

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 807**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)
C08G 63/08	(2006.01)
C08G 63/664	(2006.01)
C08G 63/91	(2006.01)
C08G 69/44	(2006.01)
B33Y 80/00	(2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2020 PCT/EP2020/069855**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021 WO21013629**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2020 E 20740311 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 3999131**

54 Título: **Polímeros biorreabsorbibles multibloques con memoria de forma**

30 Prioridad:

19.07.2019 US 201916517192

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

27.02.2025

73 Titular/es:

**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.00%)
Rellinghauser Straße 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIAN-FENG;
XUE, TENG;
JONES, MARSHALL, SCOTT;
PRABHU, BALAJI y
KARAU, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 999 807 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

Polímeros biorreabsorbibles multibloques con memoria de forma

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a la síntesis de polímeros biorreabsorbibles multibloques que portan segmentos poliméricos duros y blandos. La invención se refiere además a polímeros biorreabsorbibles con propiedades de memoria de forma. La invención también se refiere al uso de tales polímeros como relleno óseo, cierre vascular y otros dispositivos de hemostasia, aneurismas, dispositivos de mastectomía, y aplicaciones de endoprótesis. La invención se refiere también al uso de tales polímeros para aplicaciones en aplicaciones de degradación rápida e impresión 3D. La invención también se refiere al uso de tales compuestos como plataformas de administración de fármacos.

15 Antecedentes de la invención

Los polímeros con memoria de forma (SMP) representan una clase de materiales sensibles a estímulos para los cuales la respuesta es un cambio en la forma de un artículo hecho a partir del SMP en función de un estímulo externo tal como la temperatura, la electricidad, el magnetismo, etc. El polímero se puede deformar y posteriormente fijar en una forma temporal, que permanecería estable a menos que se exponga a un estímulo externo apropiado que haga que el polímero recupere su forma original (o permanente). Aunque se pueden utilizar diversas formas de estímulos externos como desencadenantes de la recuperación, el más típico es el calentamiento directo, que produce un aumento de la temperatura.

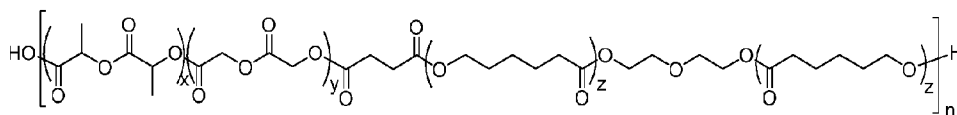
Debido a su comportamiento único, los materiales con memoria de forma están a punto de comercializarse para aplicaciones médicas tales como catéteres, yesos óseos, prótesis, introductores autodilatadores, y endoprótesis. En los últimos años, ha habido un creciente interés en los polímeros termoplásticos con memoria de forma, debido a que es más fácil ajustar su temperatura de transición y debido a su superior deformación máxima en comparación con los polímeros termoplásticos regulares. El intervalo de temperaturas para la transición de forma cubre el intervalo de temperatura del cuerpo humano. Estos atributos, junto con su biocompatibilidad comprobada, precio competitivo y facilidad con que se pueden sintetizar, hacen que los SMP sean explotables para aplicaciones médicas. Ya se ha desarrollado un grupo de materiales de implantes con propiedades de memoria de forma para aplicaciones biomédicas.

Los SMP también son buenos candidatos para su uso como películas delgadas para recubrir la superficie de biomateriales metálicos para inhibir la fuga de elementos potencialmente tóxicos y mejorar su biocompatibilidad, o simplemente para la esterilización requerida del dispositivo. Se ha demostrado que este procedimiento es beneficioso para prevenir la degradación de los materiales de los implantes. El documento US2003139567 describe un copolímero multibloques de lactida (glicolida o lactida/glicolida)épsilon-caprolactona biodegradable ordenado secuencialmente, y un procedimiento para su preparación.

40 Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar polímeros biorreabsorbibles que se puedan usar como memoria de forma, preferiblemente con degradación rápida para aplicaciones tales como relleno óseo, cierre vascular, endoprótesis, impresión 3D, y administración de fármacos.

La presente invención se refiere a un polímero biorreabsorbible de Fórmula A



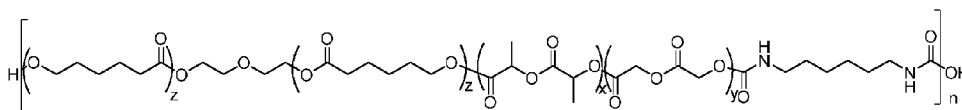
(Fórmula A)

en la que:

- 55 x está entre 0 y 2.000;
- y está entre 0 y 2.000;
- x más y está entre 2 y 2000;
- 60 z está entre 2 y 2.000; y

n está entre 1 y 1.000.

La presente invención se refiere a un polímero biorreabsorbible de Fórmula B



(Fórmula B)

en la que:

x está entre 0 y 2.000;

y está entre 0 y 2.000;

x más y está entre 2 y 2000;

z está entre 2 y 2.000; y

n está entre 1 y 1.000.

En todavía otro aspecto, se describe una composición que comprende: un polímero biorreabsorbible de Fórmula A o B, o una mezcla de los mismos.

En todavía otro aspecto, se describe una composición que comprende: un polímero biorreabsorbible de Fórmula A o B, o una mezcla de los mismos; y un aditivo.

Se expondrán ventajas adicionales en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas que se describen a continuación se realizarán y alcanzarán mediante los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son sólo ejemplares y explicativas, y no son restrictivas.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

la FIG. 1. es un esquema de reacción que muestra la síntesis de la Fórmula A,

la FIG. 2. es un esquema de reacción que muestra la síntesis de la Fórmula B,

la FIG. 3. representa la fijación y recuperación de la forma en función del tiempo del copolímero multibloques de PLLA-PCL en un intervalo de temperatura de -60 °C a 40 °C.

la FIG. 4. representa la fijación y recuperación de la forma en función la temperatura del copolímero multibloques de PLLA-PCL en un intervalo de temperatura de -60 °C a 40 °C.

Descripción detallada de la invención

Antes de explicar y describir los presentes compuestos y procedimientos, se debe entender que los aspectos descritos aquí no se limitan a procedimientos, compuestos, métodos sintéticos, artículos, dispositivos o usos específicos, ya que, por supuesto, estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada aquí tiene como finalidad describir aspectos particulares únicamente y, a menos que se defina específicamente aquí, no pretende ser limitativa.

Se describen aquí polímeros biorreabsorbibles que tienen segmentos poliméricos duros y blandos. Los polímeros biorreabsorbibles descritos proporcionan la ventaja de un perfil biodegradable y la capacidad de procesarse con aditivos para formar materiales compuestos. Otra ventaja es que se puede extender a un amplio intervalo de aplicaciones, incluyendo memoria de forma, relleno óseo, cierre vascular, endoprótesis, aplicaciones de degradación rápida, impresión 3D, y plataformas de administración de fármacos, etc.

Definición de términos

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos normales en la técnica. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluidas las definiciones. A continuación se describen métodos y materiales preferidos, aunque en la práctica o ensayo de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad. Los materiales, métodos y ejemplos aquí descritos son sólo ilustrativos, y no pretenden ser limitativos.

Los términos "comprende(n)", "incluye(n)", "que tiene", "tiene", "puede", "contiene(n)", y variantes de los mismos, como se usan aquí, pretenden ser frases, términos o palabras de transición abiertos que no excluyen la posibilidad de actos o estructuras adicionales. Las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La presente descripción también contempla otras realizaciones "que comprenden", "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" las realizaciones o elementos presentados en esta memoria, ya sea que se establezcan explícitamente o no.

El término conjuntivo "o" incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más elementos enumerados asociados por el término conjuntivo. Por ejemplo, la expresión "un aparato que comprende A o B" puede referirse a un aparato que incluye A en donde B no está presente, un aparato que incluye B en donde A no está presente, o un aparato en donde tanto A como B están presentes. Las expresiones "al menos uno de A, B,... y N" o "al menos uno de A, B,... N, o combinaciones de los mismos" se definen en el sentido más amplio para dar a entender uno o más elementos seleccionados del grupo que comprende A, B,... y N, es decir, cualquier combinación de uno o más de los elementos A, B,... o N incluyendo cualquier elemento solo o en combinación con uno o más de los otros elementos que también pueden incluir, en combinación, elementos adicionales no enumerados.

