

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 934 693**

51 Int. Cl.:

C08G 63/664 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
C08L 67/02 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)
A61K 31/77 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2015 PCT/FR2015/052139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2015 E 15763046 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2022 EP 3177665**

54 Título: **Composición de copolímeros dibloque y tribloque y uso de los mismos en la prevención de adherencias tisulares**

30 Prioridad:

04.08.2014 FR 1457562

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2023

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (25.0%)
163, rue Auguste Broussonnet
34000 Montpellier, FR;
ECOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE
MONTPELLIER (25.0%);
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%) y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
NÎMES (25.0%)**

72 Inventor/es:

**COUDANE, JEAN;
LEPRINCE, SALOMÉ;
GARRIC, XAVIER;
PANIAGUA, CÉDRIC;
HUBERLANT, STÉPHANIE y
LETOUZEY, VINCENT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 934 693 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

Composición de copolímeros dibloque y tribloque y uso de los mismos en la prevención de adherencias tisulares

5 La invención se refiere a una nueva composición de copolímeros dibloque y/o tribloque a base de bloques de poliéster y polioxietileno, y a su uso para la fabricación de un material antiadherente especialmente indicado para la prevención de adherencias tisulares y más particularmente adherencias o sinequias intrauterinas.

Contexto tecnológico

10 Las sinequias o adherencias intrauterinas, también conocidas, en su grado más severo, con el nombre de síndrome de Asherman, consisten en una adherencia parcial o total de las paredes del cuello uterino y/o del cuerpo uterino. A menudo van acompañadas de dolor abdominal crónico y dismenorrea, y pueden provocar infertilidad mecánica por falta de implantación. Ahora se acepta que las sinequias intrauterinas se deben la mayoría de las veces a un procedimiento quirúrgico realizado en la cavidad uterina, como una cesárea, resección endometrial, legrado después del parto o aborto espontáneo, etc.

15 Una vez diagnosticadas, las sinequias intrauterinas generalmente se tratan mediante histeroscopia quirúrgica, utilizando microtijeras que se introducen en la cavidad uterina para cortar los puentes fibrosos de las sinequias. Sin embargo, la tasa de reformación de sinequias sigue siendo relativamente alta, pudiendo llegar incluso a más del 40 % en caso de sinequias graves.

Actualmente, la prevención de las sinequias no está o está poco desarrollada. De hecho, una solución consistiría en establecer una barrera física en la cavidad uterina de pacientes en riesgo, para evitar adherencias de tejidos. Sin embargo, los productos desarrollados hasta ahora no son satisfactorios.

20 Así, se han desarrollado geles a base de ácido hialurónico y/o polietilenglicol (Hyalobarrier® de Nordic Pharma, SprayShield® de Covidien), para ser depositados en la pared uterina al final de una intervención quirúrgica. Sin embargo, debido en particular a su forma galénica en gel, estos productos se eliminan muy rápidamente y tienen un tiempo de residencia en el útero de menos de 24 horas en promedio. Sin embargo, sabemos que las sinequias se desarrollan dentro de 1 a 8 días después de la aparición de un trauma uterino. Por lo tanto, la eliminación demasiado rápida de estos geles les impide actuar satisfactoriamente para evitar la formación de puentes fibrosos sinequiales.

25 También se ha desarrollado una película compuesta por ácido hialurónico sintético, combinado con un soporte de carboximetilcelulosa/glicerol (Seprafilm® de Genzyme). Aunque este tipo de película se usa comúnmente para prevenir adherencias posoperatorias en cirugía abdominal, no es satisfactorio para las sinequias intrauterinas. En efecto, la morfología y las propiedades mecánicas de la película hacen imposible o difícil su introducción en la cavidad uterina desde el cuello uterino.

Por el documento US 7,202,281, también se conoce una composición que comprende copolímeros a base de ácido poliláctico (PLA) y polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de 6.000, utilizados para formar una película antiadherente destinada a prevenir las sinequias, en particular a nivel abdominal. Sin embargo, dicha película no es satisfactoria en el contexto de la prevención de las sinequias intrauterinas.

35 Por lo tanto, existe una necesidad real de un producto que pueda colocarse fácilmente en la cavidad uterina y cuyas propiedades fisicoquímicas permitan prevenir la formación de sinequias, en particular en pacientes que han sido sometidas a cirugía en la cavidad uterina.

Compendio de la invención

40 En este contexto, los inventores han descubierto que el uso de copolímeros a base de bloques de poliéster, como el ácido poliláctico (PLA), y bloques de polietilenglicol (PEG) de alto peso molecular permite producir un material que combina propiedades antiadherentes de superficie, hinchamiento y reabsorción particularmente adecuadas para su uso en la cavidad uterina para prevenir la formación de sinequias en la misma. Por lo tanto, los inventores han desarrollado un dispositivo médico a partir de dicho material, que en forma "seca" tiene unas dimensiones que permiten una fácil colocación desde el cuello uterino, y que, una vez en la cavidad uterina, se humedece y se despliega para adaptarse a los contornos de la cavidad uterina. En efecto, el material según la invención presenta un grado de hinchamiento en medio acuoso que le permite aumentar hasta unas diez veces su volumen con respecto a la forma "seca". Además, el tiempo de desintegración de este material está generalmente entre 5 y 20 días, lo que no solo asegura un tiempo de residencia suficiente del dispositivo médico en la cavidad uterina para evitar la formación de puentes fibrosos sinequiales, sino también para asegurar su eliminación de forma natural, especialmente durante el siguiente ciclo menstrual.

50 Por lo tanto, la invención tiene por objeto una composición a base de copolímeros que comprende al menos un copolímero de bloques A y B, en la que:

- el bloque A es un poliéster,

- el bloque B es un polioxietileno (PEG),
- la masa molecular en peso de los bloques B es superior o igual a 50 kDa, y
- la relación molar unidad de óxido de etileno/unidad de éster es de 0,5 a 5.

5 Ventajosamente, el peso molecular de los bloques B en el copolímero está entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 300 kDa. En una forma de realización particular, la masa molecular del PEG está entre aproximadamente 75 kDa y aproximadamente 150 kDa, preferiblemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 125 kDa, más preferiblemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 115 kDa, de forma todavía más preferible entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 110 kDa.

10 Preferiblemente, la composición según la invención está constituida únicamente por los copolímeros de bloques A y B. En una forma de realización particular, la composición comprende copolímeros tribloque ABA. En otra forma de realización, la composición está constituida únicamente por copolímeros tribloque ABA.

15 La invención tiene igualmente por objeto un material antiadherente obtenido mediante la conformación de una composición de este tipo a base de copolímeros. El material según la invención es muy particularmente adecuado para uso médico, en particular para la prevención de adherencias tisulares, y más concretamente para la prevención de sinequias intrauterinas. El material puede tener, en particular, la forma de una película o de un tubo.

La invención también tiene por objeto un dispositivo médico destinado a la prevención de las sinequias intrauterinas, que comprende dicho material antiadherente. Ventajosamente, el dispositivo médico comprende además medios para insertar dicho material, aptos para introducir y liberar dicho material en la cavidad uterina de una paciente.

20 Del mismo modo, la invención tiene por objeto la utilización de dicha composición, de dicho material y/o dicho dispositivo médico para la prevención de adherencias tisulares, y en particular de sinequias intrauterinas en pacientes de riesgo. Por ejemplo, el material según la invención se puede utilizar sistemáticamente en pacientes que acaban de sufrir una cesárea, una interrupción voluntaria del embarazo o cualquier procedimiento quirúrgico intrauterino susceptible de provocar sinequias, como una resección bilateral de miomas, especialmente por miomectomía.

25 La invención también tiene por objeto un método para prevenir sinequias intrauterinas en una paciente de riesgo, según el cual se introduce en la cavidad uterina de dicha paciente un material antiadherente elaborado a partir de una composición a base de copolímeros que comprende al menos un copolímero de bloques A y B, en el que

- el bloque A es un poliéster,
- el bloque B es un polioxietileno (PEG),
- la masa molecular de los bloques B es superior o igual a 50 kDa, y
- la relación molar unidad de óxido de etileno/unidad de éster es de 0,5 a 5.

Breve descripción de las Figuras

35 La **Figura 1** muestra los resultados obtenidos durante una prueba de adherencia celular realizada sobre un material según la invención que comprende copolímeros tribloque PLA - PEG 95 kda - PLA, con una relación molar óxido de etileno/ácido láctico (EO/LA) de 3 (en adelante copolímero P4), y sobre dos controles (TCPS y PLA₅₀). Los valores de fluorescencia (UA 615 nm) reflejan la cantidad de células que se han adherido a la película en t = 45 minutos y t = 3 horas. Las células utilizadas son líneas de fibroblastos múridos (L929) comúnmente utilizadas para la evaluación *in vitro* de dispositivos médicos (Figura 1a). La Figura 1b presenta los resultados comparativos obtenidos durante una prueba de adherencia celular realizada sobre dos materiales según la invención, a saber, el copolímero P4 y el copolímero tribloque PLA - PEG 95 kda - PLA con una relación molar EO/LA de 1 (en adelante copolímero P3), así como sobre un material antiadherente comercial Sefrafilm y dos controles (TCPS y PLA₅₀). Los valores de fluorescencia (UA 615 nm) reflejan la cantidad de células que se han adherido a la película en t = 45 minutos, t = 1,5 horas y t = 3 horas. Las células utilizadas son células endometriales humanas (Figura 1b).

45 La **Figura 2** muestra los resultados obtenidos durante una prueba de proliferación celular realizada sobre un material según la invención elaborado a partir del copolímero P4, así como sobre un segundo material según la invención que comprende copolímeros tribloque PLA - PEG 95 kda - PLA, con una relación molar EO/LA de 1 (en adelante copolímero P3), y sobre dos controles (TCPS y PLA₅₀). Los valores de fluorescencia reflejan la cantidad de células que han proliferado en las películas a los 1, 2 y 3 días. Las células utilizadas son líneas de fibroblastos múridos (L929) comúnmente utilizadas para la evaluación *in vitro* de dispositivos médicos.

50 La **Figura 3** muestra los resultados obtenidos durante una prueba de citotoxicidad realizada sobre un material a base de copolímeros P4, un material a base de copolímeros P3, y tres controles (TCPS, control positivo y PLA₅₀) en contacto directo con células endometriales humanas. Los valores de absorbancia a las 24 horas reflejan la tasa de lisis celular: Test de citotoxicidad. Copolímero P4 y copolímero P3 frente a Control positivo $P < 0,05$ (prueba t de Student).

La **Figura 4** (Figuras 4a, 4b y 4c) muestra las propiedades de hinchamiento de un material según la invención a base de copolímeros P4, copolímeros P3 o PLA50 conformado por prensado en caliente. La Figura 4a muestra el porcentaje de absorción de agua de dichos materiales a lo largo del tiempo, la Figura 4b muestra el porcentaje de aumento correspondiente en superficie y la Figura 4c muestra el porcentaje de aumento correspondiente en volumen.

5 La **Figura 5** muestra la capacidad de despliegue de una tira de película realizada a partir de una composición según la invención a base de copolímeros P4, enrollada antes de la inmersión en agua (Figuras 5a y 5b) y con diferentes tiempos de inmersión, desde $t = 2$ minutos hasta $t = 24$ horas (Figuras 5c-5h). Las fotos muestran un aumento de la longitud y el espesor de la película; 5a. Diámetro total de la tira enrollada ($4.724 \mu\text{m}$); 5b. Espesor de la membrana ($463 \mu\text{m}$); 5c. Longitud en $t = 0$ ($4.784 \mu\text{m}$); 5d. Longitud en $t = 2$ min ($5.625 \mu\text{m}$); 5e. Longitud en $t = 7$ min ($7.818 \mu\text{m}$); 5f. Longitud en $t = 15$ min ($9.655 \mu\text{m}$); 5g. Longitud en $t = 45$ min ($10.409 \mu\text{m}$); 5h. Longitud en $t = 24$ horas ($10.634 \mu\text{m}$).

La **Figura 6** es una foto de un aplicador de DIU en el que se ha insertado una película según la invención (película P4), producida a partir de una composición de copolímeros P4, durante su inserción en un modelo que imita una cavidad uterina llena de agua.

15 La **Figura 7** muestra el despliegue progresivo de la película P4 liberada en el modelo de cavidad de la Figura 6, en $t = 0$ minutos (Figura 7a), $t = 1$ minuto (Figura 7b), $t = 3$ minutos (Figura 7c), $t = 5$ minutos (Figura 7d) y $t = 8$ minutos (Figura 7e).

20 La **Figura 8** muestra las propiedades reológicas de una película de copolímeros P4 y una película de copolímeros P3 cuando se sumergen en PBS a 37°C bajo agitación mecánica. La Figura 8a muestra el módulo elástico G' y el módulo viscoso G'' de las películas de los copolímeros P3 y P4 después de 5 minutos de inmersión, cuando se les aplica una gama de deformación a una frecuencia fija (1 Hz). La Figura 8b muestra la variación de módulo elástico (G') y módulo viscoso (G'') en función de la frecuencia (al 0,05 % de deformación) para los copolímeros P4 y P3 después de 2 días y 21 días de inmersión. La Figura 8c muestra el módulo elástico (G') en diferentes tiempos de incubación para los copolímeros P4 y P3. La Figura 8d muestra la tensión de los copolímeros P4 después de 30 días de incubación y la tensión de los copolímeros P3 después de 40 días de incubación en función de la tasa de cizalladura.

