



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 210**

(51) Int. Cl.:
C08G 77/458 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02425600 .0**

(86) Fecha de presentación : **04.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1405869**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

(54) Título: **Elastómeros a base de copolímeros blocs de poliuretano y de polisiloxano, procedimiento para preparación y usos del mismo.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(73) Titular/es:
Integrated Biomaterial & Cell Technologies S.R.L.
Via Aposazza, nº 2
40128 Bologna, IT

(72) Inventor/es: **Soldani, Giorgio**

(74) Agente: **Temño Cenicerros, Ignacio**

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

Elastómeros a base de copolímeros blocs de poliuretano y de polisiloxano, procedimiento para preparación y usos del mismo.

La mayoría de los pacientes que padecen enfermedad vascular periférica del tipo aterosclerosis o patologías del corazón como isquemia coronaria, necesitan tanto conductos vasculares sustitutivos para recuperar la continuidad vascular como sustitutos de las válvulas para restablecer la función de la válvula del corazón.

Desde que los conductos vasculares son un tema de especial interés, no se ha encontrado hasta hoy un sustituto sintético del tejido biológico que haya sido capaz de reproducir las características de los conductos vasculares en seres vivos.

Los sustitutos vasculares elaborados con materiales sintéticos mecánicamente resistentes como, por ejemplo, politetrafluoroetileno (Teflon®), politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) y polietileno tereftalato (Dacron®), son hoy en día los más frecuentemente utilizados debido a su buen funcionamiento como conductos vasculares de gran diámetro.

Estos materiales son empleados, por ejemplo, para reemplazar la aorta abdominal en la que los diámetros son de 10 mm aproximadamente. Sin embargo, cuando el fin es sustituir los diámetros menores, el conducto abierto (arteria) puede ser dañado y resultar ser ineficaz.

La causa más frecuente del uso infructuoso de prótesis vasculares pequeñas consiste en deformaciones trombóticas que pueden producirse en la interfaz de la superficie interna de la sangre-prótesis y en el desarrollo de hiperplasia intimal a partir de anastomosis junto con la proliferación y migración de células musculares y la subsiguiente oclusión del vaso.

Por estas razones, en la cirugía de by-pass habitual de la aorta coronaria concerniente a los vasos cuyos diámetros son de 3 mm aproximadamente, se utiliza generalmente vasos sanguíneos autólogos, tales como la safena o la arteria mamaria interna.

Sin embargo, la safena u otras venas no pueden ser utilizadas en un gran porcentaje de los pacientes debido a patologías preexistentes o a que ya han sido usadas previamente.

Por tanto, existe la necesidad de diseñar un nuevo material que carezca de los inconvenientes de la técnica anterior. En particular, es necesario un nuevo material que permita la elaboración de conductos vasculares y sustitutos de válvulas que tengan un diámetro pequeño y que sean biocompatibles, hemocompatibles y bioestables en los tejidos vivos.

US 3.562.352 expone la posibilidad de preparar un material elastomérico a partir de un poliéter-uretano que reacciona, a una temperatura de 40-50°C, con un polidimetilsiloxano que posee ocho grupos terminales por molécula y cuyos extremos terminales están bloqueados por grupos acetoxi. Sin embargo, US 3.562.352 no se refiere a un polidimetilsiloxano con cuatro grupos terminales acetoxi, dos para cada porción de la cadena terminal, que reaccione con un poliéter-uretano a 78-88°C, ni sugiere que el elastómero obtenido mejore la hemocompatibilidad, la bioestabilidad y la compatibilidad tisular.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un nuevo material para preparar conductos vasculares o sustitutos de válvulas sin contraindicaciones una vez sean implantados en el organismo vivo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un material biocompatible, hemocompatible y bioestable para preparar conductos vasculares de pequeño diámetro y sustitutos de válvulas.

Estos y otros objetivos obtenidos por el solicitante se describirán detalladamente a continuación. El solicitante ha seleccionado un material elastomérico para preparar conductos vasculares o sustitutos de válvulas.

Por consiguiente, un primer objetivo de la presente invención consiste en un material elastomérico que contenga un polidialquilsiloxano seleccionado y un poliuretano cuyas características se detallan en la reivindicación independiente adjunta.

Otro objetivo de la presente invención consiste en un proceso para preparar un material elastomérico que contenga un polidialquilsiloxano seleccionado y un poliuretano cuyas características se detallan en la reivindicación independiente adjunta.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en la utilización de dicho material elastomérico para preparar conductos vasculares y sustitutos de válvulas.

Otra representación preferible de la presente invención se describe en la reivindicación dependiente adjunta.

Las características técnicas adicionales y las ventajas de la invención se describirán detalladamente a continuación.

ES 2 271 210 T3

El material elastomérico elaborado según la presente invención tiene características específicas que lo hacen útil en el campo médico.

El material elastomérico, según la presente invención, se puede obtener inicialmente a partir de dos componentes (reactivos).

Un primer componente es poliuretano y el segundo es una silicona, el polidialquilsiloxano.

Los poliuretanos tienen propiedades elastoméricas y características físico-mecánicas tales como buena resistencia a la abrasión, son fácilmente manipulables (extrusión) y tienen buena compatibilidad con los tejidos que son similares a los elastómeros de la silicona.

Desafortunadamente, los poliuretanos utilizados hasta ahora se biodegradan una vez se han implantado en contacto con los tejidos.

Por otro lado, las siliconas tienen óptimas características de biocompatibilidad tal como la hemocompatibilidad (baja activación de las plaquetas y de los factores de coagulación) y una bioestabilidad prolongada en las aplicaciones biomédicas.

Los polímeros de silicona tienen propiedades elastoméricas.

Los elastómeros de la silicona son polímeros lineales de un elevado peso molecular.

No obstante, aunque las siliconas tienen una resistencia excelente y una buena flexibilidad a altas y bajas temperaturas, respectivamente, su resistencia mecánica es mucho menor que la de los poliuretanos.

El material elastomérico de acuerdo con la presente invención tiene unas propiedades específicas debidas al inmejorable compromiso entre las mejores propiedades tanto de los poliuretanos como de las siliconas.

Según la presente invención, en el material elastomérico el contenido en silicona mejora la hemocompatibilidad y las propiedades de bioestabilidad del poliuretano, mientras que el contenido en poliuretano optimiza las características de compatibilidad tisular del componente elastomérico de la silicona.

Las propiedades del material elastomérico de acuerdo con la presente invención se obtienen a partir de la selección de los componentes y de las proporciones estequiométricas entre el primer y segundo componente y a partir de las condiciones particulares de la reacción utilizadas en la síntesis de dicho material.

El material elastomérico tiene una red polimérica interpenetrante (reticulación) que se encuentra entre la de la silicona y la del poliuretano.

Dichos primer y segundo componente es un poliuretano y una silicona, respectivamente.

Un poliuretano se obtiene a partir de la reacción de síntesis entre un alcohol monómero y un isocianato monómero.

Se pueden utilizar preferiblemente poliuretanos fluorinados.

Además, se pueden utilizar co-poliuretanos, en particular, aquellos bloqueados o segmentados. Los poliuretanos se pueden escoger entre los segmentados alifáticos o los segmentados aromáticos.