El modificador "aproximadamente", usado en conexión con una cantidad, incluye el valor indicado, y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye al menos el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). También se debe considerar que el modificador "aproximadamente" describe el intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos finales. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a aproximadamente 4" también describe el intervalo "de 2 a 4". El término "aproximadamente" puede referirse a más o menos el 10 % del número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 10 %" puede indicar un intervalo de 9 % a 11 %, y "aproximadamente 1" puede significar de 0,9 a 1,1. Otros significados de "aproximadamente" pueden resultar evidentes a partir del contexto, tal como redondeo, por lo que, por ejemplo, "aproximadamente 1" también puede significar de 0,5 a 1,4.

La expresión "% en peso" significa porcentaje en peso.

El término "p/p" significa peso en peso.

Para los fines de la presente invención, la expresión "efecto de memoria de forma" se refiere a polímeros que tienen la capacidad de volver de un estado deformado (forma temporal) a su forma original (permanente) inducida por un estímulo externo (desencadenante), tal como un cambio de temperatura.

Para los fines de la presente invención, el término "biodegradable" se refiere a polímeros que se disuelven o degradan in vivo dentro de un período de tiempo que es aceptable en una situación terapéutica particular. Tal producto disuelto o degradado puede incluir una especie química más pequeña. La degradación se puede producir, por ejemplo, por procedimientos enzimáticos, químicos y/o físicos. La biodegradación tardar típicamente menos de cinco años, y por lo general, menos de un año después de la exposición a un pH y una temperatura fisiológicos, tal como un pH que oscila de 6 a 9 y una temperatura que oscila de 22 °C a 40 °C.

Para los fines de la presente invención, la expresión "pieza impresa en 3D" se refiere a una pieza impresa mediante una impresora 3D. Una impresora 3D incluye, pero no se limita a, bioplotter, fabricación de filamentos fundidos (FFF), sinterización selectiva por láser (SLS), y estereolitografía (SLA). Una pieza impresa en 3D también puede ser una pieza bioimpresa.

Para los fines de la presente invención, la expresión "impresora térmica" se refiere a una impresora que puede imprimir termoplásticos. Una impresora térmica incluye, pero no se limita a, fabricación de filamento fundido (FFF), e inyección de aglutinante.

La expresión "tejidos biológicos" incluye, pero no se limita a, tejidos blandos humanos, piel, capa subcutánea, membranas mucosas, cartílago, ligamentos, tendones, tejidos musculares, vasos sanguíneos, órganos humanos, tejidos musculares cardíacos, válvulas cardíacas, tejidos nerviosos, pericardio, pleuras, y peritoneo.

Los polímeros biodegradables adecuados de la invención, que pueden estar presentes además en la composición además de los polímeros biorreabsorbibles A y/o B, incluyen, sin limitación, poli(láctida), una poli(glicolida), una poli(láctida-co-glicolida), una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfaceno), un poli(hidroxibutirato), un

copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato), una poli(lactida-co-caprolactona), un policarbonato, una poliesteramida, un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquilenos), un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), una poliamida, una poliesteramida, un polieteréster, un poliactal, un policianoacrilato, un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), poliacetales, policetales, polifosfoésteres, polihidroxivaleratos o un copolímero que contiene un polihidroxivalerato, oxalatos de polialquilenos, succinatos de polialquilenos, poli(ácido maleico), y copolímeros, terpolímeros, combinaciones de los mismos.

La invención se refiere a polímeros biorreabsorbibles según la Fórmula A y la Fórmula B como se expone en las reivindicaciones 1 y 2.

El valor x del polímero biorreabsorbible A o B está entre 0 y 2.000. Preferiblemente, el valor x del polímero biorreabsorbible A o B está entre 1 y 800. Más preferiblemente, el valor x está entre 2 y 500.

El valor y del polímero biorreabsorbible A o B está entre 0 y 2.000. Preferiblemente, el valor n del polímero biorreabsorbible A o B está entre 1 y 800. Más preferiblemente, el valor x está entre 2 y 500.

El valor x más y del polímero biorreabsorbible A o B está entre 2 y 2.000. Preferiblemente, el valor de x más y está entre 20 y 800. Más preferiblemente, el valor de x más y está entre 20 y 500.

El valor z del polímero biorreabsorbible A o B está entre 2 y 2.000. Preferiblemente, el valor n del polímero biorreabsorbible A o B está entre 10 y 800. Más preferiblemente, el valor z del polímero biorreabsorbible A o B está entre 15 y 300.

El valor n del polímero biorreabsorbible A o B está entre 1 y 1.000. Preferiblemente, el valor n del polímero biorreabsorbible A o B está entre 2 y 500. Más preferiblemente, el valor n está entre 5 y 300.

La relación entre el valor x más y y el valor z está entre 1 y 100. Preferiblemente, la relación entre el valor x más el valor y y el valor z está entre 2 y 50. Más preferiblemente, la relación entre el valor x más el valor y y el valor z está entre 3 y 30.

Los polímeros biodegradables o biorreabsorbibles pueden comprender uno o más restos de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, caprolactona, hidroxibutirato, hidroxivaleratos, dioxanonas, polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, los polímeros biodegradables o biorreabsorbibles comprenden uno o más restos de lactida. El polímero puede comprender cualquier resto de lactida, incluidas todas las formas racémicas y estereoespecíficas de lactida, incluidas, pero sin limitarse a, L-lactida, D-lactida, y D,L-lactida, o una mezcla de las mismas. Los polímeros útiles que comprenden lactida incluyen, pero no se limitan a, poli(L-lactida), poli(D-lactida), y poli(DL-lactida); y poli(lactida-co-glicolida), incluyendo poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D-lactida-co-glicolida), y poli(DL-lactida-co-glicolida); o copolímeros, terpolímeros, combinaciones o mezclas de los mismos. Los polímeros de lactida/glicolida se pueden obtener fácilmente mediante polimerización en estado fundido a través de la apertura del anillo de monómeros de lactida y glicolida. Además, los polímeros racémicos DL-lactida, L-lactida y D-lactida están comercialmente disponibles. Los polímeros L son más cristalinos y se reabsorben más lentamente que los polímeros DL. Además de los copolímeros que comprenden glicolida y DL-lactida o L-lactida, se encuentran comercialmente disponibles copolímeros de L-lactida y DL-lactida. También se encuentran comercialmente disponibles homopolímeros de lactida o glicolida.

Cuando se usa poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida) o poli(glicolida), la cantidad de lactida y glicolida en el polímero puede variar. Por ejemplo, los polímeros biodegradables o biorreabsorbibles pueden contener 0 a 100 % en moles, 40 a 100 % en moles, 50 a 100 % en moles, 60 a 100 % en moles, 70 a 100 % en moles, u 80 a 100 % en moles de lactida, y 0 a 100 % en moles, 0 a 60 % en moles, 10 a 40 % en moles, 20 a 40 % en moles, o 30 a 40 % en moles de glicolida, en los que la cantidad de lactida y glicolida es 100 % en moles. En un aspecto adicional, el polímero biodegradable puede ser poli(lactida), poli(lactida-co-glicolida) 95:5, poli(lactida-co-glicolida) 85:15, poli(lactida-co-glicolida) 75:25, poli(lactida-co-glicolida) 65:35.

