la presente invención se puede producir mediante una técnica conocida, tal como recubrimiento por rotación, recubrimiento por huecograbado, recubrimiento por labio directo, recubrimiento por ranura, recubrimiento de tipo coma, inyección de tinta o serigrafía. Los ejemplos de un material base para soportar una película polimérica en etapas de producción que se pueden utilizar incluyen un material base de vidrio, un material base de metal y un material base de plástico. En vista de la economía y la suavidad de la superficie, es

preferible un material base de plástico tal como una película de plástico. Antes del recubrimiento de un polímero material de partida, es más preferible realizar un tratamiento para promover la adhesividad, tal como el tratamiento de descarga corona en el aire, gas nitrógeno, un gas mixto de nitrógeno/dióxido de carbono, o una atmósfera diferente, tratamiento con plasma a presión reducida, tratamiento con llama o tratamiento ultravioleta. Además, un material base se puede someter a un tratamiento de anclaje utilizando un agente de tratamiento de anclaje tal como resina de uretano, resina epoxídica o polietilenimina.

En un caso en el que se utiliza una película orientada biaxialmente que comprende poliéster, tal como tereftalato de polietileno o poliolefina, tal como polipropileno, como material base de plástico, es posible producir la película polimérica de la presente invención ya sea por un recubrimiento fuera de línea que comprende aplicar como recubrimiento un polímero material de partida después de una etapa de formación de película orientada biaxialmente o recubrimiento en línea que comprende recubrir un polímero de material de partida en una etapa de formación de película orientada biaxialmente.

En el caso de la producción por recubrimiento en línea, es preferible realizar el recubrimiento antes de la fijación por calor de la película polimérica. Por lo tanto, es preferible realizar el recubrimiento de una película no orientada, una película obtenida inmediatamente después de la orientación monoaxial en la dirección longitudinal o transversal, o una película obtenida inmediatamente después de la orientación biaxial. El término "fijación por calor" utilizado en la presente memoria se refiere a una etapa de cristalización de una película mediante tratamiento térmico durante el cual una película orientada se mantiene a una temperatura por encima de la temperatura de orientación y por debajo de la temperatura de fusión de la película.

En el caso de la producción mediante recubrimiento fuera de línea, una solución obtenida al dispersar un polímero material de partida en un disolvente se aplica mediante una técnica tal como recubrimiento por huecograbado, recubrimiento inverso, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por rodillo rozante, recubrimiento de tipo coma, recubrimiento de matriz, recubrimiento con cuchilla, recubrimiento con cuchilla de aire o recubrimiento con barra de metal para la formación de película. Es posible formar una película a una velocidad relativamente alta mediante un recubrimiento fuera de línea.

La película de recubrimiento de un polímero material de partida se puede secar mediante un método de contacto con rodillo de calor, un método de contacto con medio de calentamiento (p. ej., aire o aceite), un método de calentamiento por infrarrojos, un método de calentamiento por microondas o similares. La temperatura de secado es preferiblemente de 80°C a 180°C para el recubrimiento en línea y de 60°C a 110°C para el recubrimiento fuera de línea. El tiempo de secado es preferiblemente de 1 a 60 segundos y más preferiblemente de 3 a 30 segundos.

La película polimérica de la presente invención y una película laminada obtenida utilizando la misma tienen la flexibilidad que les permite fijarse a diversas superficies tales como superficies planas, superficies de alta curvatura y superficies no uniformes. Por lo tanto, es posible fijar tales películas a cualquier tipo de tejido *in vivo* o *in vitro* en un ambiente en el que existe humedad. Por lo tanto, las películas son particularmente útiles como material antiadherente para prevenir la adherencia derivada de heridas en la piel u órgano abierto en cirugía y también como material para cerrar tales heridas o material hemostático. Además, se pueden utilizar como material de fijación para fijar líneas y tubos a la piel del paciente o como un soporte de fijación para la administración transdérmica o transmucosa de fármacos. Además, también se pueden utilizar para aplicaciones no médicas para el cuidado de la piel.