Preferiblemente, los polímeros utilizados en la presente invención deberían tener propiedades elastoméricas óptimas y buena biocompatibilidad y hemocompatibilidad.

Preferentemente, dichos polímeros deberían tener buena solubilidad y estabilidad a puntos de ebullición relativamente bajos y una buena miscibilidad en solventes basados en el agua.

Convenientemente, dicho primer componente es elegido entre los poliéter-uretanos.

Por ejemplo, los poliéter-uretanos empleados en la presente invención se pueden escoger entre los alifáticos. Un poliéter-uretano alifático se prepara, por ejemplo, a partir de un diisocianato y un poliol. Por otro lado, el diisocianato es elegido, por ejemplo, entre el 1,2-diisocianato etano, 1,5-diisocianato pentano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de metano pentano, 1,9-diisocianato nonano, 1,8-diisocianato octano, 1,4-diisocianato butano, diisocianato de 4,4'-d ciclohexil metano, diisocianato de lisina, diisocianato de 1,4-trans-ciclohexano, dimetilisocianato silano y dietildisocianato silano.

El diisocianato mencionado anteriormente se hace reaccionar con un poliol que tiene un peso molecular de 500 a 10.000 elegido, por ejemplo, entre poli-(etilen adipato), poli-(tetrametilen adipato), poli-(adipato de 1,4-diciclohexildimetileno), poli-(hexametilen oxalato), poli-(hexametilen glutarato), poli-(caprolactona), poli-(óxido de tetrametileno), poli-(óxido de etileno) y poli-(óxido de 1,2-propileno).

ES 2 271 210 T3

Dicho segundo componente es una silicona.

Preferiblemente, dicha silicona es un polidimetilsiloxano (PDMS).

5 Dicho polidimetilsiloxano tiene cuatro grupos terminales, dos para cada porción de la cadena terminal.

Cada uno de las cuatro porciones terminales se pueden bloquear con un grupo acetoxi.

10 Convenientemente, dicho polidimetilsiloxano tiene cuatro grupos acetoxi, dos para cada porción de la cadena terminal.

El material elastomérico según la presente invención se obtiene a partir de una reacción entre un poliéter-uretano (alifático o aromático) y una silicona funcionalizada.

15 Dicha silicona funcionalizada pertenece a una clase de componentes de la silicona que poseen una cadena (esqueleto) PDMS (polidimetilsiloxano) modificada químicamente de tal forma que se obtiene sitios específicos reactivos en las cadenas/porciones terminales o, alternativamente, en las cadenas cortas laterales.

20 Estos grupos reactivos/funcionales pueden ser, entre otros, los siguientes: hidroxilo (-OH), metoxi ($\text{CH}_3\text{O}-$), etoxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), etoxi (CH_3CO_2-), epoxi ($\text{CH}_2\text{CHO}-$), acetoxi ($\text{CH}_3\text{OOO}-$), carboxi (COOH) y amino ($-\text{RNH}_2-$).

25 Los grupos reactivos que se encuentran en la cadena de la silicona pueden formar un puente con los grupos funcionales presentes en el esqueleto del poliuretano y también pueden reaccionar entre ellos originando un material elastomérico de poliuretano y silicona (IPN = red polimérica interpenetrante).

30 Por ejemplo, el solicitante ha probado una clase de PDMS que se ha elegido entre las siliconas que tienen una viscosidad de 300 a 400, como 350 cps, un peso molecular de 5.000 a 50.000 daltons, una densidad de 0,97, un tiempo de reticulación (compuesto puro) de 4 a 8 horas, una resistencia a la tracción mayor que 100 psi (con una elongación superior a 120), una elongación (compuesto puro) superior a 150 y una dureza Shore A mayor que 8.

35 Como ejemplo del tipo de poliéter, aromático o alifático, basado en poliuretanos probado por el solicitante, se ha elegido entre los poliuretanos que tienen una viscosidad de 600 a 900, como 700-800 cps, una dureza Shore A superior a 80, una densidad de, por ejemplo, 1,11, una resistencia a la tracción de 4,2 Mpa (con una elongación del 50%), 5,4 Mpa (con una elongación del 100%) y 10,5 Mpa (con una elongación de 300%) y un peso molecular de 10.000 a 200.000 daltons.

El método utilizado para la preparación del material elastomérico de acuerdo con la presente invención consiste en una reacción química en solución entre un poliuretano y un polidimetilsiloxano (PDMS) funcionalizado.

40 Dicho poliuretano es un poliéter-uretano.

Preferiblemente, dicho polidimetilsiloxano (PDMS) funcionalizado es escogido entre los polidimetilsiloxanos terminados en diacetoxi-silil (contiene cuatro grupos acetoxi, dos para cada cadena terminal).

45 Dicho polidimetilsiloxano se encuentra en solución en presencia de un solvente tal como un tetrahidrofurano/dioxano.

50 Antes de iniciar la reacción de síntesis de dicho primer componente, es conveniente purificar el segundo componente mencionado y también el solvente.

Los solventes utilizados en el proceso según la presente invención son mezclas de los obtenidos a partir de una combinación de tetrahidrofurano y dioxano. Los solventes son destilados por separado en un rotavapor (evaporador rotativo).

55 Convenientemente, el poliuretano es purificado (por ejemplo, cuarenta ciclos de purificación como máximo, de manera preferible treinta ciclos) en un extractor Soxhlet con una solución de acetona/metanol (1:1 v/v). Para llevar a cabo la reacción de síntesis se han controlado determinadas condiciones tales como la temperatura, el nivel de humedad y el tiempo en el que están presentes en el ambiente de la reacción.

60 Con el fin de obtener una interacción eficiente entre los reactivos (componentes), la reacción tiene que realizarse a una temperatura por debajo de 100°C, en agitación y sin pérdida de volumen en el reactor debido a la evaporación del solvente.

65 De esta forma, se introduce un medio de reacción para minimizar la pérdida del volumen en el reactor. Dicho medio de reacción es elegido entre una mezcla de solventes (1:1 v/v), tales como tetrahidrofurano/dioxano.

Además, este medio de reacción (mezcla de los solventes tetrahidrofurano/dioxano 1:1 v/v) tiene una temperatura de ebullición por debajo de 95°C.

ES 2 271 210 T3

Una temperatura por debajo de 95°C permite llevar a cabo una reacción de síntesis a una temperatura de 78 a 88°C y con una pérdida mínima de solvente. La reacción entre el poliuretano y el polidimetilsiloxano se realiza en un reactor, preferiblemente de tres bocas, provisto de camisa de calefacción, un condensador de agua, un agitador magnético y un dispositivo que asegure un flujo de nitrógeno para prevenir que los reactivos (dichos primer y segundo componentes) absorban humedad.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de tiempo entre una y doce horas, siendo preferible de cuatro a seis horas, y a una temperatura de 78 a 88°C, de forma preferible de 80 a 84°C, por ejemplo 82°C.

Convenientemente, en las condiciones de la reacción la cantidad por peso de polidimetilsiloxano funcionalizado puede variar de acuerdo con las propiedades que se obtengan en el material elastomérico.

Preferiblemente, la cantidad de polidimetilsiloxano es del 20 al 60% del peso, siendo aún más preferible del 20 al 40% y de manera conveniente del 30 al 40% del peso.