25 La **Figura 9** muestra el porcentaje de pérdida de peso de dos películas realizadas a partir de materiales según la invención a base de copolímeros P4, a base de copolímeros P3, y de una película de PLA50, cuando se incuban en medio acuoso. La figura muestra la progresiva pérdida de masa de los materiales a lo largo del tiempo, con una disolución completa de las películas de los copolímeros P3 y P4 después de 90 días de incubación.

30 La **Figura 10** muestra la degradación en medio acuoso de una película realizada a partir de un material según la invención a base de copolímeros P4 en diferentes tiempos $t = 24$ horas (Figura 10a), $t = 5$ días (Figura 10b), $t = 12$ días (Figura 10c), $t = 22$ días (Figura 10d) y $t = 40$ días (Figura 10e), así como la degradación de un material a base de copolímeros P3 en $t = 24$ horas (Figura 10a'), $t = 30$ días (Figura 10b ') y $t = 60$ días (Figura 10c'). Las fotos de las películas muestran una desintegración progresiva de la película, hasta su casi total desintegración.

35 La **Figura 11** muestra la degradación en medio acuoso de una película realizada a partir de un material según la invención a base de copolímeros P4 seguida de Cromatografía de Exclusión Estérica.

40 La **Figura 12** muestra la degradación *in vivo* de una película realizada a partir de un material según la invención a base de copolímeros P4 en diferentes tiempos $t = 0$ (Figura 12a) y $t = 2$ días (Figura 12b), así como la degradación *in vivo* de una película realizada a partir de un material según la invención a base de copolímeros P3 en diferentes tiempos $t = 0$ (Figura 12a'), $t = 12$ horas (Figura 12b'), $t = 2$ días (Figura 12c'), $t = 5$ días (Figura 12d') y $t = 12$ días (Figura 12e').

45 La **Figura 13** muestra el estado de la cavidad abdominal de una rata 12 días después de un defecto peritoneal y una abrasión de la serosa cecal que tienen como objetivo formar una adhesión entre el peritoneo y el ciego. La Figura 13a muestra la adhesión del ciego y el peritoneo 12 días después de la cirugía sin que se aplicara ningún tratamiento ni agente antiadherente (rata de control). La Figura 13b muestra el estado de la cavidad abdominal sin adherencias 12 días después de la cirugía con la aplicación de una película realizada según la invención a base de copolímeros P4. La Figura 13c muestra el estado de la cavidad abdominal desprovista de adherencias 12 días después de la cirugía con la aplicación de una película realizada según la invención a base de copolímeros P3.

50 La **Figura 14** es una representación esquemática de una película antiadherente según la invención en forma de trapecio, particularmente adecuada para su uso en una cavidad uterina humana, ya que es capaz de adaptarse a los contornos después del hinchamiento y despliegue.

La **Figura 15** es una representación esquemática en sección longitudinal de un ejemplo de realización del dispositivo médico según la invención que comprende medios para insertar el material antiadherente en una cavidad uterina.

Descripción detallada

55 Los inventores han desarrollado una composición que comprende copolímeros de bloques a base de bloques de poliésteres y bloques de polioxietileno (PEG) de alto peso molecular que presentan propiedades mecánicas y químicas

particularmente adecuadas para su uso en el campo médico, y en particular para la prevención de las sinequias intrauterinas. En efecto, las propiedades de hinchamiento y despliegue de la composición, combinadas con sus propiedades antiadherentes y de degradación en unos días, permiten utilizarla temporalmente en la cavidad intrauterina para prevenir de forma fiable adherencias de las paredes uterinas.

5 Composición

La presente invención tiene por objeto una composición a base de copolímeros que comprende al menos un copolímero de bloques A y B, donde A es un poliéster y B es polioxitileno (PEG), y en la que el peso molecular de los bloques B en el copolímero es superior o igual a 50 kDa y la relación molar unidad de óxido de etileno/unidad de éster está comprendida entre 0,5 y 5.

10 En el contexto de la invención, la expresión "comprendido entre x e y" significa que se incluyen los valores x e y.

Según la invención, el término "poliéster" designa cualquier polímero en el que las unidades repetitivas de la cadena principal contienen la función éster y que puede ser utilizado en el campo médico. En particular, poliésteres significa poliésteres alifáticos tales como poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico), policaprolactona (PCL), polibutirilactona (PBL), polihidroxialcanoatos (PHA) y sus copolímeros.

15 En una forma de realización preferida, el poliéster (bloque A) se elige entre poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico), policaprolactona (PCL) y sus copolímeros.

Preferiblemente, el poliéster presente en la composición está en forma no reticulada.

20 El poli(ácido láctico) puede ser poli(ácido L-láctico), poli(ácido D-láctico) o poli(ácido D,L láctico). Ventajosamente se utiliza poli(ácido D,L láctico) (PDLLA). En este caso, el polímero comprende preferiblemente al menos un 50 % de ácido L-láctico y en particular al menos un 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %. En efecto, modificando el porcentaje de ácido L-láctico en comparación con el ácido D-láctico es posible jugar con la velocidad de degradación del copolímero de bloques A y B. Un aumento en el nivel de ácido L-láctico permite ralentizar la velocidad de degradación del copolímero. En determinadas formas de realización de la invención, la composición comprende PLLA al 100 % como bloques A.

25 Según la invención, el PEG utilizado presenta un alto peso molecular, de manera que el peso molecular total del PEG en el copolímero sea superior o igual a 50 kDa. En efecto, los inventores han descubierto que un copolímero en el que el PEG tiene un peso molecular superior o igual a 50 kDa, preferiblemente superior a 75 kDa, y preferentemente superior o igual a aproximadamente 100 kDa, permite conferir a la composición propiedades filmógenas particularmente interesantes en el contexto del uso médico en forma de una película o membrana antiadherente. Por "propiedades filmógenas", se entiende que la composición es capaz de formar una película homogénea y continua. Más particularmente, estas propiedades filmógenas hacen que la composición sea especialmente estable y homogénea en el tiempo y conducen a la formación de una película que presenta una buena resistencia en medio acuoso.

30 En el contexto de la invención, las expresiones "masa molecular" y "peso molecular" se usan indistintamente para designar, a menos que se indique lo contrario, el peso molecular medio ponderado (Mw). Según la invención, el Mw se determina por cromatografía de exclusión estérica realizada en dimetilformamida como disolvente de análisis, utilizando una gama patrón de poli(etilenglicol).

35 Ventajosamente, la masa molecular total del PEG en el copolímero está comprendida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 300 kDa. Por ejemplo, los bloques de PEG tienen una masa molecular de aproximadamente 50 kDa, 75 kDa, 100 kDa, 125 kDa, 150 kDa, 200 kDa, 225 kDa, 250 kDa, 275 kDa o 300 kDa. En una forma de realización particular, los bloques de PEG utilizados tienen un peso molecular comprendido entre aproximadamente 75 kDa y aproximadamente 150 kDa, preferiblemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 125 kDa, más preferiblemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 115 kDa, de forma aún más preferible entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 110 kDa. De modo particular, los bloques de PEG utilizados tienen una masa molecular comprendida entre 95 y 105 kDa.

40 Según la invención, los bloques de PEG utilizados tienen ventajosamente una viscosidad inherente comprendida entre 0,04 mg/ml y 0,6 mg/ml, preferiblemente entre 0,08 mg/ml y 0,5 mg/ml, y aún más preferiblemente entre 0,1 mg/ml y 0,3 mg/ml cuando se mide con un viscosímetro capilar del tipo Ubbelohde en una concentración de 1 g/l, a 25 °C en cloroformo.

45 Ventajosamente, la composición a base de copolímeros según la invención comprende copolímeros dibloque AB o tribloque ABA o BAB, o mezclas de los mismos, en particular [ABA y BAB], [AB y ABA], [AB y BAB], [ABA y BAB y AB]. Preferiblemente, la composición comprende únicamente copolímeros de bloques A y B. En una forma de realización particular, la composición según la invención comprende únicamente copolímeros tribloque ABA o BAB, y de forma preferible únicamente copolímeros tribloque ABA. Según la invención, en una composición de copolímeros AB y/o ABA, cada bloque de PEG tiene una masa molecular superior o igual a 50 kDa y ventajosamente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 300 kDa, preferiblemente entre aproximadamente 75 kDa y aproximadamente 150 kDa, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 125 kDa, más

preferentemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 115 kDa, de forma más preferible entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 110 kDa, o incluso entre 95 y 105 kDa, mientras que en una composición que comprende copolímeros BAB, la suma de las masas moleculares de los bloques de PEG en dicho copolímero es superior o igual a 50 kDa y ventajosamente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 300 kDa, preferiblemente entre aproximadamente 75 kDa y aproximadamente 150 kDa, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 125 kDa, más preferentemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 115 kDa, de forma aún más preferible entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 110 kDa, o incluso entre 95 y 105 kDa.

En el contexto de la invención, la relación molar representa la relación molar en cada una de las unidades repetitivas (o unidades) de los bloques A y B. Siendo el bloque B PEG, las unidades repetitivas son óxidos de etileno ("unidad de óxido de etileno" o EO), mientras que las unidades repetitivas del bloque A ("unidad de éster") son ácidos carboxílicos tales como unidades de ácidos lácticos. Según la invención, la relación molar EO/unidad de éster en los copolímeros de la composición está comprendida entre 0,5 y 5, y preferiblemente entre aproximadamente 1 y 3. La relación molar se mide a partir del espectro de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) del protón en el cloroformo deuterado del copolímero, en el que es posible identificar los desplazamientos químicos de los picos característicos de los copolímeros PLA-PEG-PLA : CH (PLA): 5,1 ppm; CH₂(PEG): 3,5 ppm; CH₃(PLA): 1,5 ppm). Las composiciones cuyos copolímeros tienen una relación molar EO/unidad de éster, y en particular unidad de óxido de etileno/unidad de ácido láctico (EO/AL), comprendida aproximadamente entre 1 y 3, presentan propiedades de hinchamiento y despliegue tales que el volumen aumenta hasta diez veces en medio acuoso, lo que hace que estas composiciones sean particularmente adecuadas para uso médico para la prevención de las sinequias intrauterinas. Se constata que las composiciones que tienen una relación molar EO/AL de aproximadamente 3 se degradan en un período más corto, de aproximadamente 3 a 5 días, en un medio acuoso tal como solución salina tamponada con fosfato PBS, que las composiciones que comprenden una relación molar EO/AL de aproximadamente 1, que se degradan en un plazo de aproximadamente 5 a 20 días.

En el contexto de la invención, el término "aproximadamente" significa el valor considerado más o menos el 10 %.

Según la invención, un "medio acuoso" se refiere a un medio que presenta una osmolaridad similar a la osmolaridad de los fluidos biológicos. Como medio acuoso comúnmente se usa solución salina tamponada con fosfato (PBS), considerada representativa de los fluidos biológicos.

En una forma de realización particular, la composición consiste en copolímeros tribloque ABA, donde el bloque A es PDLLA y el bloque B es PEG con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa, en donde la relación molar EO/AL es igual a aproximadamente 1.

En otra forma de realización particular, la composición consiste en copolímeros tribloque ABA, donde el bloque A es PDLLA y el bloque B es PEG con un peso molecular de 100 kDa, en los que la relación molar EO/AL es igual a aproximadamente 3.

La composición según la invención puede obtenerse mediante cualquier método de síntesis de copolímeros de bloques conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, se puede obtener un copolímero de tipo ABA por polimerización en cadena a partir de los extremos del bloque B. Por lo general se lleva a cabo una polimerización por apertura de anillo de lactida iniciada por los hidroxilos terminales del bloque PEG en presencia de un catalizador como el octanoato de estaño. Esta polimerización puede realizarse en ausencia o en presencia de disolventes. Un copolímero de tipo BAB puede prepararse, por ejemplo, acoplado metoxi-PEG en una cadena PLA, cuyos dos extremos de cadena son funciones de ácido carboxílico. Dicho PLA "difuncionalizado" se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de una cadena de PLA con anhídrido succínico o adípico.

En una forma de realización particular, la composición según la invención comprende copolímeros de bloques A y B, donde los bloques B (PEG de alto peso molecular) se obtienen a partir de varios PEG de menor peso molecular. Por ejemplo, la composición comprende PEG de 100 kDa elaborado con bloques de PEG más cortos (por ejemplo, entre 5 y 25 kDa), unidos entre sí por enlaces degradables. Durante la degradación de los copolímeros, los bloques de PEG de 100 kDa se degradan luego en subunidades de 5 a 25 kDa, que pueden pasar la filtración glomerular y así ser eliminadas por la orina. Esta forma de realización es particularmente interesante cuando se desea utilizar la composición según la invención para la prevención de adherencias tisulares distintas de las sinequias intrauterinas.