Ejemplos

1. Preparación de un polímero material de partida

(Ejemplo 1)

Se mezclaron L-lactida (75 g; PURAC biochem BV) y SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) PTE-10T (25 g; un derivado de polialquilenglicol tetrarramificado (pentaeritritol-polietilenglicol); NOF Corporation) en un matraz bajo una corriente de nitrógeno, se calentaron a 140°C para derretirlos y se mezclaron adicionalmente. A continuación, la mezcla se calentó a 180°C y se añadió dioctoato de estaño (8,1 mg; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para reaccionar con la mezcla. De ese modo, se obtuvo un copolímero de bloques. El polímero obtenido se disolvió en cloroformo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y se añadió gota a gota a una cantidad en exceso de metanol. Se obtuvo un precipitado de copolímero de bloques de ácido poliláctico-polietilenglicol con un peso molecular promedio de 85000 en forma de un precipitado por medio del método GPC. El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 25%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió entre 4, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 15938. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo 2)

Se obtuvo un copolímero de bloques de ácido poliláctico-polietilenglicol que tenía un peso molecular promedio de 131000 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 85 g de DL-lactida y 17 g de SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) PTE-10T. El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 17%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió entre 4, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 27183. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo 3)

Se obtuvo un copolímero de bloques de ácido poliláctico-polietilenglicol que tenía un peso molecular promedio de 111000 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 85 g de DL-lactida y 15 g de SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) HGEO-50H (derivado de polialquilenglicol de ocho ramificaciones; NOF Corporation). El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 13%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió por 8, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 12071. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo comparativo 1)

Se utilizó ácido poli DL-láctico (PURAC; PURASORB (marca registrada) PDL20; peso molecular promedio en peso en términos de polimetilmetacrilato de referencia (PMMA): 565000) como polímero material de partida. El porcentaje de masa de un bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 0%. Se utilizó acetato de etilo como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo comparativo 2)

Se obtuvo un copolímero de bloques de ácido poliláctico-polietilenglicol con un peso molecular promedio de 88400 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 75 g de DL-lactida y 17 g de SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) HGEO-10T (derivado de polialquilenglicol de ocho ramificaciones; NOF Corporation). El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 25%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió por 8, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 8288. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo comparativo 3)

Se obtuvo un copolímero de bloques de ácido poliláctico-polietilenglicol que tenía un peso molecular promedio de 83000 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 50 g de L-lactida y 50 g de SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) MEH-20T (derivado de polietilenglicol no ramificado (metoxipolietilenglicol); NOF Corporation). El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 50%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió por 1, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 41500. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo comparativo 4)

Se obtuvo un copolímero de bloques de poli(ácido láctico/ácido glicólico)-polietilenglicol que tenía un peso molecular promedio de 84500 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 45 g de L-lactida, 50 g de SUNBRIGHT deshidratado (marca registrada) MEH-20T (derivado de polietilenglicol no ramificado (metoxipolietilenglicol); NOF Corporation) y 15 g de glicólido (PURAC biochem BV). El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 50%. El peso molecular promedio del bloque de ácido poliláctico se dividió por 1, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 42250. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

(Ejemplo comparativo 5)

Se obtuvo un copolímero de bloques de poli(ácido láctico/ácido glicólico)-polietilenglicol-poli(ácido láctico/ácido glicólico) que tenía un peso molecular promedio de 187200 por medio del método GPC de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, excepto que se mezclaron 45 g de L-lactida, SUNBRIGHT (marca registrada) DKH-20T (polietilenglicol; NOF Corporation) y 20 g de glicólido. El porcentaje en masa del bloque de polietilenglicol con respecto a la masa total fue de 33%. El peso molecular promedio del bloque de poli(ácido láctico/ácido glicólico) se dividió por 2, que era el número de cadenas ramificadas. El valor obtenido fue 62712. Se utilizó diclorometano como disolvente para la formación de película.

2. Método de formación de película

(1) Método de recubrimiento por rotación

5 (i) Material base

La oblea de silicio tipo P (diámetro: $100 \pm 0,5$ mm; grosor: 525 ± 25 μm ; película de óxido: 200 nm; índice del plano cristalino: 100; KST World Corp.) se cortó a un tamaño de 40 mm x 40 mm y se utilizó. El sustrato de silicio se sumergió en una solución que contenía ácido sulfúrico y agua con peróxido de hidrógeno a una razón en volumen de 3:1 durante 10 minutos antes de su uso y a continuación se lavó con agua desionizada (resistividad: 18 Ω cm).

(ii) Formación de película

Al principio, se aplicó una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso al sustrato de silicio, seguido de recubrimiento por rotación (4000 rpm; 20 segundos; Opticoat (marca registrada) MS-A150; Mikasa Co., Ltd.). De ese modo, se formó una película soluble en agua. A continuación, las soluciones obtenidas disolviendo los polímeros descritos en los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos se aplicaron cada una por separado y se realizó un recubrimiento por rotación (4000 rpm; 20 segundos) para formar una película polimérica que tenía un grosor deseado. De este modo, se obtuvieron películas laminadas que tenían cada una una película soluble en agua y una película polimérica laminada sobre el sustrato de silicio.