La reacción de síntesis del material elastomérico transcurre probablemente en dos pasos.

En la práctica, las condiciones de la reacción dentro del reactor, por ejemplo en uno de tres bocas (temperatura, agitación y ambiente de nitrógeno para evitar la humedad), son tales que el polidimetilsiloxano funcionalizado reacciona con los átomos de hidrógeno de las porciones del uretano presentes en la cadena de poliuretano. La formación de puentes químicos crea una reticulación. En la Figura 1 se muestra como, en efecto, los dos grupos acetoxi que se encuentran en el polidimetilsiloxano unen como un puente a los dos esqueletos (dos cadenas de uretano).

Asimismo, en la Figura 1 se observa la reticulación en la cadena del poliuretano producida mediante la formación del enlace con las funciones tetraacetoxi presentes en el polidimetilsiloxano tetrafuncionalizado.

De esta forma, durante la polimerización del material (mediante colado o atomización) la cantidad restante de polidimetilsiloxano tetraacetoxi-funcionalizado y, en presencia de una atmósfera húmeda o agua, reacciona y origina una reacción de condensación. Esta reacción de condensación convierte la silicona "pre-polímero" en un polímero con un peso molecular elevado (material elastomérico). En las Figuras 2 y 3 se muestra de forma esquemática como el subproducto de la reacción es ácido acético. Éste se obtiene a partir del mecanismo de la reacción y de la reticulación del polidimetilsiloxano.

En la Figura 2 se expone el mecanismo de reticulación del polidimetilsiloxano tetraacetoxi-funcionalizado.

La Figura 3 muestra la formación de una red tridimensional (reticulación de los puentes químicos) debido a la presencia del polidimetilsiloxano tetraacetoxi-funcionalizado.

A continuación, una vez que la síntesis ha finalizado, el material elastomérico preparado con el método descrito anteriormente, se filtra para eliminar los residuos sin reaccionar de dichos primer y segundo componentes. El material elastomérico se almacena a bajas temperaturas hasta que sea utilizado para preparar productos semi-terminados tipo película que contienen diferentes porcentajes de silicona.

Tests de caracterización

De acuerdo con la presente invención, el material elastomérico preparado como se ha descrito anteriormente ha sido sometido a una serie de tests de caracterización.

Una muestra de película se ha caracterizado mediante observación microscópica y análisis de calor (DSC, calorímetro diferencial de barrido).

El análisis DSC permite medir la temperatura de transición del cristal (T_c), la temperatura de cristalización y la temperatura del punto de fusión.

Estos datos se obtienen sometiendo al material a diferentes ciclos de calor.

Estos parámetros de caracterización del material son necesarios para identificar las propiedades del material elastomérico según la presente invención. Dependiendo de sus propiedades, el material elastomérico es empleado para preparar sustitutos de válvulas y conductos vasculares.

En la Figura 4 se muestra a modo de referencia un análisis DSC del polidimetilsiloxano (PDMS) puro.

Se puede observar también en la Figura 4 el pico característico del polidimetilsiloxano puro.

Asimismo, el funcionamiento del material según la presente invención se muestra en la Figura 4. Éste contiene PDMS en un 20% del peso en comparación con un material conocido como Cardiothane® 51 (poliuretano comercial) que contiene en mezcla PDMS químicamente no reticulado y liberable en un 10% del peso. En la Figura 5 se observa

un espectro DSC del Cardiothane® 51 y del material elastomérico de la presente invención obtenido a partir de un poliuretano (PU) aromático que contiene polidimetilsiloxano (PDMS) funcionalizado en un 20% del peso.

La Figura 6 muestra un test comparativo entre: un poliuretano (PU) denominado Estane, un material Cardiothane® 51 [mezcla de un poliuretano (PU) y un polidimetilsiloxano (PDMS)] y el material elastomérico según la presente invención, que se ha obtenido a partir de la síntesis de poliuretano aromático y de polidimetilsiloxano funcionalizado en un 20% del peso.

Un análisis de las curvas DSC, según se muestra en la Figura 6, indica los picos característicos del PDMS a una temperatura de aproximadamente -45°C lo que está asociado con la cristalización del material.

La gráfica DSC del poliuretano (Estane), un material conocido como polímero amorfo, no muestra ningún pico de cristalización en el rango completo de temperatura que hemos investigado (Figura 6). Por consiguiente, el área del pico de fusión del PDMS representa una indicación para determinar la cantidad de polidimetilsiloxano libre (químicamente no enlazado) que se encuentra presente en el material de acuerdo con la presente invención.

Tal y como se puede observar en la Figura 5, el pico del PDMS en el Cardiothane® 51 (contiene menos del 10% de PDMS no enlazado) es aproximadamente tres veces superior al pico obtenido con el material según la presente invención que contiene un 20% de PDMS químicamente reticulado.

Esto significa que en el material de acuerdo con la presente invención, el PDMS está químicamente enlazado con el poliuretano en mayor cantidad que el PDMS en el Cardiothane® 51. Por este motivo, la cantidad de PDMS que puede ser cristalizado en el material y que se encuentra libre dentro del mismo es menor.

El material elastomérico según la presente invención también se ha evaluado y caracterizado mediante espectroscopia de infrarrojo RTA -IR-TF (Reflectancia Total Atenuada- Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier).

En la práctica, el material de acuerdo con la presente invención es irradiado con un haz infrarrojo de una longitud de onda de 4.000 a 650 cm⁻¹. El haz de radiación es reflejado por un cristal de diamante que tiene un alto índice de refracción.

Se han analizado películas de poliuretano puro (Estane), polidimetilsiloxano tetraacetoxi-funcionalizado reticulado y material elastomérico según la presente invención que contiene una concentración de PDMS del 10, 20, 40, 50, 60, 80 y 100%. Las películas mencionadas se han elaborado utilizando la técnica de "colado", por la que se puede obtener una película fina a partir de una solución inicial diluida de polímero.

La mezcla del solvente utilizado se evapora ligeramente a temperatura ambiente ya que el tetrahidrofurano y el dioxano son altamente volátiles. Por tanto, el polímero puede ser depositado como una película fina homogénea que es reticulada bajo atmósfera húmeda.

La concentración de PDMS en el material elastomérico representa un valor crítico para la obtención del material final con las características y propiedades correspondientes. De hecho, se pueden observar dos situaciones y comportamientos diferentes del material.

En un primer caso, el material elastomérico que contiene PDMS en un 10 a un 40% del peso tiene un espectro IR (Figura 7) con los picos característicos de los grupos del poliuretano que se encuentran presentes en la superficie del material.

En un segundo caso, el material elastomérico que contiene PDMS en un 60 a un 90% del peso tiene un espectro IR (Figura 8) con los picos característicos de los grupos del PDMS que se encuentran presentes en dicho material.

Estos estudios preliminares muestran que en el material elastomérico según la presente invención, la cantidad de silicona sin reaccionar (libre) es mínima debido a que la mayor parte de la misma está enlazada químicamente con las cadenas del poliuretano y está reticulada con otras moléculas PDMS. De esta manera, se forma una red interpenetrante de PDMS con poliuretano reticulado. Desde un punto de vista teórico, se puede imaginar dicho polímero reticulado como una molécula lineal que contiene macrociclos que poseen varios tamaños en sus cadenas.