50 *Material antiadherente*

La invención tiene igualmente por objeto un material antiadherente obtenido mediante la conformación de la composición a base de copolímeros de bloques A y B arriba descrita.

La conformación del material se puede realizar mediante cualquier medio conocido por el experto en la materia, y en particular por extrusión, evaporación por disolvente utilizando por ejemplo diclorometano, prensado en caliente, moldeado o impresión 3D.

En general, el espesor del material obtenido depende de la cantidad de composición utilizada y de la superficie del soporte o del molde utilizado para la conformación.

El material según la invención puede así adoptar la forma de una película, un tubo, una estructura porosa, como una matriz 2D o 3D de gel o hidrogel poroso, etc.

5 Por película se entiende un material en dos dimensiones, resultante de la evaporación sobre una superficie plana del disolvente que ha disuelto el copolímero de la composición según la invención. El espesor de una película de este tipo está comprendido ventajosamente entre algunas micras y varios centenares de micras, y en particular entre 10 μm y 500 μm . En una forma de realización particular, la película tiene un espesor comprendido entre aproximadamente 100 μm y 300 μm . El espesor se entiende "seco" en el sentido de que se mide (por ejemplo por microscopía óptica) en condiciones anhidras, después de conformación y evaporación total del disolvente que ha servido para disolver el copolímero.

10 Las dimensiones de la película se pueden adaptar según las necesidades, en particular cortando una película de mayores dimensiones a las dimensiones deseadas.

Las películas se pueden doblar para formar tubos o manguitos, que se mantienen cerrados según sea necesario con suturas o pegamento. Los tubos también se pueden obtener directamente por conformación alrededor de un cilindro o por extrusión.

15 En el contexto de la invención, un tubo designa un objeto cilíndrico en tres dimensiones, hueco, cuyas paredes están formadas por una película de copolímeros que comprenden al menos un copolímero de bloques A y B según la invención. Preferiblemente, el diámetro de un tubo de este tipo es de varios centenares de micras y, en particular, de 300 μm a 3.000 μm . En una realización particular, el tubo presenta un espesor de pared de aproximadamente 300 μm y un diámetro de aproximadamente 900 μm .

20 En una forma de realización particular, el material se obtiene por conformación de la composición sobre un soporte destinado a formar parte de dicho material. Por ejemplo, la composición se seca sobre un textil tejido o de punto que consiste en otro polímero, formando así el conjunto un material mixto.

25 Ventajosamente, el material comprende únicamente los constituyentes de la composición a base de copolímeros según la invención, y eventualmente trazas de disolvente. Por ejemplo, el material solo comprende copolímeros de PLA y PEG de alto peso molecular (superior o igual a 50 kDa). En un ejemplo particular, el material comprende únicamente copolímeros de PLA y PEG, en los que el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 100 kDa.

30 En algunos casos, el material puede comprender, además de los constituyentes de la composición según la invención, un aditivo o ingrediente adicional, como una molécula antiadherente o una molécula con fines terapéuticos, como un antibiótico. Este aditivo o ingrediente activo puede, por ejemplo, añadirse a la composición a base de copolímeros antes o durante la conformación del material, para dispersarlo en la matriz polimérica del material. De lo contrario, es posible impregnar o recubrir el material con este ingrediente activo después de la conformación. Preferiblemente, el ingrediente activo es capaz de difundirse hacia el exterior del material cuando éste se encuentra en un medio acuoso.

35 El material según la invención presenta propiedades antiadherentes, de resorción y de hinchamiento que son particularmente adecuadas para uso médico para la prevención de adherencias tisulares y en particular sinequias intrauterinas.

40 Por propiedades antiadherentes se entiende que el material según la invención es capaz de prevenir o al menos limitar la proliferación celular y la adhesión celular a su superficie, en comparación con un material que no presenta dichas propiedades. Las propiedades antiadherentes pueden medirse evaluando a lo largo del tiempo, sobre la superficie del material, la tasa de adhesión celular midiendo una fluorescencia que refleja la cantidad de células que se han adherido a la superficie del material. De manera similar, la tasa de proliferación celular también se puede evaluar midiendo la fluorescencia en la superficie del material.

45 La utilización de PEG de alto peso molecular en la composición utilizada para formar el material permite conferir al mismo propiedades antiadherentes particularmente interesantes en el contexto de la prevención de las sinequias, y en particular de las sinequias intrauterinas. Así, un material obtenido mediante la conformación de una composición a base de copolímeros tribloque ABA, donde A es PDLLA y B es PEG 100.000 (es decir, con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa) y cuya relación molar EO/AL es de aproximadamente 1 o de aproximadamente 3, presenta una tasa de adhesión celular 2 veces menor que la tasa obtenida con películas adhesivas del estado actual de la técnica.

50 Ventajosamente, el material según la invención tiene, en un medio acuoso que presenta una presión osmótica idéntica a la de los fluidos biológicos, una tasa de hinchamiento comprendida entre aproximadamente 1 y 20, y preferiblemente comprendida entre aproximadamente 3 y 15. Preferentemente, el material según la invención presenta una tasa de hinchamiento al menos igual a 4. La tasa de hinchamiento se mide de la siguiente manera: se pesa una tira de material seco antes de sumergirla durante 24 horas a 37 °C en un medio salino (PBS 1X) bajo agitación. Después de 24 horas, se retira el exceso de PBS con papel absorbente y se vuelve a pesar la tira. La tasa de hinchamiento corresponde a la relación masa de la tira de material húmedo/masa de la tira de material seco. La tasa de hinchamiento del material es proporcional a su porcentaje de absorción de agua, que corresponde a la relación [(masa de la tira de material húmedo - masa de la tira de material seco)/masa de la tira de material seco] x 100.

El hinchamiento del material va acompañado de un aumento de la superficie y del volumen (superficie o volumen "hidratados"), lo que resulta especialmente ventajoso durante el uso médico para la prevención de las sinequias intrauterinas, ya que favorece el despliegue del material en la cavidad uterina, en particular para adaptarse a los contornos.

- 5 El aumento de superficie es muy rápido y puede alcanzar en particular del 200 al 300 % en el espacio de unos minutos a unas horas en un medio acuoso. Se observa ventajosamente una meseta del orden del 300 al 400 % después de 4 a 5 horas en medio acuoso. El aumento de superficie va acompañado de un aumento de volumen del material, que se mide visualmente, en las mismas condiciones que cuando se mide la tasa de hinchamiento, modificando únicamente los tiempos de residencia en la solución salina. El aumento de superficie corresponde a la relación [(superficie de la tira "hidratada" después de un tiempo t de inmersión - superficie de la tira "seca")/superficie de la tira "seca"] x 100.

- 10 Una característica adicional particularmente ventajosa del material según la invención consiste en que no se degrada rápidamente en medio acuoso, permitiendo un tiempo de residencia en la cavidad uterina entre 1 y 40 días, preferiblemente entre 2 y 20 días, y más preferiblemente entre 3 y 15 días, conservando su integridad durante un tiempo de al menos entre 1 y 15 días. La degradación del material se debe a la hidrólisis progresiva de los enlaces éster de los bloques de poliéster seguida de una disolución de los bloques que contienen PEG. La pérdida de las propiedades mecánicas del material está directamente relacionada con su degradación. La degradación puede evaluarse midiendo la disminución del peso molecular de una tira de material a lo largo del tiempo, tras inmersión a 37 °C en medio salino (PBS 1X) bajo agitación, por ejemplo por Cromatografía de Exclusión Estérica. También es posible evaluar la disminución de la viscosidad dinámica del material. Generalmente se observa una pérdida de viscosidad del orden del 30 al 50 % después de 7 días de inmersión a 37 °C en medio salino (PBS 1X) bajo agitación, y hasta del 70 % después de 15 días.

- 15 También se observa una modificación de las propiedades mecánicas del material según la invención *in vivo*. Más concretamente, éste pasa de un estado de película a un estado de gel en unos días. En particular, en un copolímero tribloque ABA en el que A es PLA y B es PEG con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa, el paso del estado de película al estado de gel se produce al cabo de 2 días cuando la relación EO/LA es 3, y al cabo de 12 días cuando la relación EO/LA es 1. Estas modificaciones de las propiedades mecánicas están directamente relacionadas con la degradación hidrolítica.

- 20 Así, la composición según la invención presenta un equilibrio entre la tasa de hinchamiento de los polímeros y su velocidad de degradación, que permite garantizar al material obtenido a partir de dicha composición un tiempo de residencia en la cavidad uterina durante un período suficiente, ventajosamente comprendido entre 3 y 15 días aproximadamente, durante el cual se conservan al menos parcialmente las propiedades mecánicas y la integridad física de dicho material. En particular, las propiedades antiadherentes y el volumen "hidratado" del material duran un tiempo suficiente para prevenir la formación de sinequias cuando dicho material se coloca en la cavidad uterina de una paciente después de un traumatismo de la pared uterina. La disolución de los bloques de PEG y la hidrólisis de los bloques de poliéster en la cavidad uterina es progresiva y generalmente suficiente después de 10 a 15 días para permitir la eliminación del material, en particular durante las menstruaciones que generalmente siguen a la colocación de dicho material en la cavidad uterina.

Dispositivo médico y uso

- 25 La invención tiene igualmente por objeto un dispositivo médico destinado a la prevención de las sinequias intrauterinas, que comprende el material antiadherente según la invención.

En una forma de realización particular, el dispositivo médico comprende una película o un tubo obtenido mediante la conformación de una composición formada por copolímeros tribloque ABA, donde A es PDLLA y B es PEG con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa, siendo la relación EO/AL de aproximadamente 1.

- 30 En otra forma de realización, el dispositivo médico comprende una película o un tubo obtenido mediante la conformación de una composición formada por copolímeros tribloque ABA, donde A es PDLLA y B es PEG con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa, siendo la relación EO/AL de aproximadamente 3.

Ventajosamente, el dispositivo médico comprende una película de material según la invención que tiene forma de triángulo o trapecio para adaptarse mejor, una vez hidratada y desplegada por hinchamiento, a los contornos internos de la cavidad uterina en la que está destinado a ser alojado.

- 35 La película puede tener, por ejemplo, un espesor en seco de aproximadamente 300 a 500 micras.

- En una forma de realización particular, como se representa en la Figura 14, la película 1 tiene forma de trapecio con una altura h comprendida entre 1 y 2 cm aproximadamente, una anchura mayor L comprendida entre 1 y 1,5 cm aproximadamente, y una anchura menor l comprendida entre aproximadamente 0,25 y 0,75 cm. Por ejemplo, el trapecio tiene una altura de aproximadamente 1,5 cm, una anchura mayor L de aproximadamente 1,25 cm y una anchura menor l de aproximadamente 0,5 cm. Estas dimensiones son fácilmente adaptables por el experto en la materia, en particular dentro de las horquillas arriba indicadas, en función del tipo de paciente que ha de ser tratada, en función de si es primípara o múltipara, de su edad, de los motivos que hacen temer que se produzcan sinequias, etc.

Ventajosamente, el dispositivo según la invención comprende medios para insertar y posicionar el material en la cavidad uterina.

- 5 Por ejemplo, como se muestra en la Figura 15, el dispositivo 10 según la invención comprende un dispositivo de inserción 11 cilíndrico hueco, en cuyo orificio 12 se aloja una película 2 que tiene forma de trapecio invertido. Ventajosamente, para reducir al máximo las dimensiones del dispositivo de inserción 11, la película se aloja en el orificio 12 de forma compacta. Por ejemplo, la película se pliega en acordeón y se mantiene apretada por las paredes internas del orificio 12. El acordeón solo se despliega una vez liberado en la cavidad uterina. Este despliegue también se ve favorecido por el aumento casi concomitante del volumen de la película, cuyos polímeros se hinchan con agua en contacto con el fluido intrauterino.
- 10 El dispositivo médico 10 comprende ventajosamente un empujador 13 montado de forma deslizante en traslación en un extremo distal 14 del dispositivo de inserción, siendo el extremo proximal 15 opuesto el extremo por el que se ha introducido el dispositivo de inserción 11 en la cavidad uterina. El empujador 13 está compuesto por una varilla 16 que, cuando es empujada dentro del orificio 12 del dispositivo de inserción 11, hacia el extremo proximal 15, impulsa la película 2 en traslación hacia el exterior del dispositivo de inserción 11.
- 15 Ventajosamente, el empujador 13 comprende medios de tope 17 en el extremo proximal de la varilla 16, estando destinados dichos medios de tope 17 a apoyarse contra la pared del orificio 11 que bordea el extremo proximal 15 del dispositivo de inserción, para informar a la persona que manipula el dispositivo 10 de que la película 2 ha sido completamente expulsada del dispositivo de inserción y que está en posición en la cavidad uterina. A continuación, basta con retirar el conjunto de medios de inserción/dispositivo de inserción tirando simplemente hacia el exterior, quedando la película 2 en posición en la cavidad uterina.

Un sistema de este tipo permite introducir y colocar de manera fiable el material antiadherente según la invención. Además, esta forma compactada permite reducir aún más las dimensiones del material antes del hinchamiento, lo que facilita su introducción a través del cuello uterino de la paciente.