Las películas laminadas se sumergieron cada una por separado en agua, junto con el sustrato de silicio, disolviendo así la película soluble en agua para hacer que la película polimérica se desprendiera. Se evaluó la capacidad de autosoporte de cada película polimérica. La película polimérica desprendida en agua se recogió con un asa de alambre y se fijó mediante etanol a una película de pululano (grosor de película: aproximadamente 10 μm) preparada en una placa de poliestireno por el método de moldeo, seguido de secado. Las películas poliméricas obtenidas, cada una de las cuales estaba soportada por la película de pululano, se utilizaron para evaluar la capacidad de evitar la adhesión.

30 (2) Método de recubrimiento por huecogrado

Se aplicó una solución acuosa de PVA al 2% en peso a una película de tereftalato de polietileno (PET) (Lumirror (marca registrada) tipo T60; Toray Industries, Inc.; grosor: 25 μm) que tenía un ancho de 12 cm con una impresora de micrograbado (Yasui Seiki Inc.; máquina Mini-Labo) de modo que se formó una película soluble en agua. Las soluciones obtenidas disolviendo los polímeros descritos en los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos se aplicaron cada una por separado para formar una película polimérica que tenía un grosor deseado. De este modo, se obtuvieron películas laminadas que tenían cada una una película soluble en agua y una película polimérica laminada sobre la película de PET. La máquina Mini-Labo se hizo funcionar en las siguientes condiciones: velocidad de rotación del rodillo de grabado: 30 rpm; velocidad de línea: 1,3 m/minuto; temperatura de secado: 80°C para un disolvente acetato de etilo o temperatura ambiente para un disolvente diclorometano. La película laminada se sumergió cada una por separado en agua, disolviendo así la película soluble en agua para hacer que la película polimérica se separara de la película de PET. El módulo de Young, el ángulo de contacto y el grado de unión se determinaron para las películas poliméricas obtenidas.

45 3. Evaluación de las propiedades de la película.

(1) Peso molecular promedio del copolímero de bloque

El peso molecular promedio de un copolímero de bloques utilizado como material de partida para una película se determinó mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) en las siguientes condiciones.

Columna: Shodex (marca registrada) HFIP-G (1 columna), HFIP-606M (2 columnas) (Shodex)

Disolvente: Hexafluoroisopropanol (con un suplemento de trifluoroacetato de sodio 5 mM)

Velocidad de flujo: 0.2 mL/min

Temperatura de columna: 40°C

Preparación de la muestra: se añadió un disolvente (2 ml) a una muestra (aproximadamente 1 mg), y la mezcla se agitó suavemente a temperatura ambiente (concentración de la muestra: aproximadamente 0,05% p/v) y se filtró a través de un filtro de 0,45 μm .

Cantidad de inyección: 0,020 mL

Muestra de referencia: poli(metacrilato de metilo) monodisperso

60 Detector: detector de índice de refracción diferencial RI (tipo RI-104; Showa Denko K. K.; sensibilidad: 32)

(2) Porcentajes en masa y pesos moleculares promedio del bloque de polialquilenglicol y el bloque de ácido polihidroxialcanoico

Los porcentajes de masa y los pesos moleculares promedio del bloque de polialquilenglicol y el bloque de ácido polihidroxialcanoico que constituyen el copolímero de bloques se calcularon mediante el método descrito en la presente memoria basado en el resultado de la medición de RMN H^1 del copolímero de bloques.

5 (3) Capacidad de autoporte

La capacidad de autoporte se evaluó para las películas preparadas mediante recubrimiento por rotación utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 1 a 5. La Tabla 1 muestra los resultados. Aquí, la expresión "capacidad de autoporte" de una película se refiere a una propiedad que permite que una película mantenga su forma sin un soporte. Más específicamente, se dejó flotar una película polimérica en agua para que estuviera presente en la interfaz gas-líquido durante 3 horas. En un caso en el que la tasa de disminución del grosor de la película fue de 10% o menos, se evaluó que la película polimérica tenía capacidad de autoporte. En un caso en el que la película polimérica se expandió de modo que la tasa de disminución en el grosor de la película fue superior al 10%, se evaluó que la película polimérica no tenía capacidad de autoporte.