Esta estructura tridimensional particular permite que el material elastomérico de acuerdo con la presente invención posea propiedades tanto de biocompatibilidad, bioestabilidad y hemocompatibilidad como mecánicas siendo éstas superiores a las análogas del material comercial.

Los análisis realizados han mostrado que la concentración crítica de PDMS es del 30 al 40% del peso. El PDMS hace que la superficie del material elastomérico sea capaz de comportarse como la superficie de una silicona usual. Por tanto, esto lo hace útil para la fabricación y creación específica de dispositivos que estén revestidos con el material elastomérico según la presente invención y que tengan propiedades de superficie de contacto con sangre excelentes o que se empleen para el desarrollo de injertos vasculares de pequeño diámetro.

La composición se obtiene mediante un proceso de síntesis que da lugar a una red polimérica interpenetrante.

ES 2 271 210 T3

En esta estructura particular (red polimérica interpenetrante) se combinan las excelentes propiedades físico-químicas del poliuretano con las de bioestabilidad y hemocompatibilidad de la silicona.

Otro objetivo de la presente invención consiste en la utilización de dicho material para elaborar conductos vasculares con microdiámetros y para recubrir stents metálicos intravasculares y prótesis vasculares.

De igual forma, con el material elastomérico se pueden preparar conductos vasculares de pequeño diámetro, parches cardiovasculares, hojas de válvulas y hojas para prótesis de válvulas.

Como alternativa, se pueden recubrir con polipropileno, de forma preferible, las mallas abdominales (para evitar la adhesión intestinal) o con poliéster las prótesis.

Desde el punto de vista funcional, se han evaluado mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* prótesis de válvulas como tales, cubiertas de stents metálicos intravasculares y prótesis vasculares de DACRON®.

Desde el punto de vista físico, la composición según la presente invención ha sido caracterizada mediante análisis de estiramiento mecánico y dilatación circunferencial. Estos tests han demostrado que la presencia de una cantidad determinada de PDMS funcionalizado (30 al 40% del peso) en el material elastomérico, por ejemplo 40% del peso, le confiere propiedades isotrópicas.

Puesto que la biocompatibilidad es motivo de especial interés, se han llevado a cabo varios tests con el fin de evaluar las características de toxicidad, bioestabilidad y hemocompatibilidad.

Por tanto, la composición se ha analizado mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* cultivando diferentes tipos celulares en presencia de extractos del material.

Como material de referencia se han escogido tres polímeros comerciales de los que se conoce su ausencia de citotoxicidad. Éstos se han comparado con la citotoxicidad de porcentajes crecientes de silicona PDMS (10, 30, 40 y 100%) del material elastomérico según la presente invención. Los ensayos se han realizado de acuerdo con las normas ISO (10993-5, Ensayos de citotoxicidad: métodos *in vitro*).

Al final del periodo de incubación de las células con los extractos, se ha evaluado cualitativamente la presencia o ausencia de efecto citotóxico mediante los tests MTT, rojo neutro incorporación de bromodeoxiuridina (BrdU).

Los resultados obtenidos de los tests de citotoxicidad *in vitro* del material elastomérico, según la presente invención, se compararon con los de los polímeros utilizados como referencia e indicaron que el nuevo material es no tóxico.

La ausencia de toxicidad ha sido posteriormente confirmada mediante ensayos *in vivo* realizados en el sistema intramuscular (musculatura paraventral de conejo) e incluyendo la incorporación de tiras del material durante una semana (ISO 10993-6, Ensayos para efectos locales después de la implantación).

La reacción inflamatoria potencial causada por la implantación de diferentes porcentajes de silicona PDMS del material según la presente invención, se ha evaluado mediante análisis que incluían la incorporación de tiras del material en el músculo paravertebral de conejo durante un periodo de 8 a 12 meses.

Los análisis histológicos (hematoxilina-eosina) e inmunohistoquímicos (mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células inflamatorias, en particular los macrófagos) del tejido adyacente al sitio de la implantación, han indicado la ausencia de reacciones inflamatorias debidas a porcentajes del 20, 30 y 40% de silicona del material según la presente invención. Sin embargo, se ha observado que la silicona ha producido reacción significativa a porcentajes tanto superiores como inferiores a los anteriormente mencionados.

La bioestabilidad se ha evaluado mediante la implantación en la región dorsal-lumbar de rata de tiras del material como tales y también después de un 100% de estiramiento. Las muestras explantadas y analizadas mediante MEB e IR-TE han mostrado una ausencia de biodegradación del material con contenidos en silicona del 30 y el 40% con respecto a los porcentajes superiores e inferiores. Por otro lado, se ha analizado la hemocompatibilidad de prótesis vasculares elaboradas con la composición según la presente invención mediante tests *in vitro* integrados por circulación de sangre humana e implantación by-pass de la arteria carótida de oveja. Los tests *in vitro* de diferentes porcentajes de silicona del material elastomérico han tenido en cuenta algunos parámetros referentes a la activación y la adhesión de las plaquetas. Los resultados obtenidos han identificado al material elastomérico con un contenido del 30 al 40% de silicona como el menos trombogénico. Por tanto, este material elastomérico ha sido elegido para realizar las subsiguientes implantaciones *in vivo*.

Hasta ahora se han conseguido excelentes resultados con prótesis vasculares que todavía son permeables después de diez y doce meses de la implantación.

ES 2 271 210 T3

Además, se ha observado una endotelización del material en algunas prótesis explantadas veinte días después de la implantación.

Esto es un rasgo distintivo no hallado con otros materiales comerciales.

Puesto que la preparación de los stents metálicos endovasculares es un punto de especial interés, se ha elaborado con el material según la presente invención un recubrimiento completo de 6 micras de grosor que reviste totalmente los filamentos tanto por dentro como por fuera.

Dicho recubrimiento se ha observado mediante MEB utilizando análisis morfológicos y microanálisis.

Dado que se han obtenido óptimos resultados de hemocompatibilidad con las prótesis, se ha elegido un condensado de silicona del 30 al 40% del peso del material según la presente invención para revestir los stents que han sido implantados, mediante cirugía angioplástica, en la arteria femoral de oveja durante una semana.

Se ha demostrado la ausencia de formaciones trombóticas en los stents explantados por lo que han mantenido los vasos sanguíneos completamente permeables.

En el material elastomérico de acuerdo con la presente invención la silicona PDMS está entre un 20 y un 40% del peso.

Una concentración de polidimetilsiloxano del 20 al 40% del peso garantiza un daño celular bajo, una reacción inflamatoria mínima y una elevada estabilidad. Por otro lado, una concentración demasiado elevada de polidimetilsiloxano, por ejemplo superior al 60% del peso, causa daño celular.