En la preparación de la cadena principal molecular, las etapas de polimerización se pueden llevar a cabo usando una cantidad catalíticamente efectiva de un catalizador. La formación del polímero de ésteres cíclicos se puede llevar a cabo con cualquier catalizador adecuado conocido por polimerizar ésteres cíclicos. El catalizador de polimerización puede ser metálico o no metálico, incluyendo una variedad de catalizadores orgánicos no metálicos. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen polvo de cinc, polvo de estaño, aluminio, magnesio y germanio, óxidos metálicos tales como óxido de estaño (II), óxido de antimonio (III), óxido de cinc, óxido de aluminio, óxido de magnesio, óxido de titanio (IV) y óxido de germanio (IV), haluros metálicos tales como cloruro de estaño (II), cloruro de estaño (IV), bromuro de estaño (II), bromuro de estaño (IV), fluoruro de antimonio (III), fluoruro de antimonio (V), óxido de cinc, cloruro de magnesio y cloruro de aluminio, sulfatos tales como sulfato de estaño (II), sulfato de cinc y sulfato de aluminio, carbonatos tales como carbonato de magnesio y carbonato de cinc, boratos tales como boratos de cinc, carboxilatos orgánicos tales como acetato de estaño (II), octanoato de estaño (II), lactato de estaño (II), acetato de cinc y acetato

de aluminio, sulfonatos orgánicos tales como trifluorometanosulfonato de estaño (II), trifluorometanosulfonato de cinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, metanosulfonato de estaño (II) y p-toluenosulfonato de estaño (II). Dilaurato de dibutilestano (DBTL), Sb_2O_3 , butóxido de Ti(IV), isopropóxido de Ti(IV), y otros. El catalizador de polimerización también puede ser un ácido no metálico, tal como un ácido orgánico. El ácido orgánico puede ser un ácido débil o un ácido fuerte. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-propanosulfónico, ácido 1-butanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-xileno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico y ácido naftaleno-2-sulfónico, y ácidos más fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, y ácido fosfórico. En un aspecto preferido del procedimiento, el catalizador de polimerización es octanoato de estaño (II). En la preparación de la cadena principal molecular, las etapas de polimerización también pueden llevarse a cabo usando un iniciador de cadena. Diversos agentes iniciadores que se pueden usar para la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, ácido glicólico, polietilenglicol (PEG), y polioles.

La adición del catalizador a la mezcla de reacción se puede lograr añadiendo el catalizador puro o disuelto en un disolvente. Los disolventes adecuados que se pueden usar para disolver el catalizador incluyen, pero no se limitan a, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y tolueno.

El procedimiento comprende polimerizar un éster cíclico calentando una mezcla de reacción fundida que comprende el éster cíclico a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 300 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas, para formar el éster polimérico en la mezcla de reacción fundida.

Según este aspecto del procedimiento, los ésteres cíclicos se calientan a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 250 °C, preferiblemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C, a presión reducida, presión atmosférica o presión suficiente, en presencia de un catalizador y un iniciador de polimerización opcionales, para llevar a cabo una reacción de polimerización. Después de la formación de los polímeros de los ésteres cíclicos, los polímeros se pueden someter a una etapa adicional de reacción de carboxilación para formar un polímero carboxilado. La reacción de carboxilación se puede llevar a cabo en la misma vasija de reacción o en una diferente. El procedimiento de dos etapas se puede llevar a cabo en una sola vasija de reacción (one-pot). La preparación de los polímeros de carboxilato normalmente se puede lograr usando anhídridos cíclicos orgánicos como agente reaccionante. Diversos anhídridos cíclicos orgánicos que se pueden usar para la carboxilación de la cadena principal polimérica incluyen, pero no se limitan a, anhídrido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido adípico, anhídrido pimélico y anhídrido maleico. Por consiguiente, el procedimiento comprende añadir a la mezcla de reacción fundida una cantidad apropiada del anhídrido cíclico y dejar agitar la mezcla de reacción durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 250 °C, preferiblemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 200 °C, para formar el polímero carboxilado. Los monómeros residuales y el anhídrido cíclico se destilan de la reacción a una presión de aproximadamente 1 torr a 10 torr, preferiblemente de 1 torr a 5 torr. El polímero carboxilado se retira de la vasija de reacción y se purifica por precipitación. Por ejemplo, el polímero carboxilado se disuelve en un disolvente, y después se precipita añadiendo un no disolvente para el polímero carboxilado. Diversos disolventes orgánicos que se pueden usar como disolvente para el polímero carboxilado incluyen, pero no se limitan a, acetona, cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, y dimetilformamida. Diversos disolventes que se pueden usar como no disolventes para el polímero carboxilado incluyen, pero no se limitan a, etanol, metanol, agua, ciclohexano, hexano, y pentano.

La preparación de las formas carboxilato de las cadenas principales de polímero se puede lograr típicamente usando anhídridos cíclicos orgánicos como agente reaccionante. Diversos anhídridos cíclicos orgánicos que se pueden usar para la carboxilación de la cadena principal polimérica incluyen, pero no se limitan a, anhídrido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido adípico, anhídrido pimélico y anhídrido maleico. Por consiguiente, el procedimiento comprende agitar un medio de reacción líquido que comprende la cadena principal molecular a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas, para formar las cadenas principales de polímero carboxilado en el medio de reacción líquido.

Las cadenas principales de polímero carboxilado se eliminan del medio de reacción líquido mediante precipitación, por ejemplo añadiendo un no disolvente para las cadenas principales de polímero carboxilado, para precipitar las cadenas principales de polímero carboxilado de la mezcla, o recristalizando las cadenas principales de polímero carboxilado. Las cadenas principales de polímero carboxilado también se pueden recristalizar usando un disolvente tal como acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, o una mezcla de los mismos. Las cadenas principales de polímero carboxilado también se pueden purificar adicionalmente separándolas de una mezcla mediante precipitación centrífuga o decantación. Las cadenas principales de polímero carboxilado también se pueden lavar con un no disolvente para las cadenas principales de polímero carboxilado, tal como ciclohexano, metanol, etanol o éter.

El acoplamiento de las diferentes cadenas principales de polímero se puede lograr típicamente usando un agente activador para mediar la reacción de acoplamiento. Diversos agentes activadores que se pueden usar para la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC),

diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N-diisopropil-carbodiimida (DIP), hexa-fluorofosfato de benzotriazolil-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), N-dimetil-aminopiridina (DMAP), hidroxibenzotriazol (HOBt), y N-metilmorfolina (NMM), incluyendo una mezcla de los mismos. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en N-metilpirrolidona (NMP), DMF o en diclorometano (DCM). Por consiguiente, el procedimiento comprende agitar un medio de reacción

5 líquido que comprende el polímero carboxilado a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas, para formar el copolímero multibloques en el medio de reacción líquido.

El copolímero multibloques se elimina del medio de reacción líquido por precipitación, por ejemplo añadiendo un no disolvente para el copolímero multibloques, para precipitar el copolímero multibloques de la mezcla, o recristalizando el copolímero multibloques. El copolímero multibloques también se puede recristalizar usando un disolvente tal como acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éter dietílico o una mezcla de los mismos. El copolímero multibloques también se puede purificar adicionalmente separándolo de una mezcla mediante precipitación centrífuga o decantación. El copolímero multibloques también se puede lavar con un no disolvente para el copolímero multibloques,

15 tal como ciclohexano, metanol, etanol o éter.

La preparación del copolímero multibloques también se puede lograr usando los restos funcionales de isocianato deseados como agente reaccionante. El acoplamiento del copolímero multibloques con el resto funcional de isocianato normalmente se puede llevar a cabo usando una cantidad catalíticamente efectiva de un catalizador. La formación del grupo uretano para unir el copolímero multibloques al resto funcional se puede llevar a cabo con cualquier catalizador adecuado conocido por promover la reactividad del isocianato. El catalizador de reacción puede ser metálico o no metálico, incluyendo una variedad de catalizadores orgánicos no metálicos. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de organoestaño tales como acetato de estaño (II), octanoato de estaño (II), lactato de estaño (II), metanosulfonato de estaño (II) y p-toluenosulfonato de estaño (II), dilaurato de dibutilestaño (DBTL). El catalizador de reacción también puede ser un compuesto no metálico, tal como una base orgánica. La base orgánica puede ser una base débil o una base fuerte. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), dimetilciclohexilamina (DMCHA), dimetiletanolamina (DMEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

20 grupo uretano para unir el copolímero multibloques al resto funcional se puede llevar a cabo con cualquier catalizador adecuado conocido por promover la reactividad del isocianato. El catalizador de reacción puede ser metálico o no metálico, incluyendo una variedad de catalizadores orgánicos no metálicos. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de organoestaño tales como acetato de estaño (II), octanoato de estaño (II), lactato de estaño (II), metanosulfonato de estaño (II) y p-toluenosulfonato de estaño (II), dilaurato de dibutilestaño (DBTL). El catalizador de reacción también puede ser un compuesto no metálico, tal como una base orgánica. La base orgánica puede ser una base débil o una base fuerte. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), dimetilciclohexilamina (DMCHA), dimetiletanolamina (DMEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Por consiguiente, el procedimiento comprende agitar un medio de reacción líquido que comprende el copolímero multibloques a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas, para formar el copolímero multibloques en el medio de reacción líquido.