- 25 El dispositivo médico según la invención se puede utilizar ventajosamente de forma sistemática en pacientes que acaban de sufrir una cesárea, o cualquier otra intervención quirúrgica a nivel de la cavidad abdominal-pélvica. La forma compactada del material antiadherente y el uso de un pequeño aplicador facilitan su colocación en la frecuentemente sensible cavidad uterina de estas pacientes. Además, su eliminación natural durante el ciclo menstrual permite evitar intervenciones adicionales a las pacientes por parte del personal médico para retirar dicho dispositivo.

- 30 La invención se ilustrará ahora con ayuda de los siguientes ejemplos. Estos se presentan a modo de indicación y no limitan la invención en modo alguno.

Ejemplos

1- Síntesis de los polímeros tribloque ABA

Material

- 35 Poli (óxido de etileno) comercial (PEG): proveedor Sigma Aldrich, N° CAS 25322-68-3. El PEG comercial se analizó en el laboratorio mediante Cromatografía de exclusión estérica (SEC) para determinar su peso molecular medio ponderado (Mw). El análisis se llevó a cabo en un disolvente de análisis (dimetilformamida), y el Mw se determinó utilizando una gama patrón de Poli (etilenglicol).

El peso molecular medio ponderado Mw es de 95.000 Da y su viscosidad inherente es de 0,16 ml/mg.

- 40 La Lactida utilizada en la composición puede ser D,L-Lactida, D-Lactida, D-Lactida o la combinación de D-Lactida y D-Lactida. Las proporciones de Lactida introducidas durante la síntesis dependen del porcentaje de L o D-Lactida que se desee en la composición del polímero final.

Método

El tribloque ABA se sintetiza de la siguiente manera:

- 45 El PEG (Mw 95.000) y la lactida se secan al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas. El PEG y lactida (la cantidad de lactida depende de la longitud deseada del bloque A) se introducen en un matraz de polimerización en presencia de octanoato de estaño. A continuación se llevan a cabo 10 ciclos sucesivos de vacío (10^{-3} bar) y de argón. A continuación, la mezcla se calienta a 140 °C y se realizan de nuevo 10 ciclos sucesivos de vacío y argón. La mezcla se devuelve a temperatura ambiente y luego se coloca en un baño de hielo. Una vez cristalizada, la mezcla de reacción se somete a vacío dinámico durante 30 min, luego se sella bajo vacío dinámico. A continuación, la mezcla se dispone en una estufa con rotación mecánica a 140 °C durante 3 días. La mezcla se disuelve en diclorometano y se precipita en una mezcla de éter/etanol. El precipitado se recoge y luego se seca al vacío durante 24 horas.
- 50

Caracterización

Uno de los tribloques ABA presentados en este informe se obtiene a partir de PEG (Mw 95.000 Da) y D,L-Lactida. La composición final del copolímero, denominado copolímero P4, se determinó por Resonancia Magnética Nuclear del protón RMN ¹H y a partir de ella se deduce una relación molar EO/LA de 3.

5 El análisis de RMN bidimensional (DOSY) indica que la síntesis de hecho ha dado como resultado un tribloque ABA.

El copolímero también se analizó por Cromatografía de Exclusión Estérica (CES) para determinar su peso molecular medio ponderado Mw y su dispersidad Ip.

Con un disolvente de análisis tal como la Dimetilformamida y utilizando una gama patrón de Poli (etilenglicol), se obtienen un Mw de 123.000 Da y una dispersidad cercana a 5.

10 Además, el Análisis Termogravimétrico (ATG) permitió determinar la temperatura de degradación del copolímero P4, que es de 256 °C.

2- Conformación del material antiadherente

La formación de una película antiadherente a partir de la composición de copolímeros tribloque se lleva a cabo de la siguiente manera:

15 A. Por evaporación de disolvente: el copolímero se disuelve en diclorometano (50 mg/ml). La solución se deposita sobre un soporte y el diclorometano se evapora lentamente para formar una película. El espesor de la película depende del volumen de solución de copolímeros disueltos utilizado y de la superficie del soporte.

20 B. Por prensado en caliente: el copolímero se calienta a 100 °C durante 10 min y luego se coloca entre dos placas de calentamiento. A continuación se aplica una presión (20,41 atm (3.000 psi)) entre las dos placas. El espesor de la película depende de la cantidad de copolímero utilizada y de la superficie del soporte.

C. Por impresión tridimensional con tecnología FMD (Depósito de Material en Fusión): el copolímero se extruye previamente (T° = 120 °C) para formar un filamento homogéneo. A continuación, el filamento de copolímero se usa para imprimir el objeto modelado en tres dimensiones.

25 En general, los términos película P3, película P4 y película PLA50 denotan películas producidas a partir de composiciones de copolímeros P3, P4 y PLA50, respectivamente.

3- Evaluación de las propiedades antiadherentes y la biocompatibilidad del material antiadherente

El objetivo de este estudio consiste en demostrar el efecto antiadherente y la ausencia de citotoxicidad.

Para todas las pruebas realizadas en cultivo celular, los copolímeros tienen la siguiente composición:

30 • Tribloque ABA obtenido a partir de PEG (Mw 95.000) y D,L-Lactida. La relación molar final EO/LA es de 3 (determinada por Resonancia Magnética Nuclear del protón RMN ¹H). El polímero se designa como copolímero "P4".

Conformación de una película de copolímeros P4 (en adelante película P4): por evaporación de disolvente. Espesor de 300 µm (medida obtenida con microscopio óptico).

35 • Tribloque ABA obtenido a partir de PEG (Mw 95.000) y D,L-Lactida. La relación molar final EO/LA es de 1 (determinada por Resonancia Magnética Nuclear del protón RMN ¹H). El polímero se designa como copolímero "P3".

Conformación de una película de copolímeros P3 (en adelante película P3): por evaporación de disolvente. Espesor de 300 µm (medida obtenida con microscopio óptico).

Los controles utilizados se eligen entre los siguientes controles

- 40 • Control positivo: TCPS (pocillo).
- Control negativo: TCPS (pocillo) con adición de solución de lisis celular. El conjunto induce una respuesta citotóxica reproducible.
- PLA₅₀, conocido como material biocompatible y promotor de la proliferación celular. Conformación idéntica al P4 y/o P3 evaluados.
- 45 • Seprafilm (Genzyme S.A.S), barrera comercial antiadherente compuesta por ácido hialurónico y carboximetilcelulosa.

Las células utilizadas son una línea de fibroblastos múridos de dermis múrida CCL 1 (NCTC clon 929), recomendada para evaluar la citocompatibilidad *in vitro* de los dispositivos médicos según la norma EN ISO 10993-5 o un cultivo de células endometriales humanas.

Todas las pruebas se realizan por triplicado para asegurar la reproducibilidad de los resultados.

5 *A. Prueba de adherencia celular*

La prueba PrestoBlue® permite evaluar la viabilidad celular midiendo la actividad metabólica de las células. La prueba (prueba t de Student) se realiza después de poner las células en contacto directo con el material para cuantificar las células adherentes.

10 Los valores de fluorescencia, que corresponden a la cantidad de células adherentes (Excitación $\lambda = 531$ nm; Emisión $\lambda = 615$ nm), se miden por espectrofotometría de fluorescencia.

La película de P4 utilizada se sumerge previamente en PBS a pH 7,4 durante 24 horas para que se hinche.

Como se puede observar en la Figura 1a, los valores de fluorescencia reflejan la cantidad de células que se han adherido a la película. Se observa una disminución significativa de la adhesión celular en la película P4 en comparación con la película PLA₅₀ y el control positivo TCPS.

15 Así, considerando que el 100 % de las células se adhieren al control positivo (TCPS), el 69 % de las células se adhieren a la película PLA₅₀ y solo el 51 % de las células se adhieren a la película P4 después de 45 minutos de incubación. Los porcentajes son similares después de 3 horas de incubación.

20 La Figura 1b confirma la disminución de la adhesión celular en las películas P4 y en las películas P3. Se observa una reducción en la adhesión de las células endometriales humanas a las películas P4 y P3 en comparación con el control positivo TCPS después de 45 minutos, 1,5 horas y 3 horas de incubación. También se observa una adhesión celular equivalente en las películas P4, las películas P3 y la membrana antiadherente Seprafilm® después de 3 horas de incubación.

B. Prueba de proliferación celular

Las películas P4 y P3 utilizadas se sumergen previamente en PBS a pH 7,4 durante 24 horas para que se hinchen.

25 El estudio nos muestra (Figura 2), en los diferentes días de proliferación, una notable disminución de la proliferación celular en la película P4 en comparación con la película PLA₅₀ y el TCPS. En efecto, la película P4 presenta valores de fluorescencia significativamente diferentes a los de PLA₅₀ y TCPS para tiempos de proliferación de 1 y 2 días.

La proliferación celular también disminuye en la película P3, con valores de fluorescencia significativamente más bajos que para los TCPS en los diferentes tiempos.

30 El conjunto de resultados de adhesión (Figuras 1a-1b) y proliferación (Figura 2) muestra que la película P4 tiene propiedades que tienden a reducir la adhesión y la proliferación celular. Las propiedades antiadherentes y antiproliferativas del material se deben a la presencia de polietilenglicol en la composición.

C. Prueba de citotoxicidad

35 Según la norma EN ISO 10993-5 relativa a la evaluación biológica de dispositivos médicos, la citotoxicidad se puede evaluar a partir de las 24 horas de incubación mediante una evaluación cuantitativa:

- medición del parámetro de muerte celular.

40 La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima presente en las células eucariotas que, cuando hay muerte celular, se libera al medio. El kit (LDH Cytotoxicity Assay Kit) es un método colorimétrico para el ensayo de LDH, marcador de citotoxicidad celular. La actividad de la LDH se mide por espectrofotometría a 490 nm después de 24 horas de incubación de las células endometriales humanas en presencia del material.

Las películas P4, P3 y PLA₅₀ utilizadas se sumergen previamente en PBS a pH 7,4 durante 24 horas para que se hinchen.

Como se muestra en la Figura 3, las películas P4, P3 y PLA₅₀ tienen valores de absorbancia comprendidos entre el control positivo y el control negativo.

45 Además, las películas P4 y P3 tienen un valor de absorbancia significativamente diferente del control positivo, y los copolímeros P4, P3, el PLA₅₀ y el control negativo proceden de la misma población (valor $p > 0,05$ P4-P3 frente a PLA₅₀/Control negativo). El conjunto de sus informaciones proporciona información sobre la no toxicidad de las películas P4 y P3.

4- Evaluación de las propiedades de despliegue del material antiadherente

Para todos los estudios de despliegue, los materiales utilizados se obtienen a partir de una composición de copolímeros P4 o a partir de una composición de copolímeros P3, conformados por prensado en caliente. Las películas obtenidas a partir de los copolímeros tienen un espesor de 400 µm (medida obtenida con microscopio óptico).

- 5 También se produjo un material obtenido a partir de una composición de copolímeros P4 conformado por evaporación de disolvente. La película obtenida tiene un espesor de película de 300 µm (medida obtenida con microscopio óptico).

Todas las pruebas se realizan por triplicado para asegurar la reproducibilidad de los resultados.

A. Estudio de hinchamiento

- 10 Las películas antiadherentes y las películas PLA50 utilizadas en el estudio se cortan en tiras (masa en tiempo t_0 conocida) y luego se incuban a 37 °C en medio salino (PBS 1X), bajo agitación.

La masa de las tiras se pesa en diferentes momentos y el porcentaje de absorción de agua se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Absorción de agua (\%)} = \frac{(\text{Masa (t)} - \text{Masa (t}_0))}{(\text{Masa (t}_0))} \times 100$$

- 15 Las tiras de película P4 se hinchan en PBS, con una absorción de agua del orden del 300 % a partir de los 5 minutos de incubación (Figura 4a). El contenido de agua dentro del material aumenta con el tiempo, hasta alcanzar un porcentaje del orden del 1.000 %. El porcentaje de absorción de agua se estabiliza desde el octavo día de incubación hasta el decimocuarto día de incubación. Luego, la película de P4 se deshace en fragmentos después de quince días de incubación.

- 20 Las tiras de película P3 también se hinchan en el PBS, con una absorción de agua del orden del 600 % a partir del duodécimo día de incubación, y hasta el vigésimo segundo día. Luego, la película de copolímero P3 se deshace después de veinticinco días de inmersión en PBS.

El porcentaje de absorción de agua de la película de P4 obtenida por evaporación de disolvente aumenta muy rápidamente a aproximadamente el 900 %, luego se estabiliza después de 24 horas de incubación (no mostrado).

- 25 La capacidad de los copolímeros P4 y P3 para hincharse en un medio acuoso se debe al bloque hidrófilo de PEG de alto peso molecular. El aumento de la relación EO/LA en la composición de los copolímeros conduce a un aumento de la absorción de agua.

B. Estudio de aumento de superficie

El siguiente estudio permite determinar la evolución de la superficie de estos mismos materiales.