En la práctica, las investigaciones realizadas con el material elastomérico de acuerdo con la presente invención han demostrado que la silicona PDMS tiene tal efecto protector hacia el poliuretano que lo preserva de la biodegradación.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un material elastomérico que comprende un paso en el que un poliéter-uretano se hace reaccionar con un polidimetilsiloxano que contiene cuatro grupos acetoxi terminales, dos para cada porción de la cadena terminal, en presencia de un solvente a una temperatura comprendida entre 78 y 88°C y en una atmósfera libre de oxígeno.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha reacción es llevada a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

3. Un proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha reacción es realizada durante un periodo de tiempo de 1 a 12 horas.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en el que dicha reacción es realizada durante un periodo de tiempo de 4 a 6 horas.

5. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el solvente es una mezcla de tetrahidrofurano/dioxano.

6. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicha temperatura está comprendida entre 80 y 84°C.

7. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la concentración de dicho polidimetilsiloxano en la reacción está comprendida entre el 20 y el 40% del peso.

8. Un proceso según la reivindicación 7, en el que la concentración está comprendida entre el 30 y el 40% del peso.

9. Un proceso según la reivindicación 8, en el que dicho polidimetilsiloxano es elegido entre los polidimetilsiloxanos que poseen una viscosidad de 300 a 400 cps, un peso molecular de 5.000 a 50.000 daltons, un tiempo de reticulación de 4 a 8 horas (basado en el compuesto puro), una elongación superior a 150 (basado en el compuesto puro) y una dureza Shore A mayor que 8.

10. Un proceso según la reivindicación 1, en el que dicho poliéteruretano es elegido entre los poliéteruretanos que tienen una viscosidad de 600 a 900 cps, un peso molecular de 10.000 a 200.000 daltons y una dureza Shore A superior a 80.

11. Un material elastomérico obtenido a partir de un proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10.

12. La utilización del material según la reivindicación 11, para preparar conductos vasculares con microdiámetros, conductos vasculares de pequeño diámetro, injertos vasculares de pequeño diámetro, prótesis de válvulas, parches cardiovasculares y hojas para prótesis de válvulas.

13. La utilización del material según la reivindicación 11, para preparar un recubrimiento para los stents metálicos, prótesis vasculares de poliéster y mallas abdominales de polipropileno.