No se confirmó la presencia de una película en agua para las películas poliméricas obtenidas utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos Comparativos 3 y 4. Se confirmó que las películas poliméricas obtenidas utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos Comparativos 2 y 5 tenían un aumento del área de superficie de la película y una disminución significativa del grosor de la película después del lapso de 3 horas, en comparación con los niveles en el momento de la formación de la película, lo que indica una escasa estabilidad de la película. Sustancialmente no se observaron cambios en el área de superficie de la película y el grosor de la película para las películas poliméricas obtenidas utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos 1, 2 y 3 y del Ejemplo Comparativo 1, lo que indica que las películas estaban presentes de manera estable en la interfaz gas-líquido incluso después del lapso de 3 horas.

25

[Tabla 1]

Material de partida polímero	Capacidad de autoporte
Ejemplo 1	Observado
Ejemplo 2	Observado
Ejemplo 3	Observado
Ejemplo comparativo 1	Observado
Ejemplo comparativo 2	No observado
Ejemplo comparativo 3	No observado
Ejemplo comparativo 4	No observado
Ejemplo comparativo 5	No observado

(4) Determinación del grosor de la película.

El grosor de la película se midió para las películas preparadas mediante recubrimiento por huecogrado utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos 1, 2 y 3 y del Ejemplo Comparativo 1. La medición se realizó observando un área ($100 \mu\text{m} \times 25 \mu\text{m}$) de cada película polimérica utilizando un microscopio de fuerza atómica (microscopio híbrido a nanoescala VN-8000; Keyence Corporation; modo de contacto intermitente).

35 (5) Módulo de Young

El módulo de Young se determinó para las películas poliméricas preparadas mediante recubrimiento por huecogrado utilizando los polímeros material de partida de los Ejemplos 1, 2 y 3 y del Ejemplo Comparativo 1. El módulo de Young se determinó de la manera descrita a continuación mediante la Técnica de Inestabilidad Elástica de Pandeo Inducido por Tensión para Mediciones Mecánicas (SIEBIMM).

40

Un polidimetilpolisiloxano (PDMS) (Sylgard 184 (marca registrada); Dow Corning Toray Co., Ltd.) que tenía un tamaño de 3 cm cuadrados se extendió sobre un sustrato de teflón de 3,6 cm cuadrados (marca registrada) en una dirección. A esto se fijó una película polimérica que se debía medir. Se formaron arrugas en la película polimérica por medio de la fuerza generada cuando la forma de la película polimérica unida al material base de PDMS volvió a la forma original. Se midieron los intervalos entre arrugas y se calculó el módulo de Young mediante la siguiente fórmula 3.

45

$$E_s = \frac{3 \times (1 - \nu_s^2) E_f}{(1/\nu_f^2) \times (\lambda/2\pi h)^3} \quad \dots \text{ Formula 3}$$

E_s : Módulo de Young de la muestra de medición
 E_f : Módulo de Young del material base de PDMS (1,8 MPa)
 ν_s : Razón de Poisson de la muestra de medición (0,33)
 ν_f : Razón de Poisson del material base PDMS (0,5)
 λ : Longitud de onda de la arruga
 h : Grosor de la película de la muestra de medición

La Tabla 2 resume los resultados de medición del grosor de la película y el módulo de Young. El módulo de Young de la película polimérica que comprende el polímero del Ejemplo 1 que contenía 25% en masa de un bloque de polietilenglicol fue menor que el de la película polimérica que comprendía el polímero del Ejemplo comparativo 1 que no contenía ningún bloque de polietilenglicol. Además, aunque no se pudo calcular el módulo de Young para las películas poliméricas que comprendían los polímeros de los Ejemplos 2 y 3, se observó que las arrugas formadas en la película polimérica desaparecían rápidamente. Por lo tanto, se consideró que el módulo de Young para las películas poliméricas era inferior a un módulo de Young de 64 MPa para la película polimérica que comprendía el polímero del Ejemplo 1 y que tenía un grosor de película de 312 nm que era comparable al grosor de película de las películas poliméricas. Además, las películas poliméricas tenían suficiente manejabilidad. En consecuencia, se supuso que el módulo de Young era de 20 MPa o más.