30 Por consiguiente, el procedimiento comprende agitar un medio de reacción líquido que comprende el copolímero multibloques a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 72 horas, para formar el copolímero multibloques en el medio de reacción líquido.

El copolímero multibloques se elimina del medio de reacción líquido por precipitación, por ejemplo añadiendo un no disolvente para el copolímero multibloques funcionalizado, para precipitar el copolímero multibloques funcionalizado de la mezcla, o recristalizando el copolímero multibloques funcionalizado. El copolímero multibloques también se puede recristalizar usando un disolvente tal como acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éter dietílico o una mezcla de los mismos. El copolímero multibloques también se puede purificar adicionalmente separándolo de una mezcla mediante precipitación centrífuga o decantación. El copolímero multibloques funcionalizado también se puede lavar con un no disolvente para el copolímero multibloques, tal como ciclohexano, metanol, etanol o éter.

35 El copolímero multibloques se elimina del medio de reacción líquido por precipitación, por ejemplo añadiendo un no disolvente para el copolímero multibloques funcionalizado, para precipitar el copolímero multibloques funcionalizado de la mezcla, o recristalizando el copolímero multibloques funcionalizado. El copolímero multibloques también se puede recristalizar usando un disolvente tal como acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, éter dietílico o una mezcla de los mismos. El copolímero multibloques también se puede purificar adicionalmente separándolo de una mezcla mediante precipitación centrífuga o decantación. El copolímero multibloques funcionalizado también se puede lavar con un no disolvente para el copolímero multibloques, tal como ciclohexano, metanol, etanol o éter.

Los disolventes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acetona, cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, polietilenglicol, o N-metil-2-pirrolidona (NMP).

45 Los disolventes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acetona, cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, polietilenglicol, o N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Los no disolventes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etanol, metanol, agua, ciclohexano, hexano, pentano, peróxido de hidrógeno, éter dietílico, terc-butil metil éter (TBME), disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), o una mezcla de los mismos.

Los no disolventes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etanol, metanol, agua, ciclohexano, hexano, pentano, peróxido de hidrógeno, éter dietílico, terc-butil metil éter (TBME), disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), o una mezcla de los mismos.

Los aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento, vitaminas, péptidos, productos biológicos, aminoácidos, antibióticos, y agentes antivirales.

50 Los aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento, vitaminas, péptidos, productos biológicos, aminoácidos, antibióticos, y agentes antivirales.

En otra realización, los aditivos incluyen, pero no se limitan a, alendronato, olpadronato, etidronato, colecalciferol (vitamina D), tocoferol (vitamina E), piridoxina (vitamina B6), cobalamina (vitamina B12), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), glicina, lisina, penicilina, cefalosporina, tetraciclina, lamivudina, y zidovudina.

55 En otra realización, los aditivos incluyen, pero no se limitan a, alendronato, olpadronato, etidronato, colecalciferol (vitamina D), tocoferol (vitamina E), piridoxina (vitamina B6), cobalamina (vitamina B12), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), glicina, lisina, penicilina, cefalosporina, tetraciclina, lamivudina, y zidovudina.

Los isocianatos adecuados usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isocianato alifático, isocianatos cicloalifáticos, diisocianato de L-lisina, y diisocianato de hexametileno.

Los isocianatos adecuados usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isocianato alifático, isocianatos cicloalifáticos, diisocianato de L-lisina, y diisocianato de hexametileno.

Las moléculas multifuncionales pueden incluir, por ejemplo, al menos uno de polietilenglicol, un poliaminoácido (normalmente, más de 50 aminoácidos enlazados, y que incluye, por ejemplo, proteínas y/o polipéptidos), un poliéster alifático (incluyendo, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico y/o policaprolactona), un sacárido (incluyendo, por ejemplo, un azúcar), un polisacárido (por ejemplo, almidón), un policarbonato alifático, una poliamina (incluyendo, por ejemplo, polietilénimina), un polianhídrido, un esteroide (por ejemplo, hidrocortisona), glicerol, ácido ascórbico, un

60 Las moléculas multifuncionales pueden incluir, por ejemplo, al menos uno de polietilenglicol, un poliaminoácido (normalmente, más de 50 aminoácidos enlazados, y que incluye, por ejemplo, proteínas y/o polipéptidos), un poliéster alifático (incluyendo, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico y/o policaprolactona), un sacárido (incluyendo, por ejemplo, un azúcar), un polisacárido (por ejemplo, almidón), un policarbonato alifático, una poliamina (incluyendo, por ejemplo, polietilénimina), un polianhídrido, un esteroide (por ejemplo, hidrocortisona), glicerol, ácido ascórbico, un

aminoácido (por ejemplo, lisina, tirosina, serina y/o triptófano), o un péptido (normalmente, 2 a 50 aminoácidos enlazados), una partícula inorgánica (por ejemplo, biovidrio, hidroxiapatita, partículas cerámicas).

5 En otra realización, el procesamiento térmico incluye, pero no se limita a, extrusión de un solo tornillo, extrusión de doble tornillo, moldeo por compresión, formación térmica, fabricación aditiva, o impresión 3D, y moldeo por inyección.

Los perfiles de degradación típicos de la Fórmula A, la Fórmula B o una mezcla de las mismas pueden ser de al menos dos semanas, al menos un mes, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, o al menos 24 meses.

10 En una aplicación de impresión 3D que usa un bioplotter, el método de producción de una pieza impresa en 3D con la cadena principal de polímero, Fórmula A, Fórmula B, o una mezcla de las mismas, incluye obtener una disolución de polímero con dichos polímeros o peletes de polímero que se van a imprimir. La disolución de polímero se prepara y almacena en un cartucho compatible con la impresora 3D. La disolución aditiva se prepara y almacena en condiciones adecuadas. El cartucho se puede llenar con peletes de polímero para imprimir. Se desarrolla un modelo sólido con la geometría de impresión deseada. El modelo sólido se prepara para la impresión realizando una operación de "corte". La operación de corte separa la geometría de la parte sólida en múltiples capas que la impresora va a imprimir. La altura de la capa de los cortes está determinada por el operador y el diámetro de abertura de la punta. Un soporte de placa de Petri está fijado a la plataforma. La placa de Petri usada como superficie de impresión se coloca dentro del soporte. El archivo de geometría de impresión preparado se importa al software de la impresora 3D. La impresión se prepara asignando un material que se usará para la impresión, y asignando un patrón que se usará para el relleno de la impresión. En esta etapa se alteran factores adicionales para la operación de impresión, pero los dos cambios más básicos son la asignación de un material para imprimir y un patrón para el relleno de impresión. Se añade una punta del diámetro deseado al cartucho de disolución de polímero, y el cartucho se coloca en el cabezal de impresión de la impresora 3D. La superficie de impresión de la placa de Petri se prepara rociando una capa uniforme del aditivo. Se calibra el cabezal de impresión que contiene la disolución de polímero, y se estiman los parámetros de impresión iniciales y se colocan en el perfil del material en el software de la impresora 3D. La operación de impresión la inicia el operador. El cabezal de impresión de la impresora 3D se mueve en la dirección x e y para imprimir la geometría de la pieza. Entre capas, el polímero se deja curar durante un mínimo de 30 segundos. Después, el cabezal de impresión se eleva (z) e imprime la siguiente capa de la geometría. Este procedimiento se repite hasta que se haya impreso toda la pieza.