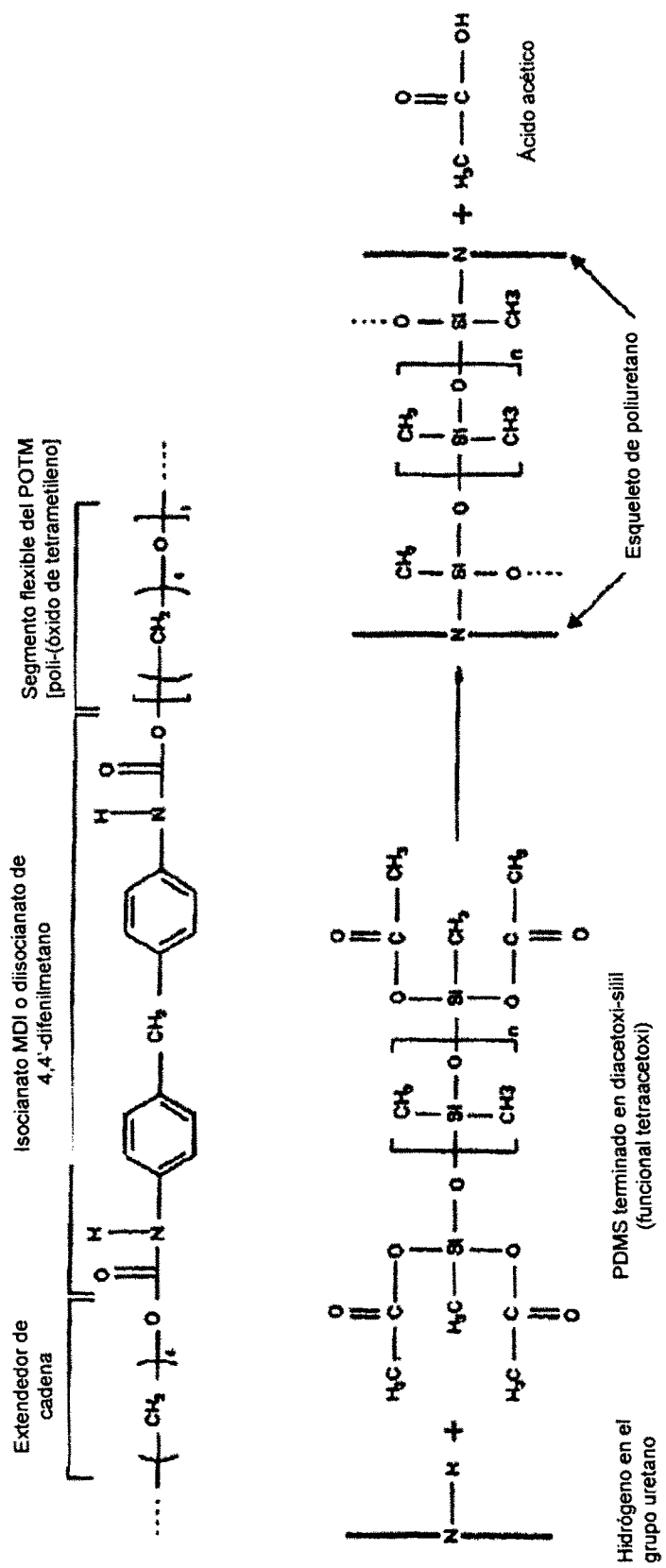


Fig. 1

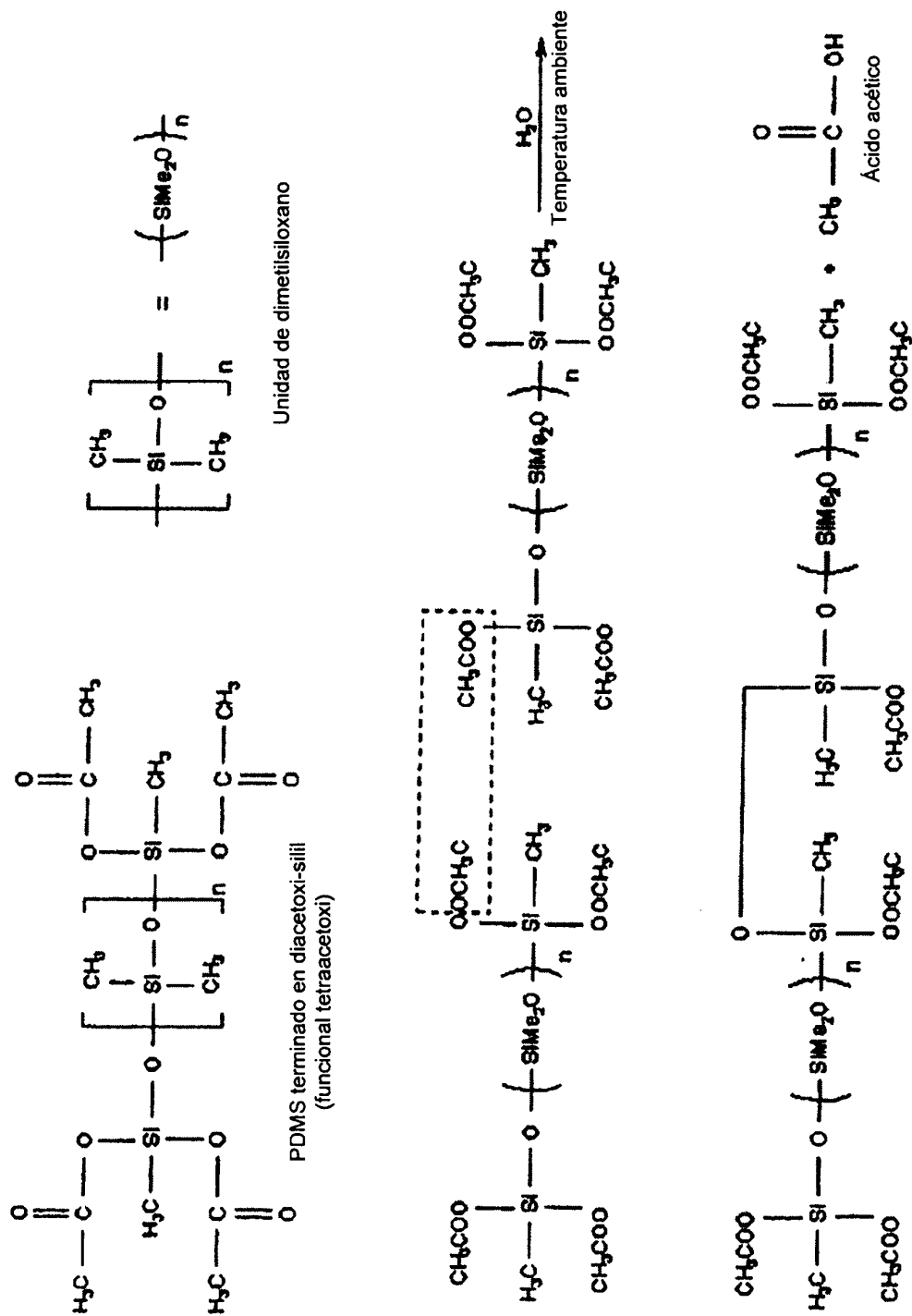


FIG. 2

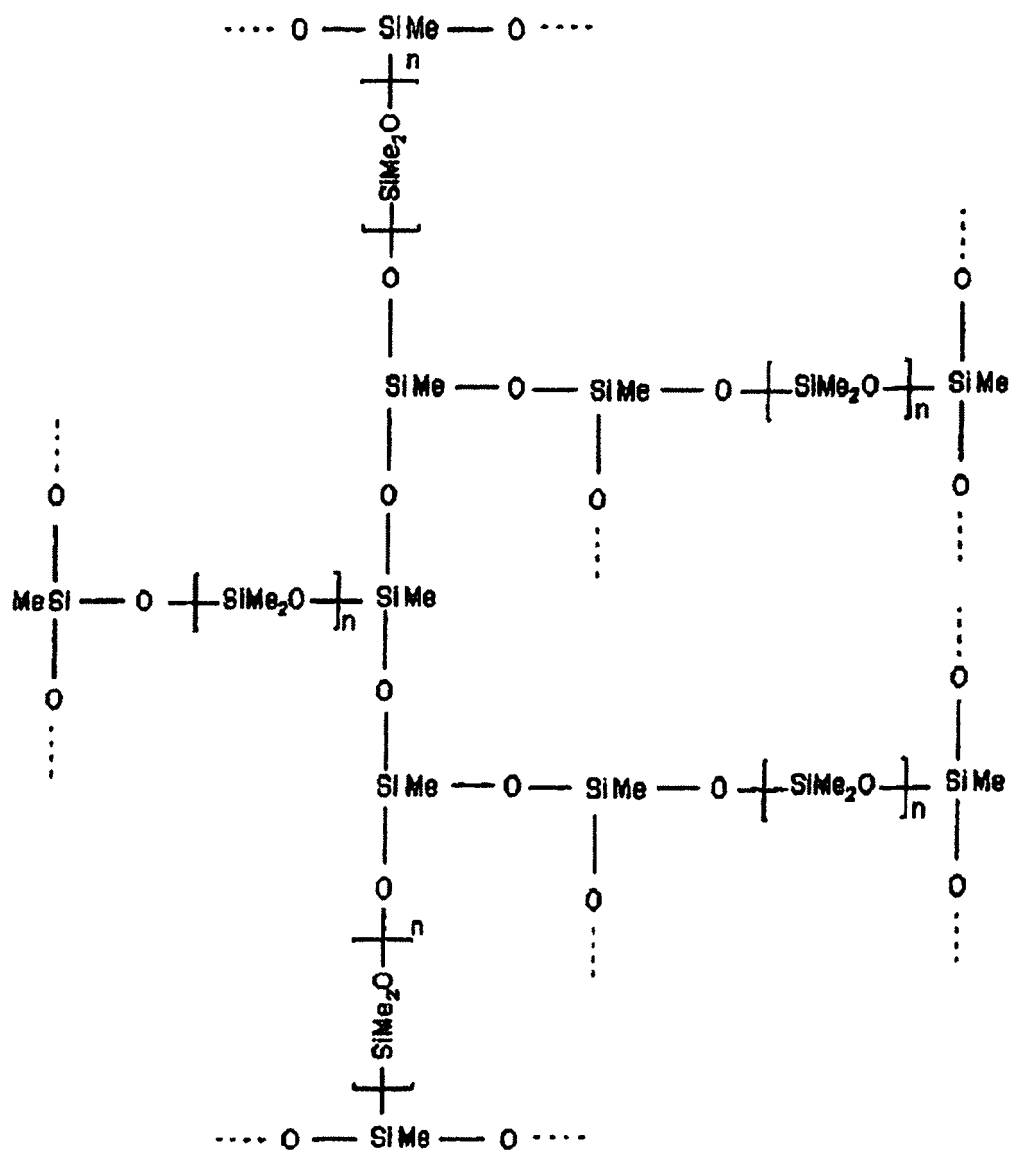