- 30 Las películas antiadherentes utilizadas en el estudio se cortan en tiras (superficie en el tiempo T_0 conocida) y luego se incuban a 37 °C en medio salino (PBS 1X), bajo agitación. Las dimensiones de las tiras se miden en diferentes momentos y el aumento de área superficial se determina de la siguiente manera:

$$\text{Aumento de superficie (\%)} = \frac{(\text{Superficie (t)} - \text{Superficie (t}_0))}{(\text{Superficie (t}_0))} \times 100$$

- 35 Cualquiera que sea la conformación de las tiras a base de copolímero P4, éstas se hinchan en PBS y duplican su superficie después de 5 minutos de incubación. Las tiras a base de copolímeros P3 se hinchan en PBS y duplican su superficie después de 30 minutos de incubación (Figura 4b).

Una conformación de P4 por evaporación de disolvente permite un aumento de superficie del orden del 300 % a partir de las 5 horas de incubación, y luego se estabiliza la superficie de la membrana (no mostrado).

- 40 El aumento de superficie difiere ligeramente con una conformación de P4 por prensado en caliente. En efecto, la superficie de las tiras aumenta un 250 % en 3 horas de incubación y luego se estabiliza. Esta diferencia puede explicarse por la disposición de las cadenas de polímero durante la etapa de conformación.

De la misma manera, para el copolímero P3 el aumento de área superficial es de alrededor del 150 % después de 5 horas de incubación y luego la superficie se estabiliza. Cuando se mide con ayuda de una regla el aumento de superficie de una tira a base de copolímero P4 conformada por evaporación, cuyas dimensiones "en seco" (en $t = 0$) son de 0,5 cm de altura y 1 cm de longitud, se observa un rápido aumento de ambas dimensiones tras sólo 5 minutos de incubación ($t = 5$ minutos): altura de 0,8 cm y longitud de 1,6 cm. En $t = 30$ minutos, la altura es de 0,9 cm y la longitud es de 1,8 cm, para alcanzar en $t = 24$ h 1 cm de altura por 2 cm de longitud, y estabilizarse.

5

C. Estudio de aumento de volumen

El siguiente estudio permite determinar la evolución del volumen de las películas P4 y P3 obtenidas por prensado en caliente.

- 10 Las películas antiadherentes utilizadas en el estudio se cortan en tiras (superficie en el tiempo T_0 conocida) y luego se incuban a 37°C en medio salino (PBS 1X), bajo agitación. Las dimensiones de las tiras se miden en diferentes momentos y el aumento de volumen se determina de la siguiente manera:

Volumen = Superficie x Espesor

$$(\text{Volumen } (t) - \text{Volumen } (t_0))$$

$$\text{Aumento de volumen } (\%) = \frac{\text{Volumen } (t) - \text{Volumen } (t_0)}{\text{Volumen } (t_0)} \times 100$$

$$\text{Volumen } (t_0)$$

- 15 El volumen de las películas de copolímeros P3 y de copolímeros P4 aumenta durante el tiempo de inmersión en medio acuoso (Figura 4c). El volumen de las películas de copolímeros P3 se triplica después de 2 horas de incubación hasta que el volumen se multiplica por un factor de 10 después de 16 días de incubación. El aumento de volumen de las películas de copolímeros P4 es más rápido en comparación con la película de copolímeros P3, con un volumen multiplicado por un factor de 10 a partir de los 5 días de incubación.

20 *D. Estudio de despliegue*

El hinchamiento del material conformado a partir de una composición de copolímeros P4 induce el despliegue de la membrana en un medio acuoso.

El despliegue de una película P4 se puede ilustrar con el siguiente experimento (Figuras 5a-5h):

- 25 Una tira rectangular de una película P4, conformada por prensado en caliente, de 4 cm de longitud y 2,4 cm de anchura, se enrolla en caracol y luego se sumerge en agua. Se visualiza, por microscopía óptica, el despliegue de la tira así como la evolución de su espesor.

Antes de su inmersión en agua, se mide el espesor de la tira y su diámetro una vez enrollada en caracol (dimensiones en seco): espesor inicial (t_0) = 463 μm ; diámetro inicial (t_0) = 4.724 μm .

- 30 El seguimiento del despliegue y de la evolución del espesor se realiza hasta $t = 24$ horas, estabilizándose el hinchamiento del copolímero a partir de las 24 horas de incubación.

- 35 Las Figuras 5a a 5h permiten visualizar la progresión del despliegue de la tira una vez sumergida en agua. La tira se desenrolla con el tiempo, a partir de los 2 primeros minutos en agua el volumen ocupado aumenta (de $t_0 = 4.784 \mu\text{m}$ a $t_{2 \text{ min}} = 5.625 \text{ micras}$). La tira se despliega para ocupar completamente todo el espacio disponible después de 15 minutos de inmersión ($t_{15 \text{ min}} = 9.655 \text{ micras}$). El fenómeno de despliegue se materializa con una longitud total que alcanza los 10.634 μm a las 24 horas, más del doble de la longitud inicial.

El despliegue de la tira es consecuencia del hinchamiento del copolímero en agua. El hinchamiento da como resultado un aumento del espesor con el tiempo, con un espesor máximo a las 24 horas de 1.312 μm , es decir, un aumento del orden del 185 % con respecto al espesor inicial.

- 40 El fenómeno de despliegue de la tira está relacionado principalmente con la capacidad del copolímero para absorber una gran cantidad de agua. El copolímero se hincha y por lo tanto tiene fuerza para desplegarse y ocupar el espacio disponible.

5- Evaluación del despliegue y de la ocupación del espacio disponible

Se produjo una película por evaporación de disolvente a partir de una composición de copolímeros P4 y se cortó en forma de trapecio, para introducirla a continuación en un aplicador de DIU.

- 45 La película en trapecio es expulsada del aplicador en un modelo que imita una cavidad uterina llena de agua, mediante

un sistema de empuje para desplegarse allí (Figura 6). El modelo de cavidad uterina tiene las dimensiones teóricas de una cavidad uterina humana.

Una vez expulsada la película en la cavidad, tarda unos diez minutos en desplegarse y cubrir toda la cavidad (Figuras 7a a 7e).

5 6- Evaluación de la degradación del material antiadherente

Para determinar la degradación *in vitro* de las películas antiadherentes conformadas en forma de película por prensado en caliente a partir de la composición P4 o P3, un rectángulo (1,5 x 1 cm) recortado de dichas películas se introduce en PBS, a 37 °C, bajo agitación mecánica.

10 Las propiedades mecánicas de las películas P4 y P3 se evalúan en diferentes tiempos de incubación mediante mediciones reológicas.

La Figura 8a muestra el módulo elástico G' y el módulo viscoso G'' de las películas P3 y P4 después de 5 minutos de inmersión, cuando se les aplica una gama de deformación a una frecuencia fija (1 Hz). Para los dos copolímeros, el módulo elástico es mayor que el módulo viscoso, característico de un material sólido elástico.

15 La Figura 8b muestra la variación del módulo elástico (G') y del módulo viscoso (G'') en función de la frecuencia (al 0,05 % de deformación) para las películas P4 y P3 después de 2 días y 21 días de inmersión. Para los dos copolímeros, los valores de los módulos disminuyen durante el período de incubación, característico de una degradación de los copolímeros. Por ejemplo, para una frecuencia de 2 Hz, $G'(P3)$ pasa de un valor de 2.005 Pa a 739 Pa después de 2 días y 21 días, respectivamente. La pérdida de propiedades mecánicas está directamente relacionada con la degradación de la película.

20 La Figura 8c muestra el módulo elástico (G') en diferentes tiempos de incubación para las películas P4 y P3. Los valores de G' permiten destacar una cinética exponencial de orden 1, con una cinética de degradación más rápida para la película P4 que para la película P3.

25 La Figura 8d muestra la tensión de la película P4 después de 30 días de incubación y la tensión de la película P3 después de 40 días de incubación en función de la tasa de cizalladura. La figura muestra que los materiales tienen un alto grado de viscosidad, con una tensión crítica (σ_c) de aproximadamente 0,25 para P3 y 0,35 para P4.

La degradación *in vitro* también se ilustra en la Figura 9, que muestra el porcentaje de pérdida de masa de las películas de copolímeros P3, de las películas P4 y de las películas compuestas por PLA50 a lo largo del tiempo. Las películas de copolímero pierden su masa hasta la disolución completa de las películas después de 90 días de incubación.

30 Las Figuras 10a-10e ilustran la película P4 en diferentes tiempos de degradación. Ésta mantiene su integridad física durante los primeros días de su inmersión, es decir, una película maleable y elástica. La pérdida de sus propiedades mecánicas se manifiesta claramente después de 12 días de inmersión, con una película que se deshace cuando se manipula. Esta observación permite destacar la degradación de la película. A los 40 días, la película está completamente fragmentada.

35 Las Figuras 10a' a 10c' ilustran las propiedades filmógenas de la película P3 (Figura 10a') en diferentes tiempos de degradación. La película P3 mantiene sus propiedades mecánicas después de 30 días de inmersión (Figura 10b'), luego se deshace en pedazos de gel después de 60 días de inmersión (Figura 10c').

La degradación del copolímero también se destaca mediante el análisis de RMN 1H , que indica la formación de ácido láctico después de 1 mes y dos semanas de incubación en PBS. La presencia de ácido láctico es un marcador de la hidrólisis de las cadenas de poli(ácido láctico) dentro del material.

40 La degradación *in vitro* del copolímero P4 se demuestra por la pérdida de masa M_w (Figura 11) y el aumento de su dispersidad, obtenida por Cromatografía de Exclusión Estérica. El M_w desciende con el tiempo, con una pérdida de casi el 50 % a partir de los 20 días de incubación. Esta disminución se explica por la hidrólisis de las cadenas de PLA. Sus cadenas de masas molares cada vez más bajas se hidrolizan para luego llegar al estadio de oligómeros y luego, finalmente, al de monómeros de ácido láctico.

45 Para determinar la degradación *in vivo* de las películas de copolímeros P4 y de copolímeros P3, se introducen rectángulos (4 x 3,5 cm) recortados de dichas películas entre el ciego y el peritoneo de una rata. Se crea un defecto en el peritoneo y el ciego y se raspa con una compresa para crear adherencias entre los órganos, y la película de copolímero se aplica inmediatamente entre el ciego raspado y el defecto peritoneal antes del cierre abdominal. Las ratas se sacrifican en diferentes momentos después del procedimiento quirúrgico.

50 La Figura 12a muestra la película de copolímero P4 antes de su introducción en el animal ($t = 0$), y la Figura 12b muestra los residuos de copolímeros P4 recuperados después de 2 días de implantación. Se observa una degradación de la película de copolímero P4 a partir de los 2 días posteriores a la operación en partículas de gel, con una gran parte de la película inicial disuelta y eliminada del cuerpo.

5 Las Figuras 12b' a 12e' muestran la película de copolímero P3 (película integra antes de la implantación: Figura 12a') después de diferentes tiempos de residencia en la cavidad abdominal del animal. La Figura 12b' y la Figura 12c' muestran fragmentos de película P3 recuperados después de 12 horas y 2 días de residencia en el cuerpo del animal, respectivamente. La Figura 12d' muestra la película P3 en pequeños trozos de película después de 5 días de residencia y la Figura 12e' muestra la película P3 en partículas de gel después de 12 días, con la mayor parte de la película inicial disuelta y eliminada de la cavidad abdominal.

7- Evaluación de la eficacia antiadherente de los copolímeros P4 y P3 en un modelo de adherencias peritoneales en ratas

Materiales y métodos

10 Treinta y cuatro hembras Wistar se anestesian después de inyección muscular de ketamina (50 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg). El abdomen se desinfecta con Betadine y se realiza una anestesia local subcutánea antes de la incisión del abdomen (lidocaína al 0,1 %).

15 Se realiza una incisión vertical en la línea media del abdomen, de 4 cm de longitud, luego se abre la cavidad abdominal. La serosa cecal se raspa con una compresa y se crea un parche de peritoneo al lado (1 cm²). Las películas de copolímero y Seprafilm[®] se colocan directamente en el flanco entre el ciego y el peritoneo y se instila 1 ml de suero fisiológico en la cavidad abdominal antes del cierre. Para la Hyalobarrier[®], el gel (alrededor de 1 ml) se instila sobre el peritoneo y sobre el ciego traumatizado. Para el grupo de control, el abdomen se cierra directamente (Vicryl 3-0 Ethicon reabsorbible) después de la abrasión del ciego y la creación del parche de peritoneo. Se realiza sistemáticamente una inyección de Buprenorfina (0,02 mg/kg) en las primeras 48 horas posteriores al procedimiento quirúrgico.