35 En una aplicación de impresión 3D que usa FFF, el método produce una pieza impresa en 3D con material polimérico de Fórmula A, Fórmula B, polímeros biodegradables, o una mezcla de los mismos. Se desarrolla un modelo sólido con la geometría de impresión deseada. El modelo sólido se prepara para la impresión realizando una operación de "corte". La operación de corte separa la geometría de la parte sólida en múltiples capas que la impresora va a imprimir. La altura de la capa de los cortes está determinada por el operador y el diámetro de abertura de la punta. El archivo de geometría de impresión preparado se importa al software de la impresora 3D. La impresión se prepara asignando el material polimérico que se usará para la impresión, y asignando un patrón que se usará para el relleno de la impresión. El material polimérico se introduce en el cabezal de extrusión FFF de temperatura controlada, en el que se calienta hasta alcanzar un estado semilíquido. El cabezal extruye y deposita el material en capas ultrafinas sobre una base sin fijación. El cabezal dirige el material a su lugar con precisión. El material se solidifica, y se lamina a la capa anterior. Las piezas se fabrican en capas, en las que cada capa se construye extruyendo una pequeña gota de material, o varilla, en un patrón de disposición particular, de modo que la capa quede cubierta con las carreteras adyacentes. Una vez completada una capa, se aumenta la altura del cabezal de extrusión y se construyen las capas subsiguientes para construir la pieza.

50 En una aplicación de impresión 3D que utiliza inyección de aglutinante, el método produce una pieza impresa en 3D con polvo de material polimérico de Fórmula A, Fórmula B, polímeros biodegradables, o una mezcla de los mismos. Se desarrolla un modelo sólido con la geometría de impresión deseada. El modelo sólido se prepara para la impresión realizando una operación de "corte". La operación de corte separa la geometría de la parte sólida en múltiples capas que la impresora va a imprimir. La altura de la capa de los cortes está determinada por el operador y el diámetro de abertura de la punta. El archivo de geometría de impresión preparado se importa al software de la impresora 3D. La impresión se prepara asignando el material polimérico que se usará para la impresión, y asignando un patrón que se usará para el relleno de la impresión. Se proporciona el polvo de material polimérico, y después se deposita una cantidad de aglutinante sobre el polvo para producir una capa inacabada. El procedimiento se repite para producir un modelo inacabado tridimensional. Después, el modelo inacabado se sinteriza para producir una pieza impresa en 3D tridimensional que tiene una estructura funcionalmente graduada.

60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos normales en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo se obtienen y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados aquí, y están destinados a ser puramente ejemplares de la invención y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar

la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es la temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o cercana a ella.

5 Los materiales de Fórmula A y B se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción. En general, el material de esta invención se puede obtener mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el mismo. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de esta invención se proporcionan como características adicionales de la invención, y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción.

10

PREPARACIÓN DEL EJEMPLO 1

Síntesis de la Fórmula A (copolímero multibloques de PLLA-PCL)

15 El Esquema 1 representado en la FIG. 1 se refiere a la preparación de la Fórmula A. Se disolvieron 10 g de PLA (sustrato I), anhídrido succínico (0,5 g, 5 mmol), DMAP (0,6 g, 5 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) en 100 ml de 1,4-dioxano, y se dejaron durante la noche a temperatura ambiente. La disolución filtrada se precipitó con éter dietílico frío, se redisolvió en DCM y se precipitó, se lavó con éter dietílico frío, y se secó durante 3 días a vacío para producir PLA terminado en ácido dicarboxílico (producto II).

20

Se disolvieron 2 g de PLA terminado en ácido dicarboxílico (sustrato II), 0,4 g de PCL-diol, DCC (0,12 g, 0,6 mmol) y DMAP (0,07 g, 0,6 mmol) en DCM (40 ml), y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 3 días. La dicitclohexilurea precipitada se separa por filtración, la disolución se vierte en éter dietílico frío, y el precipitado se lava con exceso de éter dietílico. Secado a vacío a temperatura ambiente durante 2 días para obtener la Fórmula A (producto III).

25

PREPARACIÓN DEL EJEMPLO 2

Síntesis de la Fórmula B

30

El Esquema 2 representado en la FIG. 2 se refiere a la preparación de la Fórmula B.

Se disolvieron 10 g de PLA (sustrato I), 2 g de PCL-diol, DCC (0,3 g, 1,5 mmol) y DMAP (0,17 g, 1,5 mmol) en DCM (100 ml), y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 3 días. La dicitclohexilurea precipitada se separa por filtración, la disolución se vierte en éter dietílico frío, y el precipitado se lava con exceso de éter dietílico. Secado a vacío a temperatura ambiente durante 2 días para producir PLA-PCL dibloque (producto IV).

35

Se disolvieron 5 g de PLA-PCL dibloque (sustrato IV) en 50 ml de dioxano seco, y se añadió HDI (77 mg, 0,46 mmol) al tribloque disuelto, seguido de catalizador de octanoato estannoso (0,075 g, 0,18 mmol). La reacción se llevó a cabo a 82 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno seco y agitación mecánica (100 rpm). El polímero resultante se precipitó en éter y se lavó con exceso de éter dietílico. Secado a vacío a temperatura ambiente durante 2 días para producir la Fórmula B (producto V).

40

PREPARACIÓN DEL EJEMPLO 3

45

Procesamiento de la Fórmula A o B

El polímero que consiste en la Fórmula A o la Fórmula B se procesó térmicamente mediante un sistema de moldeo por inyección de pistón HAAKE MinJet Pro hasta obtener una forma de hueso de perro siguiendo la norma ISO 527-1 BB. La fórmula de polímero A se secó a vacío durante la noche antes del procesamiento térmico. Las temperaturas de fusión y de moldeo fueron 95 °C y 25 °C, respectivamente. Después de la fusión, el material se inyectó en el molde con una presión de inyección de 65 MPa durante 8 segundos y una presión de mantenimiento de 40 MPa durante 4 segundos.

50

55 La fórmula de polímero A usa el mismo procedimiento de procesamiento térmico y parámetros para obtener muestras con forma de hueso de perro siguiendo la norma ISO 527-1BB.

Ensayos

60 La propiedad de memoria de forma de los materiales que consisten en la Fórmula A o la Fórmula B se evaluó mediante un analizador mecánico dinámico (DMA, Q-800, TA Instruments). Se cortó una sección estrecha de probetas moldeadas por inyección en forma rectangular recta (18 × 2 × 1,5 mm), y se montó en el DMA con un par de abrazaderas de tracción. El ensayo de memoria de forma se realizó mediante un método de fuerza controlada. Después, las probetas se calentaron hasta 40 °C, se mantuvieron a 40 °C durante 10 minutos, y después se aplicó una fuerza de 0,3 - 15 N sobre la probeta. Posteriormente, las probetas se enfriaron hasta -60 °C con fuerza constante

65

aplicada, se mantuvieron a -60 °C durante 30 min, se liberó la fuerza, y la probeta se calentó hasta 40 °C y se mantuvo a 40 °C durante 30 min. La tasa de recuperación de forma se determina por $Rr(\%) = (\epsilon_u - \epsilon_p) / (\epsilon_m - \epsilon_p) \times 100$, en la que ϵ_u , ϵ_p y ϵ_m representan la deformación fija después de la liberación, la deformación permanente después de la recuperación inducida por calor, y la deformación temporal lograda por la deformación. Todas estas deformaciones se midieron y registraron por el DMA.

Resultados

Tabla 1. Tasa de recuperación de la memoria de forma de los polímeros biorreabsorbibles ensayados por DMA.

Composición	Tasa de recuperación de la forma
Fórmula A	90 %
Fórmula B	50 %
PLLA (Resomer L 210S)	25 %
PCL (Resomer C 209)	27 %
Mezcla de PLLA (Resomer L 210S) y PCL (Resomer C 209) 5:1	0 %
PLLA-co-PCL (Resomer LC 703S)	28 %

El copolímero multibloques tiene una tasa de recuperación de forma más alta que el polímero homocomponente, el copolímero aleatorio y la mezcla física de polímeros.