FIG. 3

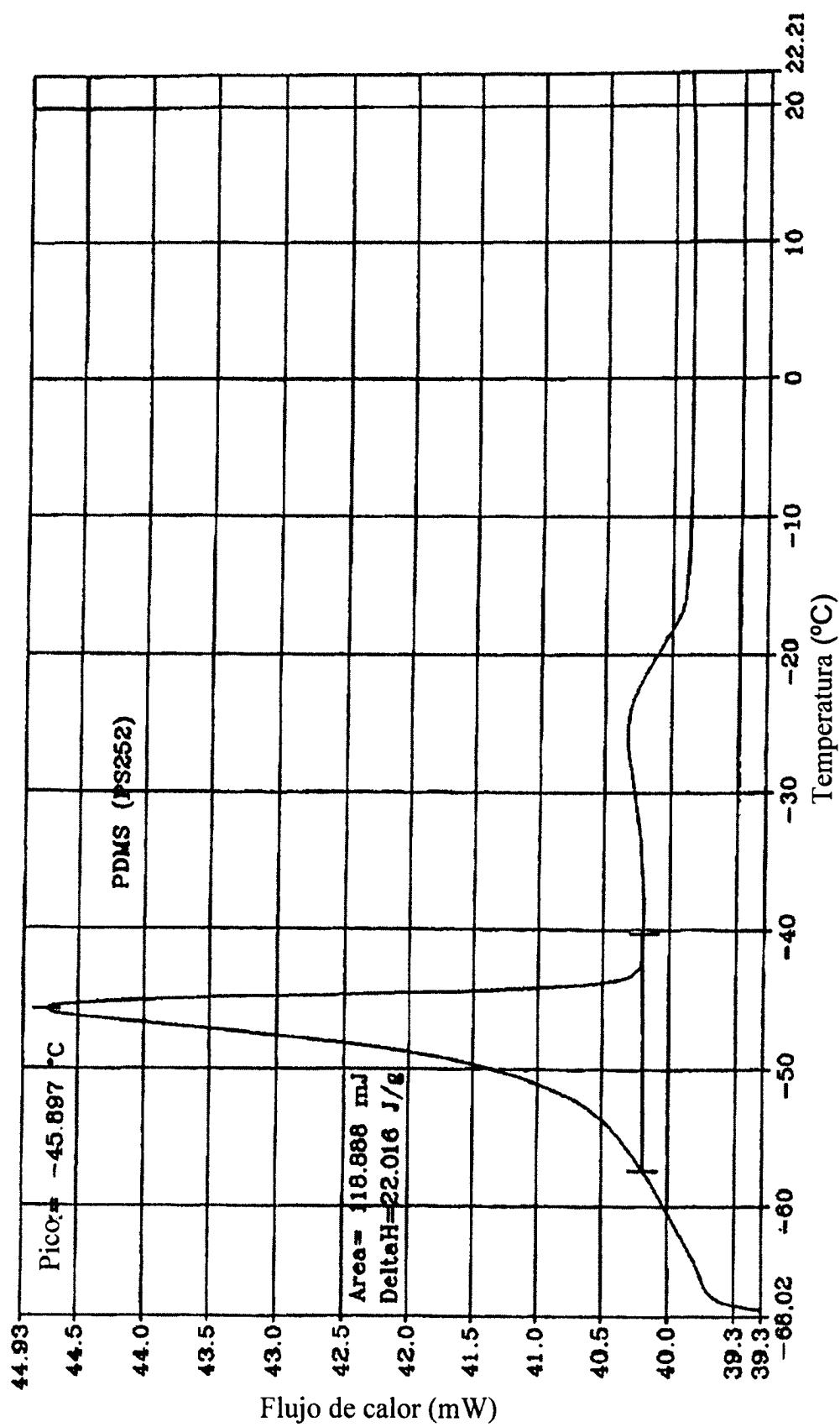


FIG. 4

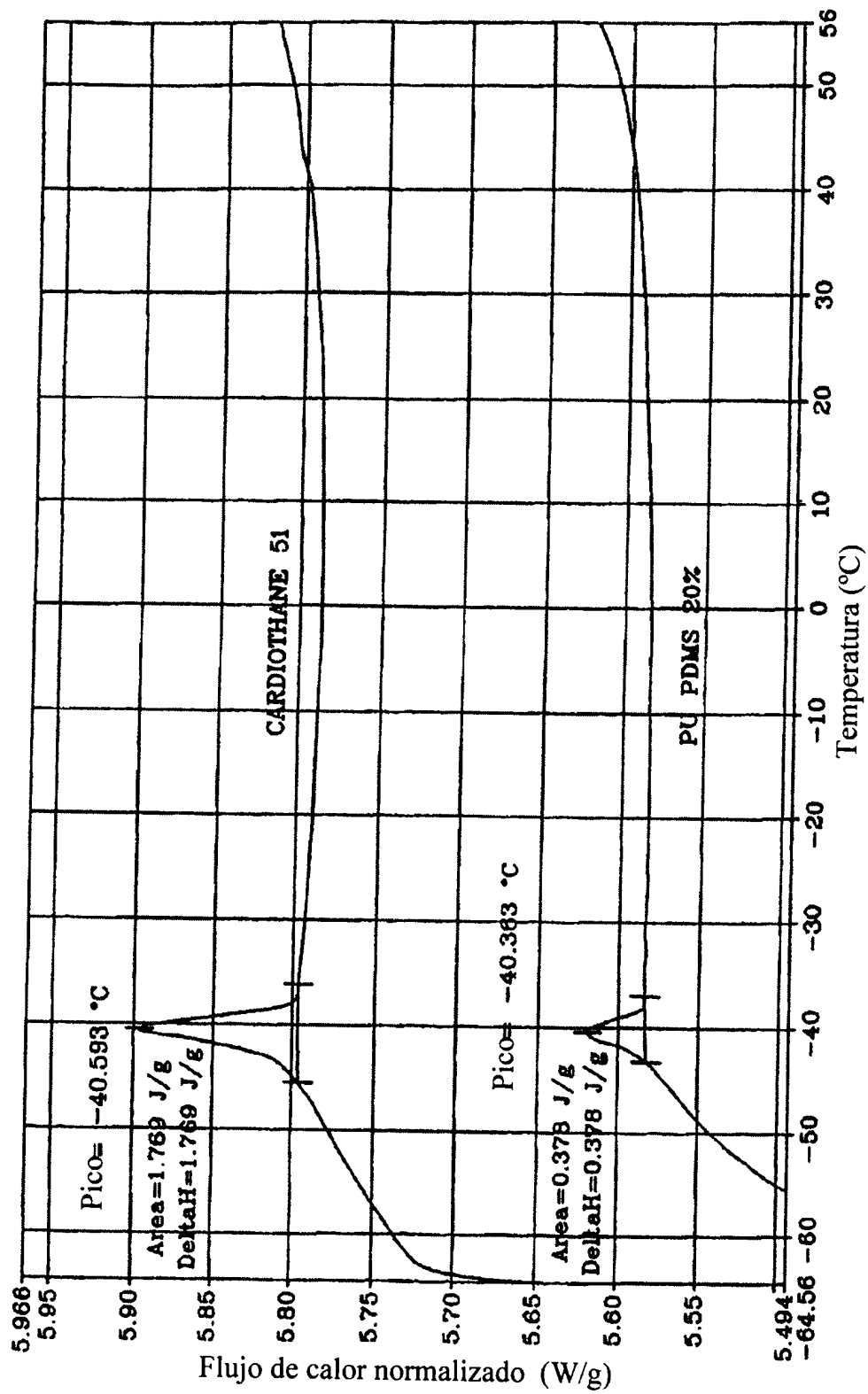


FIG. 5

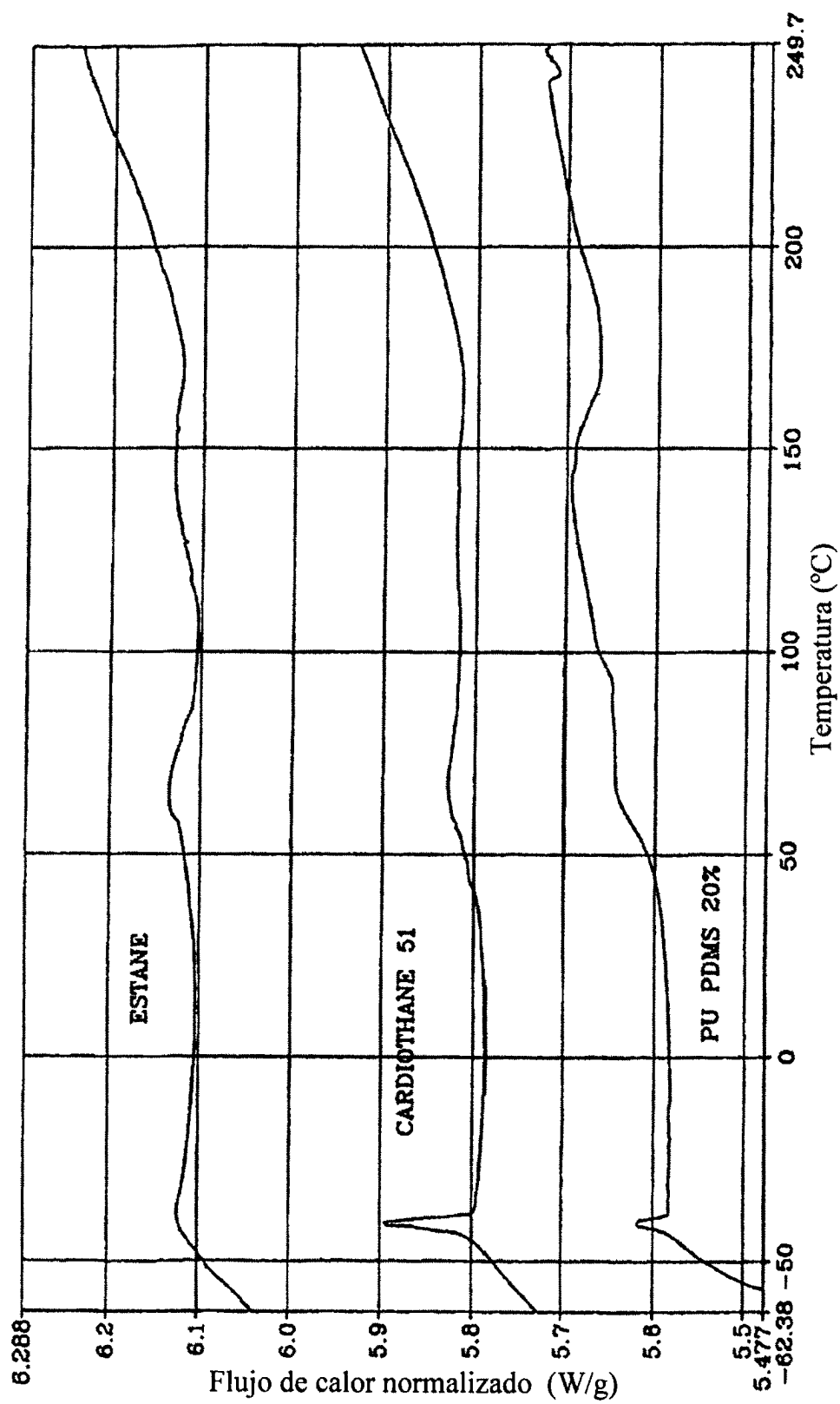