El estudio de eficacia incluye 5 grupos:

20 Grupo A (n = 6): Con película de copolímeros P4

Grupo B (n = 6): Con película de copolímeros P3

Grupo C (n = 6): Con Seprafilm[®]; Referencia 4301-03

Grupo D (n = 6): Con Hyalobarrier[®]

Grupo E (n = 6): Control

25 La puntuación de adherencia se evalúa de acuerdo con la extensión, la gravedad y el grado de las adherencias de la siguiente manera:

1) evaluación de la extensión de las adherencias:

0 = sin adhesión

1 = adherencia que afecta a menos del 25 % de la superficie traumatizada

30 2 = adherencia que afecta a entre el 25 y el 50 % de la superficie traumatizada

3 = adherencia que afecta a entre el 50 y el 75 % de la superficie traumatizada

4 = adherencia que afecta a entre el 75 y el 100 % de la superficie traumatizada

2) evaluación de la gravedad de las adherencias:

0 = sin adhesión

35 1 = adherencia avascular fina

2 = adherencia vascularizada opaca

3 = adherencia total del ciego a la pared peritoneal

3) evaluación del grado de adherencias:

0 = sin adherencia

40 1 = adherencia separada del tejido mediante una tracción suave

2 = adherencia separada del tejido mediante una tracción moderada

3 = adherencia que requiere una tracción fuerte para liberarse o incapacidad para liberarse sin dañar los órganos

PUNTUACIÓN: / 10

Tres ratas de cada grupo se sacrifican 5 días después de la cirugía y luego se sacrifican 3 ratas a los 12 días para la evaluación de la puntuación de adherencia entre el ciego y el peritoneo.

5 Cuatro ratas 4 adicionales se utilizan para evaluar la puntuación de adherencia y el comportamiento de los copolímeros en tiempos tempranos: evaluación de P3 a las 12 horas y 2 días después de la operación, y de P4 a los 2 días después de la operación. Se usa 1 rata para evaluar la presencia/ausencia de adherencia el día 2 después de la operación.

Los animales se sacrifican con anestesia de ketamina seguida de una inyección letal de pentobarbital.

Conformación de las películas de copolímero:

10 Las películas de copolímero se conforman mediante prensado en caliente y se tiñen con un colorante violeta para permitir una mejor visualización de la película en la cavidad abdominal durante el sacrificio del animal. Las películas de copolímero tienen un espesor de 400 µm y se cortan en un rectángulo de 4 cm * 3,5 cm (l * L). Las películas se esterilizan mediante radiación gamma y luego se conservan en el congelador hasta el día de la cirugía. Las películas no requieren hidratación previa ni técnica de fijación en la cavidad.

15 Dos días después de la intervención, la rata de control no presenta ninguna adherencia. Lo mismo ocurre en el caso de las ratas que recibieron una película P4 y P3. El estudio proporciona información sobre el tiempo de formación de adherencias ciego/peritoneo con ausencia de adherencia en el día 2 después de la operación. La película P3 está presente en el día 2 (Figura 11c') a nivel de la zona traumatizada, mientras que la película P4 está degradada con sólo pequeñas partículas de gel en la cavidad (Figura 11b). En ausencia de adherencia en la rata de control, no es posible llegar a una conclusión sobre la eficacia antiadherente de los copolímeros el día 2.

20 Cinco días después de la cirugía se sacrifican 3 ratas de cada grupo. En el grupo de control, las ratas tienen adherencias graves (Tabla 1) que afectan a entre el 75 % y el 100 % de la superficie peritoneal (extensión = 4), con adherencia total del ciego a la pared peritoneal (gravedad = 3) y la imposibilidad de liberar el ciego sin dañar el órgano (grado = 3). Después de la aplicación de Seprafilm® se observan adherencias el día 5 con una puntuación media de 7,33. En el grupo que recibió la Hyalobarrier®, la puntuación es cero. No se observa ninguna adherencia, prueba de su eficacia en el día 5 después de la operación.

25 En el grupo con la película de copolímero P4, 2 ratas muestran adherencias, la tercera presenta una cavidad intacta. Con una puntuación media de 4,66, la puntuación de adherencia sigue siendo claramente inferior a la puntuación del grupo de control.

En el grupo con la película de copolímero P3, no se observa ninguna adherencia (puntuación cero) y la película está en pequeños trozos (Figura 11d') en la cavidad.

30 Tabla 1: Evaluación de la eficacia antiadherente a los 5 días después de la operación.

	Rata	Extensión	Gravedad	Grado	Puntuación de adherencia	Puntuación media de adherencia
Grupo A: Copolímero P4	1	4	3	1	8	4,66
	2	1	2	3	6	
	3	0	0	0	0	
Grupo B: Copolímero P3	7	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	
	9	0	0	0	0	
Grupo C: Seprafilm®	13	4	3	3	10	7,33
	14	1	2	2	5	
	15	3	2	2	7	
Grupo D: Hyalobarrier®	19	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	
	21	0	0	0	0	
Grupo E: Control	25	4	3	3	10	10
	26	4	3	3	10	
	27	4	3	3	10	

Doce días después de la cirugía, las 3 ratas restantes de cada grupo se sacrifican a su vez y se evalúa la puntuación de adherencia (Tabla 2). La puntuación de adherencia el día 12 para el grupo de control es alta (puntuación de 8,6), característica de adherencias vascularizadas que cubren al menos el 50 % de la superficie traumatizada en todas las ratas.

5 Después de la aplicación de Seprafilm®, se observan adherencias el día 12 con una puntuación media de 4,3. La colocación de la película no es fácil, ya que es extremadamente friable. En la vista de los resultados, no se ha demostrado la eficacia antiadherente.

10 En el grupo que recibió la Hyalobarrier®, 2 ratas presentaron adherencias de intensidad comparable al grupo control, con unión del ciego al peritoneo con imposibilidad de despegar el ciego sin dañar el órgano. La tercera rata del grupo tiene una cavidad ílesa. Por lo tanto, Hyalobarrier® desempeña un papel antiadherente a corto plazo (día 0 a día 5), luego el gel se degrada en particular por hidrólisis enzimática y no permite un papel de barrera durante un período de 12 días (puntuación = 6,6).

15 Para el grupo con la película de copolímero P4, la puntuación de adherencia es similar a la observada el día 5. La puntuación de adherencia del copolímero P4 (puntuación = 5,3) está entre la puntuación de adherencia de los productos de la competencia Hyalobarrier® y Seprafilm®. Debido a la degradación temprana de la película de copolímero P4, la película no permite un efecto antiadherente a largo plazo.

En el grupo con la película de copolímero P3, no se observa ninguna adhesión (puntuación cero) y el peritoneo está cicatrizado macroscópicamente. El copolímero P3 se encuentra en forma de partículas de gel (Figura 11e). La eficacia antiadherente de P3 es inequívoca.

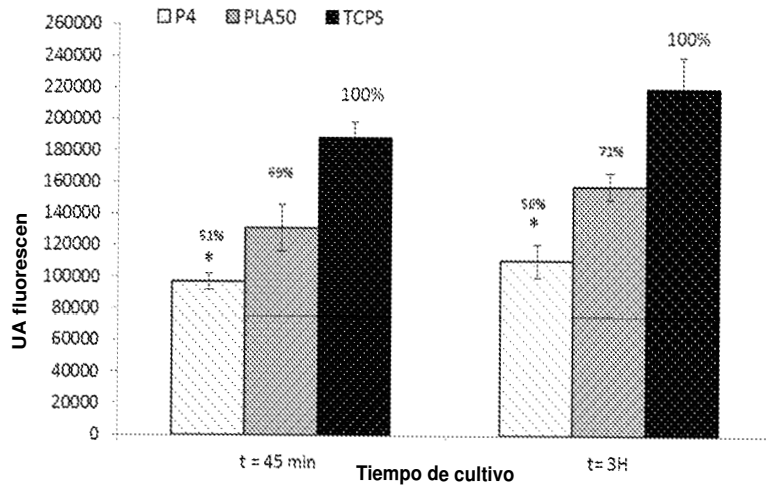
20 Tabla 2: Evaluación de la eficacia antiadherente a los 12 días después de la operación.

	Rata	Extensión	Gravedad	Grado	Puntuación de adherencia	Puntuación media de adherencia
Grupo A: Copolímero P4	4	0	0	0	0	
	5	2	3	3	8	5,3
	6	2	3	3	8	
Grupo B: Copolímero P3	10	0	0	0	0	
	11	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	
Grupo C: Seprafilm®	16	1	1	1	3	
	17	4	3	3	10	4,3
	18	0	0	0	0	
Grupo D: Hyalobarrier®	22	4	3	3	10	
	23	4	3	3	10	6,6
	24	0	0	0	0	
Grupo E: Control	28	4	3	3	10	
	29	3	2	1	6	8,6
	30	4	3	3	10	

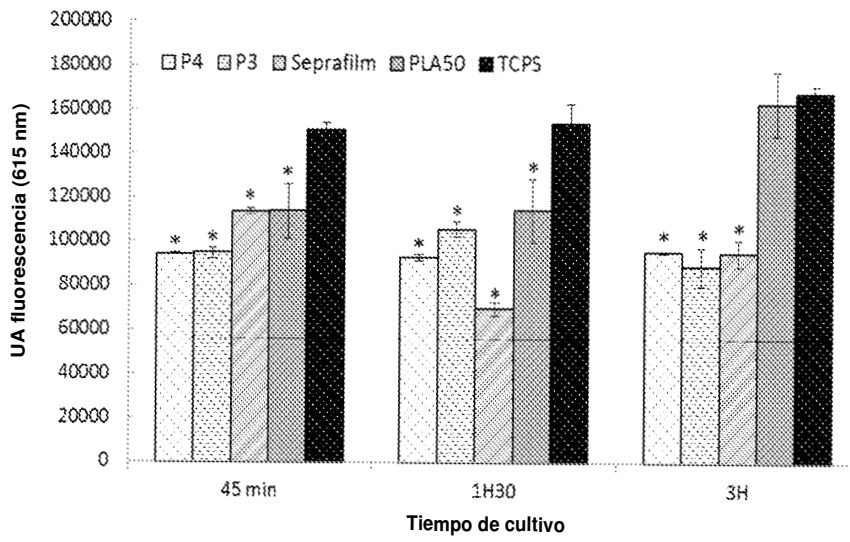
25 En el grupo de control, el procedimiento quirúrgico traumático de la cavidad abdominal provoca adherencias graves entre el peritoneo y el ciego lesionado. La aplicación de la película de copolímero P4 en el postoperatorio permite reducir la gravedad de las adherencias. La aplicación de la película de copolímero P3 permite la ausencia total de adherencia.

REIVINDICACIONES

1. Composición a base de copolímeros que comprende al menos un copolímero de bloques A y B, en la que:
 - el bloque A es un poliéster;
 - el bloque B es un polioxietileno (PEG);
- 5 - la masa molecular en peso de los bloques B, determinada por cromatografía de exclusión estérica realizada en dimetilformamida como disolvente de análisis, utilizando una gama patrón de poli(etilenglicol), es superior o igual a 50 kDa; y
- la relación molar unidades de óxido de etileno/unidades de éster está comprendida entre 0,5 y 5.
2. Composición a base de copolímeros según la reivindicación 1, en la que el copolímero de bloques AB se elige entre los copolímeros dibloque AB y tribloque ABA y BAB, y sus mezclas.
- 10 3. Composición a base de copolímeros según la reivindicación 1 o 2, en la que la masa molecular en peso de los bloques B en el copolímero está comprendida entre aproximadamente 75 kDa y aproximadamente 150 kDa, preferiblemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 125 kDa, más preferiblemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 115 kDa, aún más preferiblemente entre aproximadamente 100 kDa y
- 15 aproximadamente 110 kDa.
4. Composición a base de copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación unidades de óxido de etileno/unidades de éster es de 1 a 3.
5. Composición a base de copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los bloques A son poli (ácidos lácticos) seleccionados en particular entre el poli (ácido L-láctico), el poli (ácido D-láctico) y el poli (ácido D,L-láctico).
- 20 6. Composición a base de copolímeros según la reivindicación 5, en la que el PLLA representa al menos el 50 % en peso de los bloques A, y preferiblemente del 75 % al 100 % en peso de los bloques A.
7. Composición a base de copolímeros según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está destinada a un uso médico, y preferiblemente a la prevención de las sinequias intrauterinas.
- 25 8. Material antiadherente obtenido mediante conformación de la composición de copolímero según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde por propiedades antiadherentes se entiende que el material es capaz de prevenir o al menos limitar la proliferación celular y la adhesión celular en su superficie, en comparación con un material que no presenta dichas propiedades.
9. Material antiadherente según la reivindicación 8, en donde dicho material se conforma por extrusión, evaporación
- 30 por disolvente, prensado en caliente o impresión 3D.
10. Material antiadherente según la reivindicación 8 o 9 en forma de película que presenta, en medio acuoso, una tasa de hinchamiento de 1 a 20, preferiblemente de 3 a 15 y más preferiblemente al menos igual a 4, donde la relación de hinchamiento se determina como se indica en la descripción.
11. Material antiadherente según una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que los copolímeros se degradan tras un tiempo de residencia en medio acuoso comprendido entre 2 y 20 días, y preferiblemente comprendido entre 3 y 15 días.
- 35 12. Material antiadherente según una de las reivindicaciones 8 a 9, en donde dicho material comprende además un aditivo o ingrediente activo adicional, tal como una molécula antiadherente o una molécula con fines terapéuticos.
13. Dispositivo médico destinado a la prevención de las sinequias intrauterinas que comprende el material antiadherente según una de las reivindicaciones 8 a 12.
- 40 14. Dispositivo médico según la reivindicación 13, en el que el material antiadherente se presenta en forma de una película trapezoidal destinada a desplegarse en la cavidad uterina para adaptarse a los contornos y unirse a las paredes.
15. Dispositivo médico según una de las reivindicaciones 13 o 14, que comprende medios para insertar el material antiadherente en la cavidad uterina.