[Tabla 2]

Polímero material de partida	Grosor de la película (nm)	Módulo de Young (MPa)
Ejemplo 1	84	78
Ejemplo 1	104	52
Ejemplo 1	312	64
Ejemplo 2	323	No calculable
Ejemplo 3	353	No calculable
Ejemplo Comparativo 1	89	710
Ejemplo Comparativo 1	105	780

(6) Angulo de contacto

La película polimérica de la presente invención se recogió sobre un sustrato de silicio y se secó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (4 μ l) gota a gota a la superficie de la superficie de la película polimérica y se observó el ángulo de contacto utilizando un microscopio digital (Asahikogaku Manuf. Co. Lt., MS-200) desde la vista lateral. El ángulo de contacto se formó 30 segundos después de que la adición gota a gota de agua se definiera como un ángulo de contacto estático, y el ángulo de contacto se formó cuando la interfaz de las gotitas retrocedía junto con la evaporación de agua de las gotitas de agua se definió como un ángulo de contacto de retroceso. Se midieron ambos ángulos de contacto.

La Tabla 3 resume los resultados de medición para las películas poliméricas que comprenden los polímeros de los Ejemplos 1, 2 y 3, y del Ejemplo Comparativo 1 preparadas mediante recubrimiento por huecogrado. El ángulo de contacto estático fue casi el mismo para cada película polimérica. Por otra parte, los ángulos de contacto de retroceso para las películas poliméricas que comprenden los polímeros de los Ejemplos 1, 2 y 3 que contienen cada uno un bloque de polietilenglicol fueron menores que el ángulo de contacto de retroceso para la película polimérica que comprende el polímero del Ejemplo Comparativo 1 que no contiene ningún bloque de polietilenglicol. Esto reveló que se mejoró la humectabilidad.

[Tabla 3]

Polímero Material de Partida	Ángulo de contacto estático (grados)	Ángulo de contacto de retroceso (grados)
Ejemplo 1	68	39
Ejemplo 2	71	34
Ejemplo 3	72	36
Ejemplo comparativo 1	67	60

(7) Prueba de adherencia

5 Cada película polimérica que tenía un tamaño de 1 × 1 cm² se fijó a la superficie del modelo de brazo "Bio Skin" (modelo de piel Núm. 47; Beaulax Co., Ltd.). Después del lapso de 6 horas, se aplicaron varios tipos de cintas adhesivas disponibles comercialmente. A continuación, cada cinta se separó en un ángulo de aproximadamente 60°. En un caso en el que la película polimérica no se desprendió, se consideró que la fuerza de adherencia de la película polimérica a un objeto era alta. En un caso en el que la película polimérica se separó junto con la cinta adhesiva, se consideró que la fuerza de adherencia de la película polimérica a un objeto era baja. Los resultados de la prueba se evaluaron como sigue. Las puntuaciones "5", "4", "3", "2", "1" y "0" se asignaron a tasas de desprendimiento de película polimérica de 65% o más, de 35% a 65%, de 15% a 35%, de 5% a 15%, 5% o menos y 0%, respectivamente. La fuerza adhesiva de cada cinta adhesiva se especificó aquí como un valor calculado por la prueba de desprendimiento de 90° de JIS Z 0237.

15 La Tabla 2 muestra los resultados de la prueba de capacidad de adherencia para las películas poliméricas obtenidas utilizando los polímeros de material de partida de los Ejemplos 1, 2 y 3 y del Ejemplo Comparativo 1. Las películas poliméricas obtenidas utilizando los polímeros de los Ejemplos 1, 2 y 3, para los cuales el módulo de Young fue de 100 MPa o menos, mostró niveles de adherencia más altos que los de la película polimérica obtenida utilizando el polímero del Ejemplo Comparativo 1, para la cual el módulo de Young fue más de 100 MPa.

20 [Tabla 4]

Fuerza adhesiva de la cinta (N/cm)	Ejemplo 1 Grosor de película: 104 nm	Ejemplo 2 Grosor de película: 323 nm	Ejemplo 3 Grosor de película: 353 nm	Ejemplo comparativo 1 Grosor de película: 105 nm
0,22	3	1	2	5
0,78	5	5	5	-
1,18	-	5	5	-

(8) Evaluación de la capacidad para prevenir la adhesión utilizando el modelo de disección serosa de ratón