FIG. 6

ES 2 271 210 T3

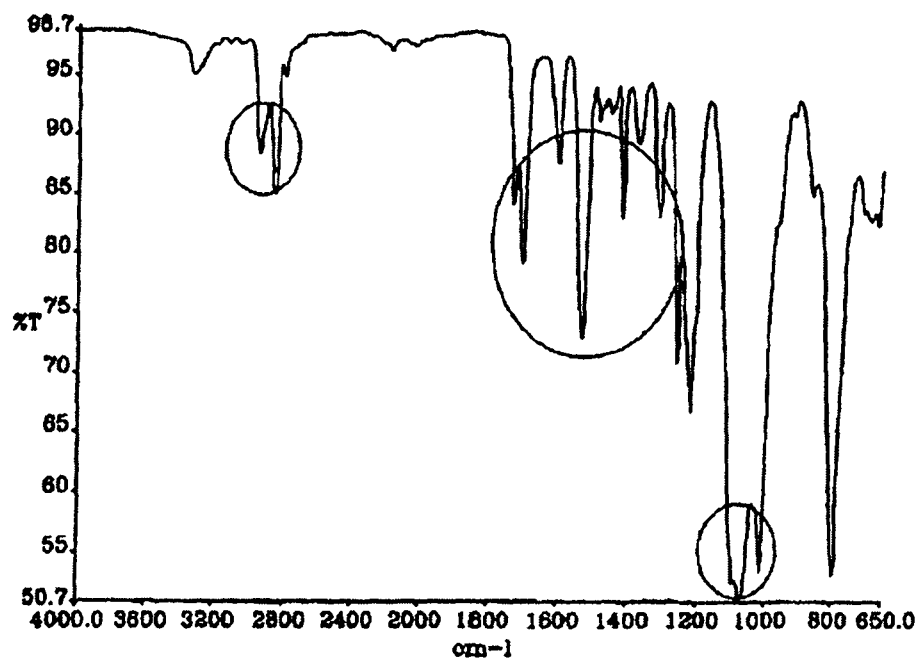


FIG. 7

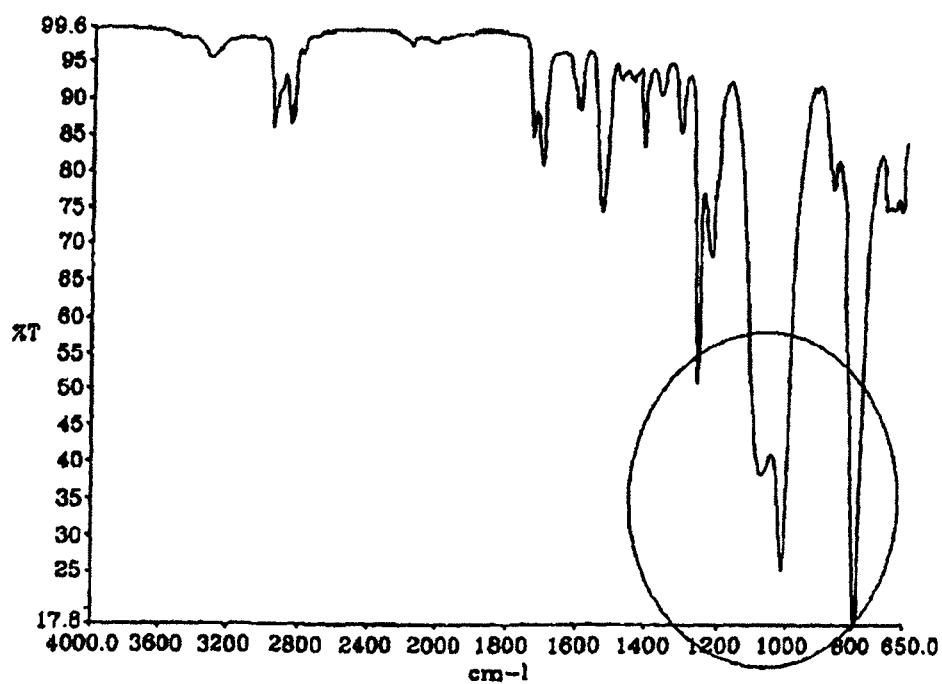


FIG. 8