a



b

FIGURA 1

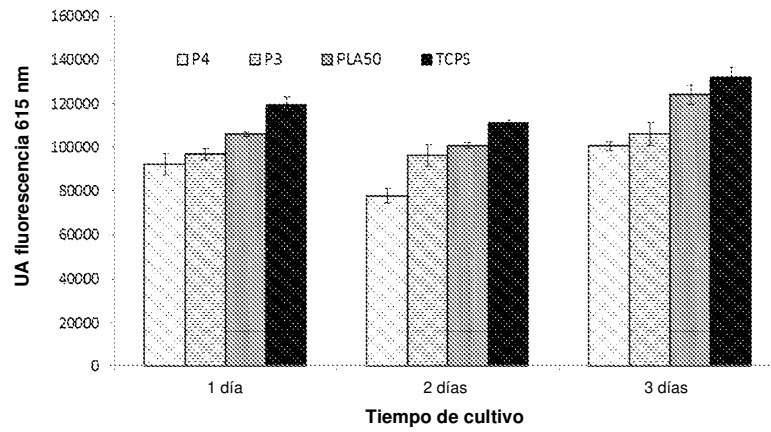


FIGURA 2

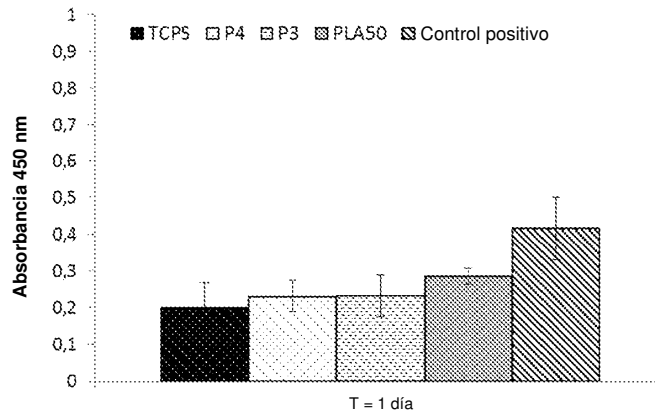


FIGURA 3

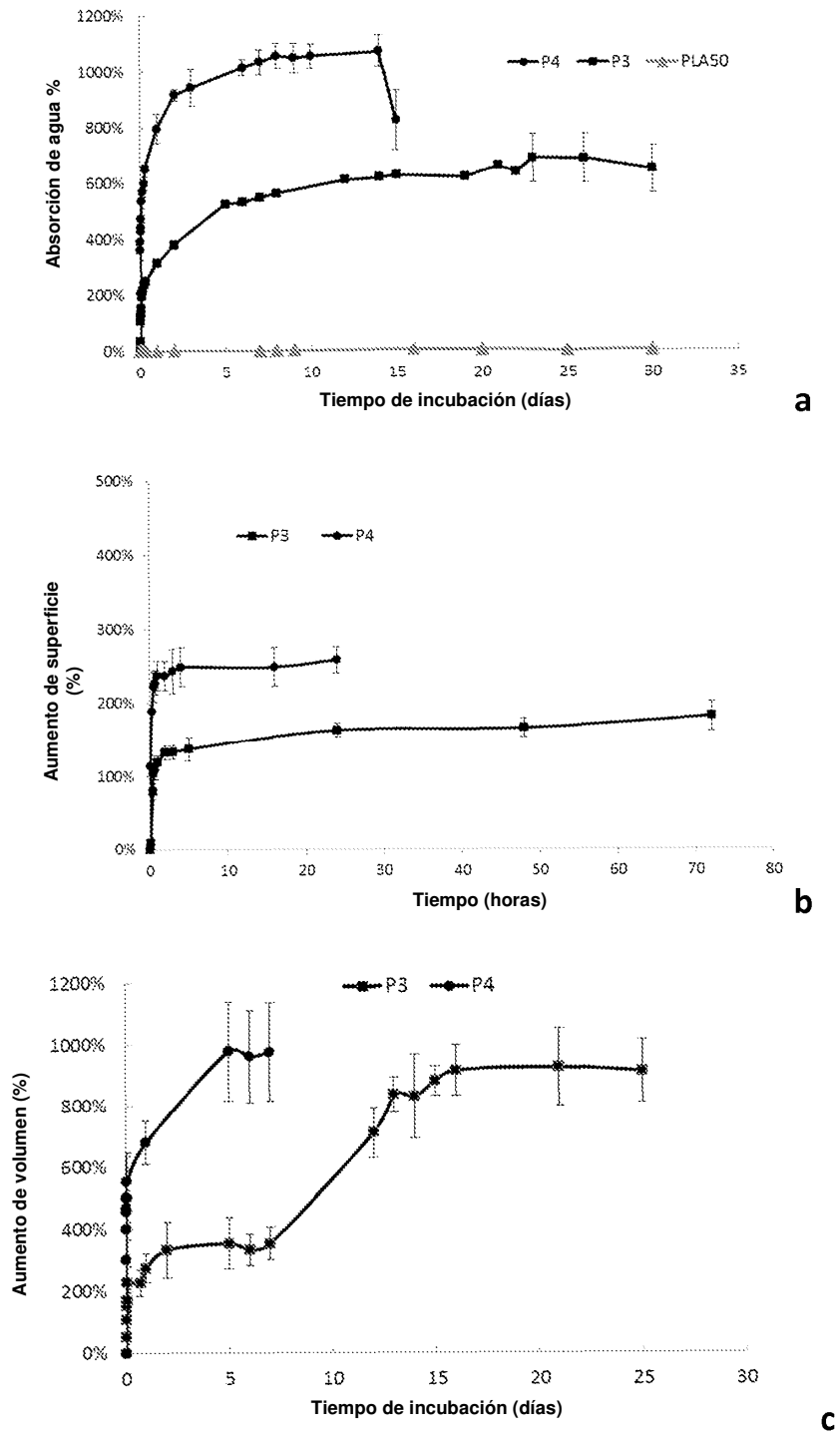


FIGURA 4

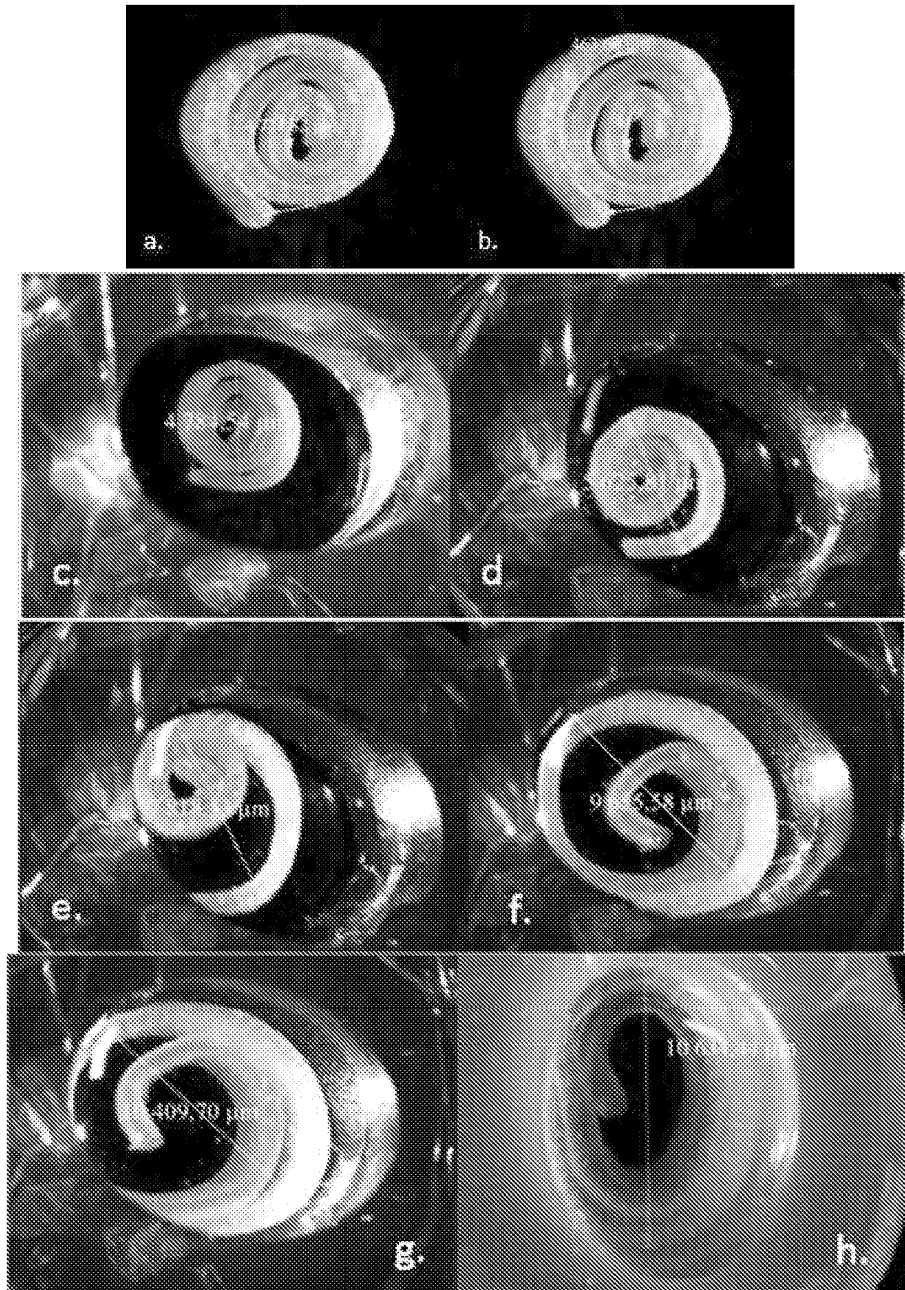


FIGURA 5



FIGURA 6

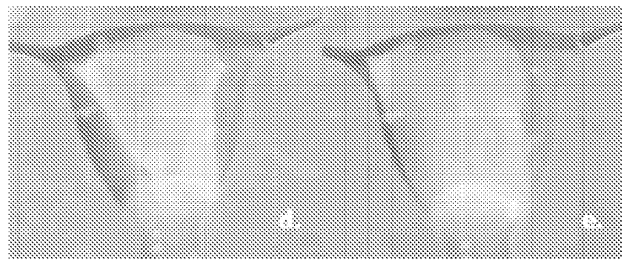
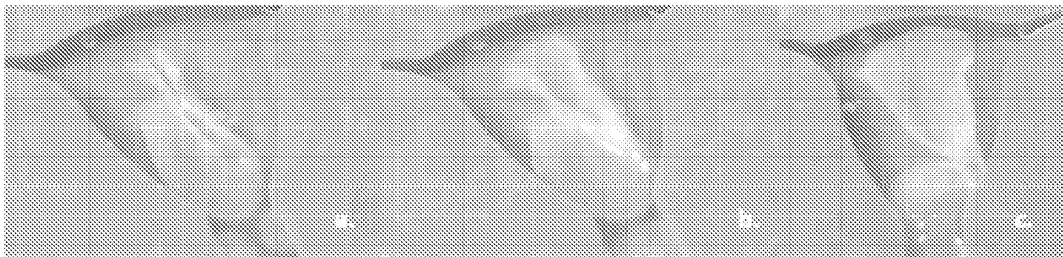