Tabla 2. Propiedades de tracción de los polímeros multibloques biorreabsorbibles PLLA-PCL-PLLA, en los que la longitud del segmento de PLLA es 10k y la longitud de la cadena del segmento de PCL es 2k.

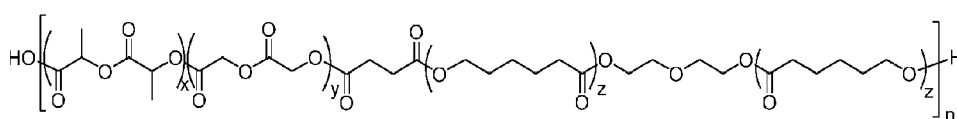
Polímero	Resistencia a la tracción (MPa)	Módulo elástico (MPa)	Alargamiento en la rotura (%)	Alargamiento a carga máxima (%)
PLLA-PCL-PLLA	5,57	64,6	145,2	18,8

El copolímero multibloques de PLLA-PCL-PLLA es flexible.

La FIG. 3. representa la fijación y recuperación de la forma en función del tiempo del copolímero multibloques de PLLA-PCL en un intervalo de temperatura de -60 °C a 40 °C. La longitud del segmento de PLLA es 10 k, y la longitud de la cadena del segmento de PCL es 2k. El polímero exhibe una rápida recuperación de la forma desde aproximadamente un 42 % de deformación hasta un 8 % de deformación.

La FIG. 4. representa la fijación y recuperación de la forma en función de la temperatura del copolímero multibloques de PLLA-PCL en un intervalo de temperatura de -60 °C a 40 °C. La longitud del segmento de PLLA es 10 k, y la longitud de la cadena del segmento de PCL es 2 k. El polímero presenta una temperatura de recuperación estrecha de alrededor de 40 °C.

El artículo 1 es un polímero biorreabsorbible de Fórmula A



(Fórmula A)

en la que:

x está entre 0 y 2.000;

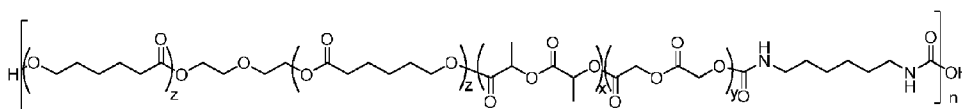
y está entre 0 y 2.000;

x más y está entre 2 y 2000;

z está entre 2 y 2.000; y

n está entre 1 y 1.000.

El artículo 2 es un polímero biorreabsorbible de Fórmula B



(Fórmula B)

en la que:

- 5 x está entre 0 y 2.000;
 y está entre 0 y 2.000;
 10 x más y está entre 2 y 2000;
 z está entre 2 y 2.000; y
 15 n está entre 1 y 1.000.

El artículo 3 es una composición que comprende:

un polímero biorreabsorbible de Fórmula A del artículo 1, Fórmula B del artículo 2, o una mezcla de los mismos.

20 El artículo 4 es la composición del artículo 3, en la que la composición comprende además un aditivo, en la que el aditivo es un agente antimicrobiano, un agente antibacteriano, un factor de crecimiento, una vitamina, un agente biológico, un antibiótico, un agente antiviral, un agente antifúngico, alendronato, olpadronato, etidronato, colecalciferol (vitamina D), tocoferol (vitamina E), piridoxina (vitamina B6), cobalamina (vitamina B12), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), glicina, lisina, penicilina, cefalosporina, lamivudina, tetraciclina, y zidovudina, polietilenglicol, un poliaminoácido (normalmente, más de 50 aminoácidos enlazados, y que incluye, por ejemplo, proteínas y/o polipéptidos), un poliéster alifático (incluyendo, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico y/o policaprolactona), un sacárido (incluyendo, por ejemplo, un azúcar), un polisacárido (por ejemplo, almidón), un policarbonato alifático, una poliamina (incluyendo, por ejemplo, polietilénimina), un polianhídrido, un esteroide (por ejemplo, hidrocortisona), glicerol, ácido ascórbico, un aminoácido (por ejemplo, lisina, tirosina, serina, y/o triptófano), o un péptido (normalmente, 2 a 50 aminoácidos enlazados), una partícula inorgánica (por ejemplo, biovidrio, hidroxiapatita, partículas cerámicas), poli-L-lisina (PLL), poli-D-lisina (PDL), poli-D,L-lisina (PDLL), poli-L-cisteína, poli-D-cisteína, poli-D,L-cisteína, oligómeros cortos de L-lisina, D-lisina, L-cisteína, D-cisteína, un PEG funcionalizado con amino, una partícula inorgánica funcionalizada con amino (biovidrio, hidroxiapatita, fosfato de tetralcalcio), un catalizador de estaño, o una mezcla de ellos.

35 El artículo 5 es un procedimiento para preparar un polímero biorreabsorbible de Fórmula A del artículo 1, y/o un polímero biorreabsorbible de Fórmula B del artículo 2, que comprende las etapas de mezclar una cadena principal de polímero con un precursor de grupo funcional para formar una mezcla; y añadir un conector a la mezcla para formar el polímero biorreabsorbible.

40 El artículo 6 es una composición de polímero biorreabsorbible con propiedades de memoria de forma, que comprende el polímero biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 3.

45 El artículo 7 es una composición de polímero biorreabsorbible con propiedades de memoria de forma, que comprende polímero biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 4.

50 El artículo 8 es un polímero biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 3, en el que la forma cambia en un intervalo de temperatura de -60 a 60 °C, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0 a 59 °C, y más preferiblemente en un intervalo de temperatura de 1 a 45 °C.

55 El artículo 9 es un dispositivo de cierre vascular que comprende una composición de la presente invención o del artículo 3.

El artículo 9a es un dispositivo de cierre vascular que comprende una composición del artículo 3, artículo 4, artículo 6 o artículo 7.

El artículo 10 es una endoprótesis que comprende una composición de la presente invención o del artículo 3.

60 El artículo 10a es una endoprótesis que comprende una composición del artículo 3, artículo 4, artículo 6 o artículo 7.

El artículo 11 es un dispositivo de mastectomía que comprende una composición de la presente invención o del artículo 3.

5 El artículo 11a es un dispositivo de mastectomía que comprende una composición del artículo 3, artículo 4, artículo 6 o artículo 7.

El artículo 12 es una composición de polímero biorreabsorbible de rápida degradación, que comprende un polímero biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 3.

10 El artículo 12a es una composición de polímero biorreabsorbible de rápida degradación, que comprende un polímero biorreabsorbible del artículo 3, artículo 4, artículo 6 o artículo 7.

El artículo 13 es una pieza impresa en 3D que comprende una composición de la presente invención o del artículo 3.

15 El artículo 13a es una pieza impresa en 3D que comprende una composición del artículo 3, artículo 4, artículo 6 o artículo 7.

El artículo 14 es un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D que contiene un polímero biorreabsorbible del artículo 1 o del artículo 2, o la composición de la presente invención, o un polímero biorreabsorbible del artículo 3, usando una máquina de impresión 3D basada en disolución; comprendiendo el procedimiento:

(a) proporcionar polímero biorreabsorbible de Fórmula A del artículo 1, Fórmula B del artículo 2, o una mezcla de los mismos, o la composición de la presente invención;

25 (b) añadir polímero biorreabsorbible de Fórmula A del artículo 1, Fórmula B del artículo 2, o una mezcla de los mismos, o la composición de la presente invención, a un disolvente para formar una disolución de polímero;

(c) imprimir la disolución de polímero a través de un cabezal de impresión para formar la pieza impresa en 3D depositando capas secuenciales en la etapa de construcción de la impresora.

30 El artículo 15 es un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D que contiene una composición de polímero biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 3 usando una máquina de impresión 3D basada en extrusión, en el que el procedimiento comprende imprimir el polímero o la mezcla a través de un cabezal de impresión para formar la pieza impresa en 3D, y depositar capas secuenciales sobre la etapa de construcción de la impresora.