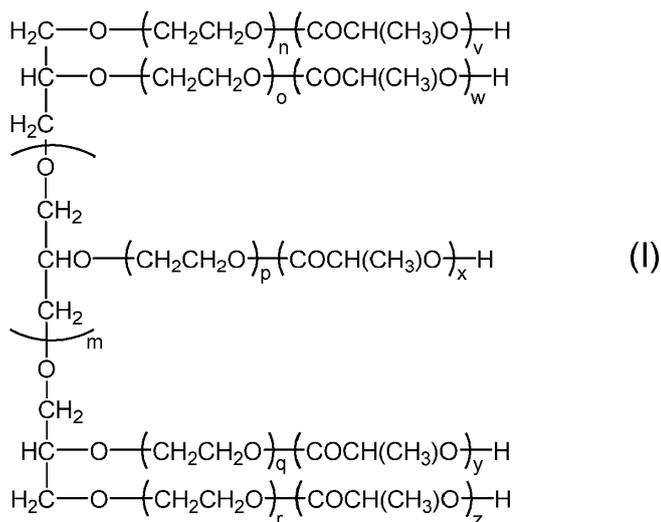
25 Se realizó una laparotomía en ratones hembra de 11 a 12 semanas de edad (linaje C57BL6; peso corporal: 22 a 25 g; CLEA Japan Inc.) bajo anestesia con éter. La pared abdominal del flanco se levantó con unas pinzas y se realizó un corte con unas tijeras de manera que se formó un orificio circular (φ 1 mm) en la membrana peritoneal. Se dispuso una película laminada formada laminando una película soluble en agua (película de pululano) y una película polimérica en el sitio de la herida. La película soluble en agua se disolvió en solución salina fisiológica de modo que la película polimérica se unió al sitio de la herida. El procedimiento de disolución se llevó a cabo mientras se eliminaba la humedad con un paño desechable. Como grupos comparativos, se utilizaron un grupo para el que se aplicó Seprafilm (marca registrada; Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) adquirida como película anti-adherente disponible comercialmente (control positivo) y un grupo para el que no se aplicó un material de cobertura (control negativo).

35 La laparotomía se realizó nuevamente 1 semana después de la cirugía. El grado de adhesión entre la herida y otros órganos se evaluó utilizando las siguientes puntuaciones de adherencia de 5 niveles (puntuaciones de 1 a 5). La Fig. 1 resume los resultados de la evaluación.

- 40 Puntuación 1: Sin adhesión
- Puntuación 2: Aunque se observa adhesión, los otros órganos se pueden separar fácilmente por gravedad o similar.
- Puntuación 3: Es necesaria disección roma.
- Puntuación 4: Es necesaria disección aguda.
- 45 Puntuación 5: Se observa pérdida de tejido en la disección.

REIVINDICACIONES

1. Una película polimérica, que consiste en un copolímero de bloques que tiene una estructura en la cual el polialquilenglicol ramificado y el ácido polihidroxicanoico se unen entre sí, en donde el polialquilenglicol ramificado tiene al menos tres grupos hidroxilo terminales por molécula, El porcentaje de masa del polialquilenglicol ramificado con respecto a la masa total del copolímero de bloques es de 1% al 30%.
 el valor obtenido dividiendo el peso molecular promedio del ácido polihidroxicanoico en el copolímero de bloques por X que es el número de grupos hidroxilo terminales presentes por una molécula única del polialquilenglicol ramificado es de 10000 a 30000,
 la película polimérica tiene un grosor de película de 10 a 1000 nm,
 el polialquilenglicol ramificado tiene una estructura en la cual el polietilenglicol lineal se une al polialcohol, y el ácido polihidroxicanoico es ácido poliláctico o ácido poliglicólico.
2. La película polimérica según la reivindicación 1, en donde el polialquilenglicol ramificado tiene de 3 a 8 grupos hidroxilo terminales.
3. La película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el polialquilenglicol ramificado tiene un peso molecular promedio de 5000 a 30000.
4. La película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el copolímero de bloques tiene un peso molecular promedio de 40000 a 200000.
5. La película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el copolímero de bloques está representado por la fórmula (I):



(donde m denota un número entero de 0 a 4, cada uno de n, o, p, q, y r denota independientemente un número entero de 36 a 126, cada uno de v, w, x, y, y z denota independientemente un número entero de 91 a 376) o fórmula (II):



- (donde s denota un número entero de 81 a 126, y t denota un número entero de 220 a 377).
6. La película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el módulo de Young es de 20 MPa a 700 MPa.
7. La película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ángulo de contacto de retroceso es inferior a 60°.
8. Una película laminada, en donde una película soluble en agua que comprende un polímero soluble en agua se lamina en al menos un lado de la película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un material anti-adherente, que comprende la película polimérica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la película laminada según la reivindicación 8.

Fig. 1