FIGURA 7

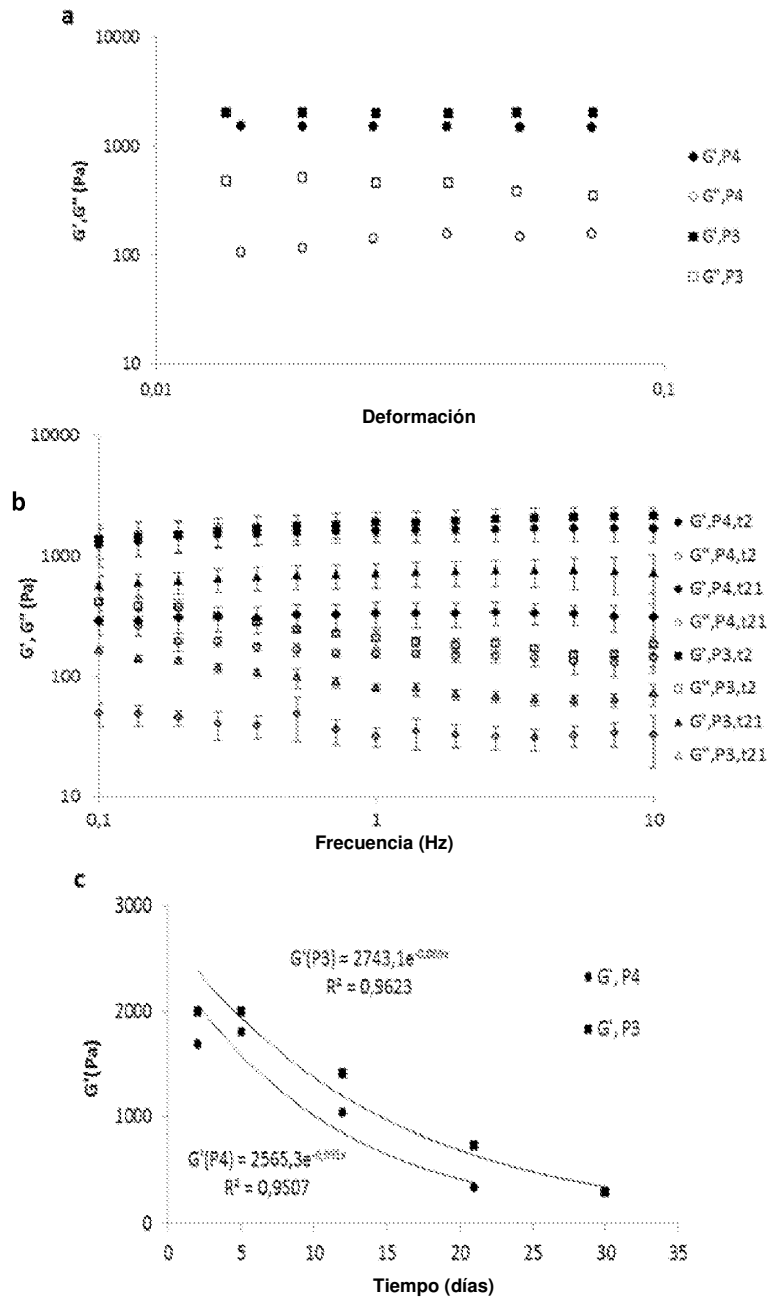


FIGURA 8

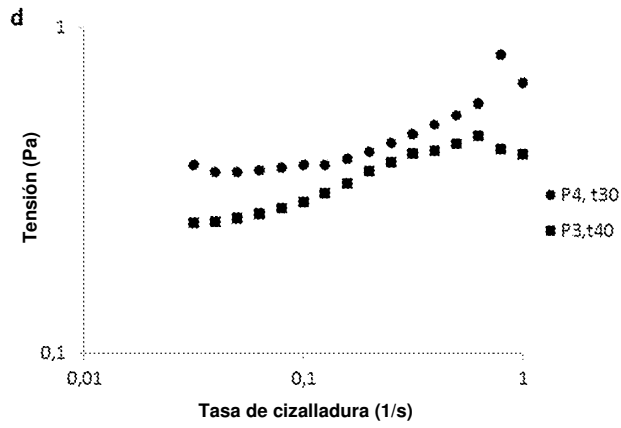


FIGURA 8 (continuación)

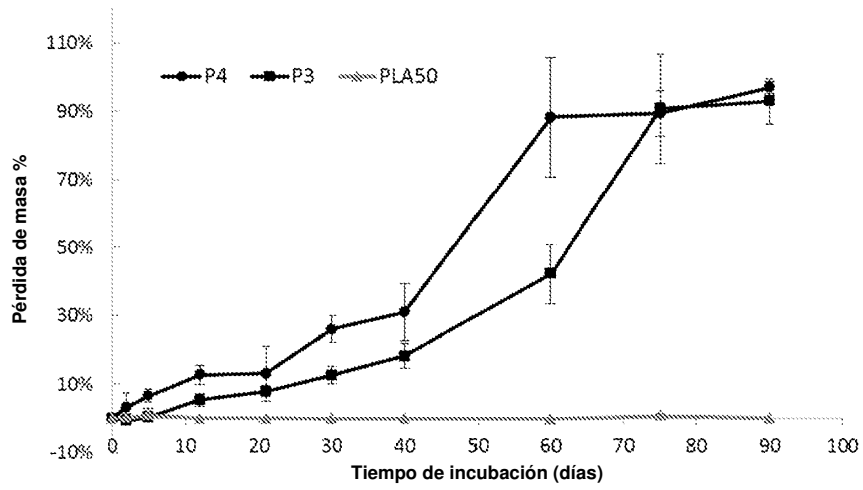


FIGURA 9

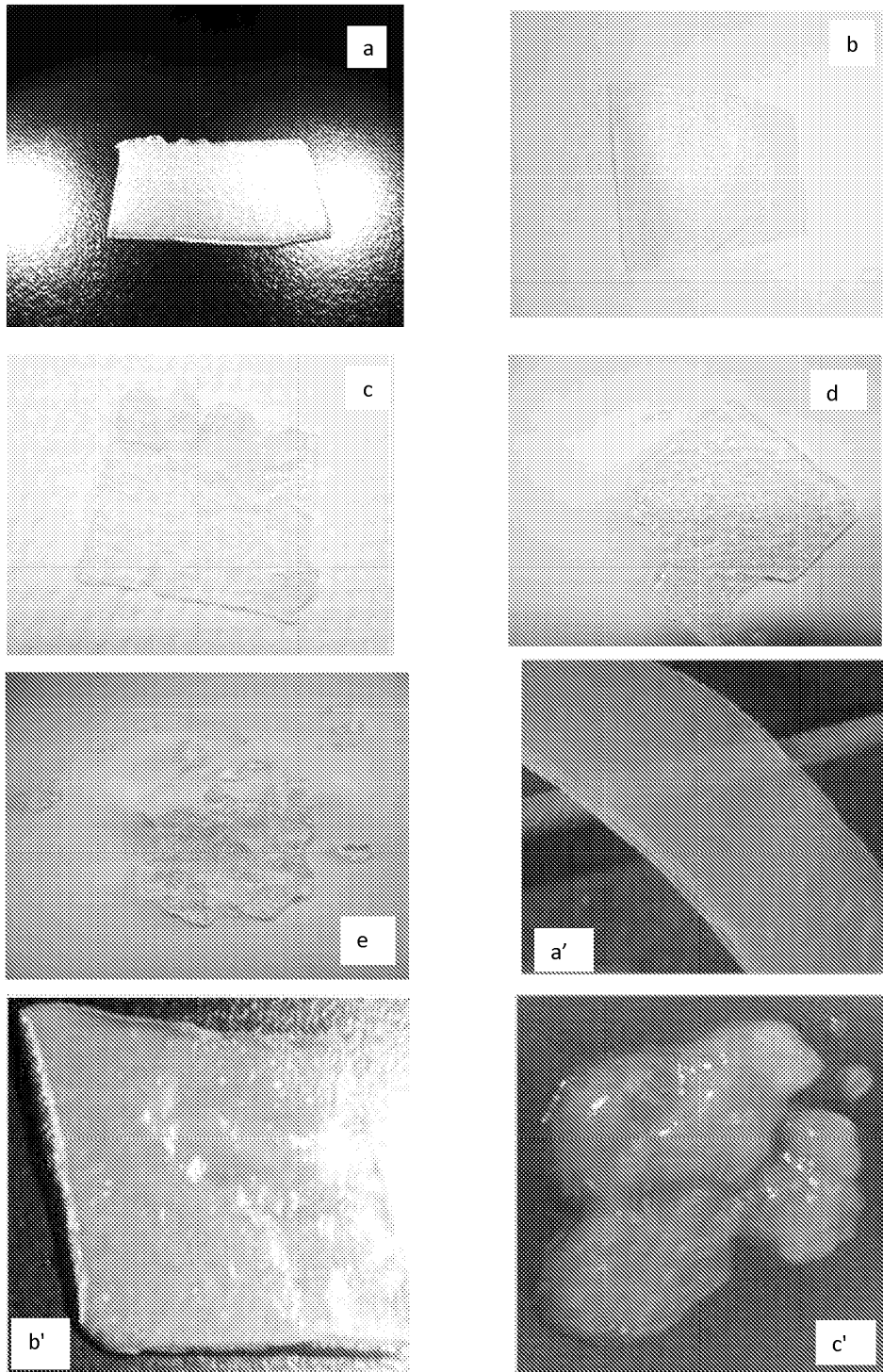


FIGURA 10

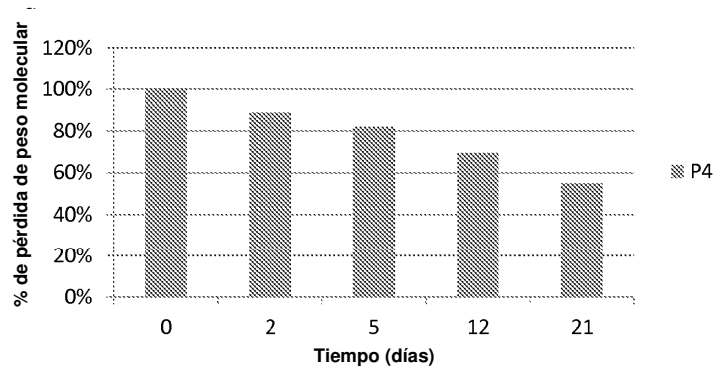


FIGURA 11

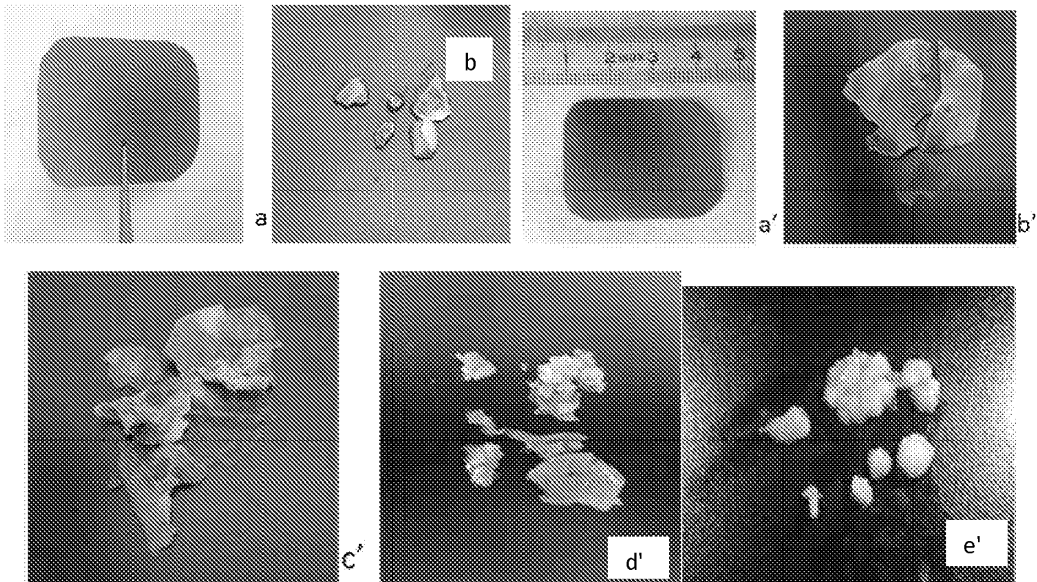


FIGURA 12

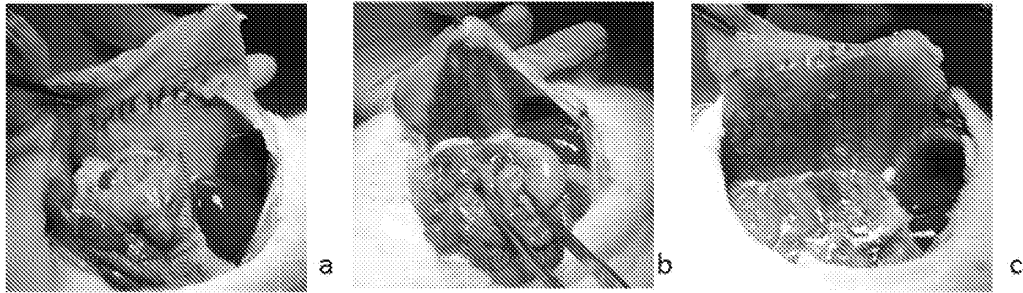


FIGURA 13

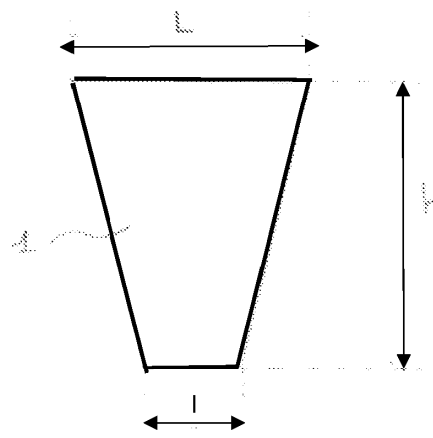


FIGURA 14

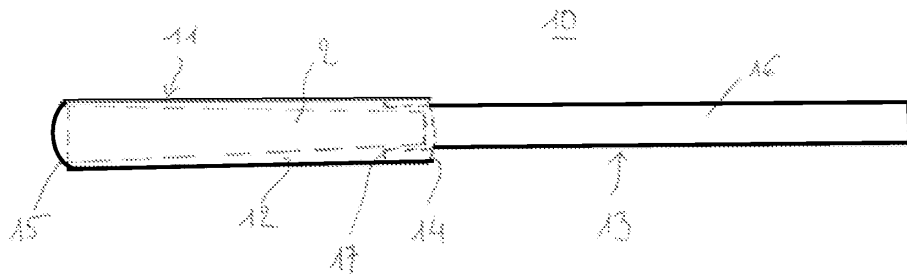


FIGURA 15