35 El artículo 16 es un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D mediante inyección de aglutinante, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar polvo de composición polimérica biorreabsorbible de la presente invención o del artículo 3;

40 (b) depositar selectivamente una cantidad de un aglutinante sobre el polvo de polímero de la presente invención o del artículo 3 para producir una capa inacabada;

(c) repetir las etapas (a) y (b) para producir un modelo tridimensional inacabado; y

45 (d) sinterizar el modelo inacabado para producir una pieza impresa en 3D tridimensional.

50 El artículo 17 es la pieza impresa en 3D del artículo 13 que tiene un gradiente funcional a lo largo del eje de construcción de la pieza.

El artículo 18 es el uso de piezas impresas en 3D del artículo 13 como rellenos óseos, dispositivo de cierre vascular, y dispositivo de hemostasia.

55 El artículo 18a es el uso de piezas impresas en 3D de los artículos 13 y 17 como rellenos óseos, dispositivo de cierre vascular, y dispositivo de hemostasia.

El artículo 19 es el uso de piezas impresas en 3D del artículo 13 en aplicaciones de aneurismas, aplicaciones de mastectomía, y aplicaciones de endoprótesis.

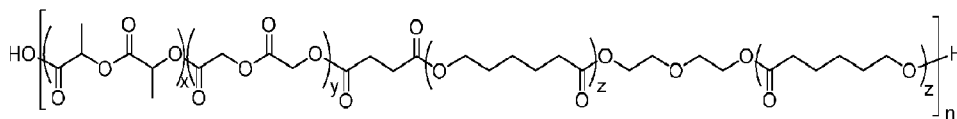
60 El artículo 19a es el uso de piezas impresas en 3D de los artículos 13 y 17 en aplicaciones de aneurismas, aplicaciones de mastectomía, y aplicaciones de endoprótesis.

El artículo 20 es el uso de piezas impresas en 3D del artículo 13 como andamio para medicina regenerativa.

65 El artículo 20a es el uso de piezas impresas en 3D de los artículos 13 y 17 como andamio para medicina regenerativa.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero biorreabsorbible de Fórmula A



5

(Fórmula A)

en la que:

10

x está entre 0 y 2.000;

y está entre 0 y 2.000;

15

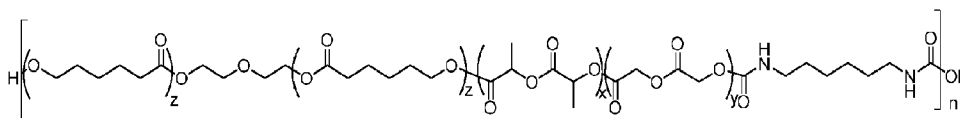
x más y está entre 2 y 2000;

z está entre 2 y 2.000; y

n está entre 1 y 1.000.

20

2. Un polímero biorreabsorbible de Fórmula B



(Fórmula B)

25

en la que:

x está entre 0 y 2.000;

y está entre 0 y 2.000;

30

x más y está entre 2 y 2000;

z está entre 2 y 2.000; y

35

n está entre 1 y 1.000.

3. El polímero biorreabsorbible según la reivindicación 1 o 2, en el que la forma del polímero biorreabsorbible cambia en un intervalo de temperatura de -60 a 60 °C.

40

4. Una composición que comprende:

un polímero biorreabsorbible de Fórmula A de la reivindicación 1 o 3, o de Fórmula B de la reivindicación 2 o 3, o una mezcla de los mismos.

45

5. La composición según la reivindicación 4, en la que la composición comprende además un aditivo, en la que el aditivo es un agente antimicrobiano, un agente antibacteriano, un factor de crecimiento, una vitamina, un agente biológico, un antibiótico, un agente antiviral, un agente antifúngico, alendronato, olpadronato, etidronato, colecalciferol, tocoferol, piridoxina, cobalamina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, glicina, lisina, penicilina, cefalosporina, lamivudina, tetraciclina, y zidovudina, polietilenglicol, un poliaminoácido, un poliéster alifático, un sacárido, un polisacárido, un policarbonato alifático, una poliamina, un polianhídrido, un esteroide, glicerol, ácido ascórbico, un aminoácido, o un péptido; una partícula inorgánica, poli-l-lisina, poli-d-lisina, poli-d,l-lisina, poli-l-cisteína, poli-d-cisteína, poli-d,l-cisteína, oligómeros cortos de l-lisina, d-lisina, l-cisteína, d-cisteína, un PEG funcionalizado con amino, una partícula inorgánica funcionalizada con amino, un catalizador de estaño, o una mezcla de los mismos.

55

6. Un procedimiento para preparar un polímero biorreabsorbible de Fórmula A de la reivindicación 1 o 3 o un polímero biorreabsorbible de Fórmula B de la reivindicación 2 o 3, que comprende las etapas de mezclar una cadena principal

de polímero con un precursor de grupo funcional para formar una mezcla; y añadir un enlazador a la mezcla para formar el polímero biorreabsorbible.

- 5
7. Un dispositivo de cierre vascular que comprende una composición de la reivindicación 4 o 5.
8. Una endoprótesis que comprende una composición de la reivindicación 4 o 5.
9. Un dispositivo de mastectomía que comprende una composición de la reivindicación 4 o 5.
- 10
10. Una pieza impresa en 3D que comprende una composición de las reivindicaciones 4 o 5.
11. Un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D que contiene un polímero de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición de la reivindicación 4 o 5, usando una máquina de impresión 3D basada en disolución; comprendiendo el procedimiento:
- 15
- (a) proporcionar el polímero biorreabsorbible de Fórmula A de la reivindicación 1 o 3, Fórmula B de la reivindicación 2 o 3, o una mezcla de los mismos, o la composición de la reivindicación 4 o 5;
- (b) añadir el polímero biorreabsorbible de Fórmula A, Fórmula B, o una mezcla de los mismos, o la composición a un disolvente para formar una disolución de polímero;
- 20
- (c) imprimir la disolución de polímero a través de un cabezal de impresión para formar la pieza impresa en 3D depositando capas secuenciales en la etapa de construcción de la impresora.
- 25
12. Un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D que contiene un polímero biorreabsorbible de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición de la reivindicación 4 o 5 usando una máquina de impresión 3D basada en extrusión, en el que el procedimiento comprende imprimir el polímero o una mezcla del mismo o la composición a través de un cabezal de impresión para formar la pieza impresa en 3D, y depositar capas secuenciales sobre la etapa de construcción de la impresora.
- 30
13. Un procedimiento para producir una pieza impresa en 3D mediante inyección de aglutinante, que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar polvo de un polímero biorreabsorbible de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición de la reivindicación 4 o 5;
- 35
- (b) depositar selectivamente una cantidad de un aglutinante sobre el polvo de polímero o la composición para producir una capa inacabada;
- (c) repetir las etapas (a) y (b) para producir un modelo tridimensional inacabado; y
- 40
- (d) sinterizar el modelo inacabado para producir una pieza impresa en 3D tridimensional.
- 45
14. La pieza impresa en 3D de la reivindicación 10 que tiene un gradiente funcional a lo largo del eje de construcción de la pieza.
15. Uso de piezas impresas en 3D de la reivindicación 10 como rellenos óseos, dispositivos de cierre vascular, y dispositivos de hemostasia, en aplicaciones de aneurismas, aplicaciones de mastectomía, y aplicaciones de endoprótesis, o como andamio para medicina regenerativa.
- 50

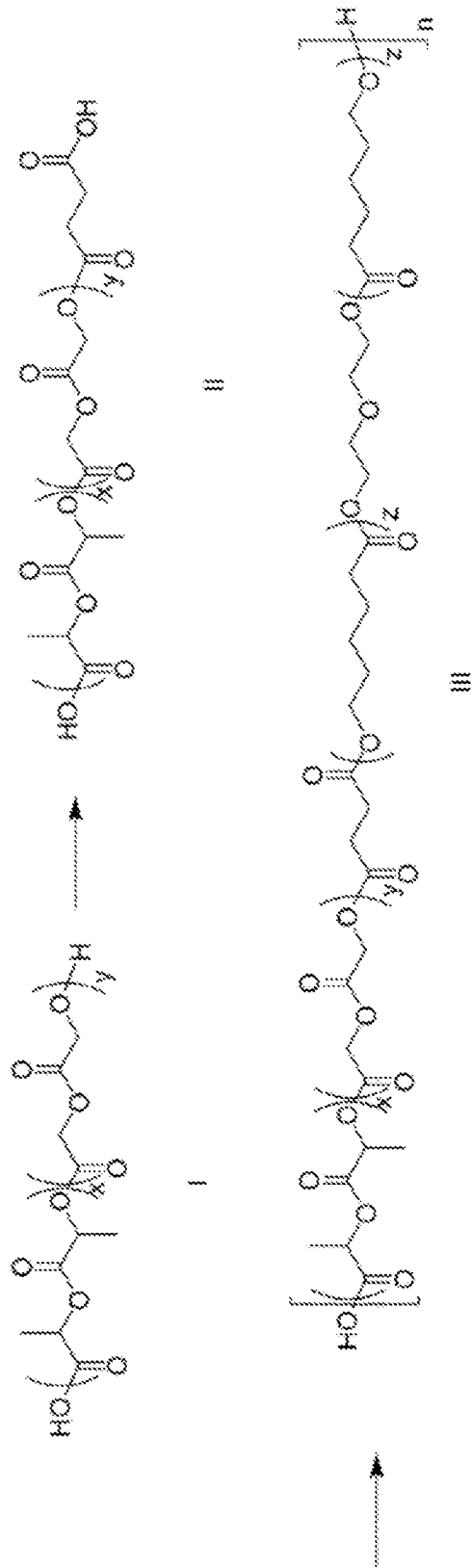


FIG. 1.

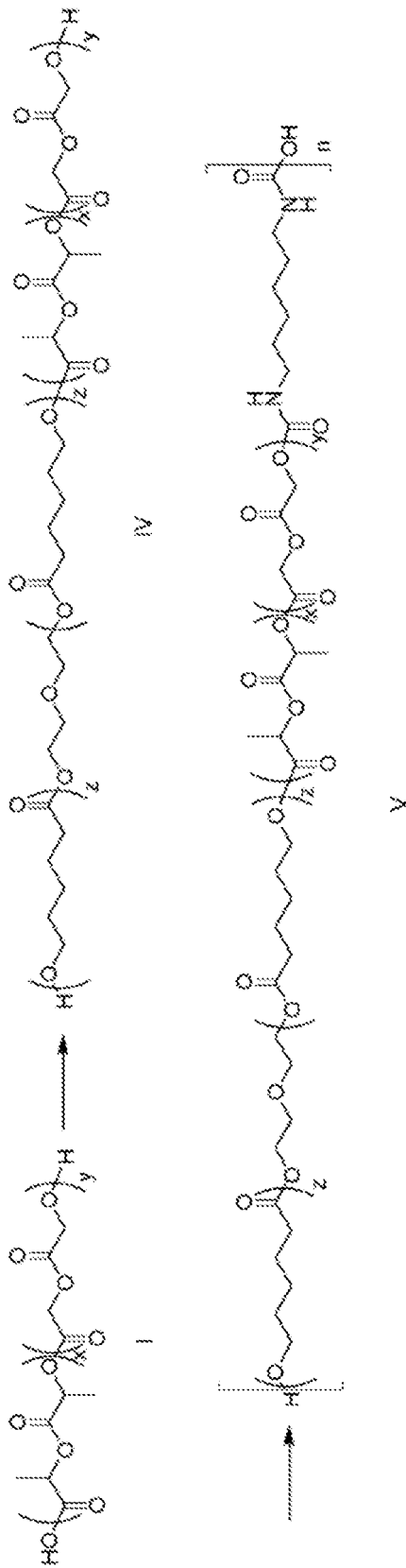


FIG. 2.

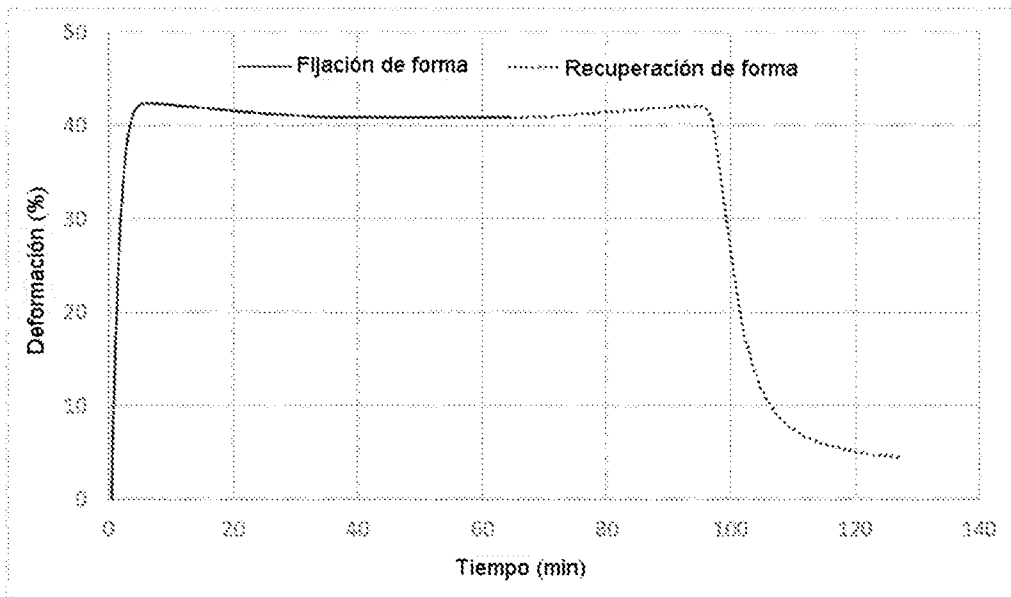


FIG. 3.

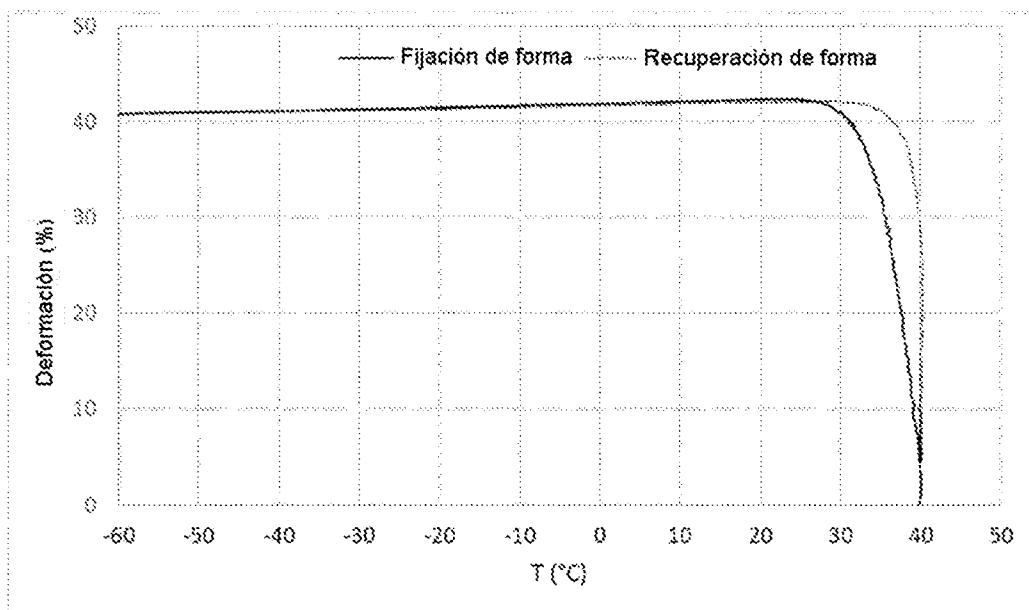


FIG. 4.