



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 391**

51 Int. Cl.:
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03257962 .5**
86 Fecha de presentación : **17.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1430917**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54 Título: **Composiciones y dispositivos médicos que utilizan ceras poliméricas bioabsorbibles.**

30 Prioridad: **18.12.2002 US 322177**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

72 Inventor/es: **Nathan, Aruna;**
Rosenblatt, Joel y
Arnold, Steven C.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Composiciones y dispositivos médicos que utilizan ceras poliméricas bioabsorbibles.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ceras poliméricas bioabsorbibles y biocompatibles para el uso en aplicaciones farmacéuticas y médicas.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen polímeros tanto naturales como sintéticos, incluyendo los homopolímeros y los copolímeros, que son a la vez biocompatibles y absorbibles *in vivo*, para el uso en la fabricación de dispositivos médicos que son implantados en el tejido corporal y se absorben con el tiempo. Entre los ejemplos de tales dispositivos médicos se incluyen dispositivos para anclar suturas, suturas, grapas, tachuelas quirúrgicas, clips, placas y tornillos, dispositivos para el suministro de medicamentos, películas y espumas para prevenir la adherencia, y adhesivos para tejidos.

Los polímeros naturales pueden incluir el catgut, los derivados de la celulosa y el colágeno. Los polímeros naturales son absorbidos en el cuerpo típicamente por un proceso de degradación enzimática.

Los polímeros sintéticos pueden incluir poliésteres alifáticos, polianhídridos y poli(ortoéster)es. Los polímeros sintéticos absorbibles se degradan típicamente por un mecanismo hidrolítico. Tales polímeros sintéticos absorbibles incluyen homopolímeros tales como poli(glicólido), poli(lactida), poli(ϵ -caprolactona), poli(trimetilen carbonato) y poli(p-dioxanona), y copolímeros tales como poli(lactida-co-glicólido), poli(ϵ -caprolactona-co-glicólido), y poli(glicólido-co-trimetilen carbonato). Los polímeros pueden ser copolímeros estadísticamente aleatorios, copolímeros segmentados, copolímeros de bloque o copolímeros de injerto.

Los poliésteres de tipo alquídico, preparados por la policondensación de un poliol, un poliácido y un ácido graso, son utilizados en la industria de los recubrimientos para una diversidad de productos, incluyendo resinas químicas, esmaltes, barnices y pinturas. Estos poliésteres se utilizan también en la industria de la alimentación para hacer aceites y emulsiones texturizados que se usan como substitutos de la grasa.

Existe una gran necesidad de polímeros para usar en dispositivos médicos y de suministro de medicamentos, cuyos polímeros tengan a la vez bajas temperaturas de fusión y bajas viscosidades tras la fusión, permitiendo así técnicas de tratamiento sin disolventes para la preparación de dispositivos médicos y composiciones, puedan cristalizar rápidamente, y se biodegraden antes de 6 meses.

40 **Resumen de la invención**

La presente invención está dirigida a dispositivos médicos y composiciones farmacéuticas, que comprenden cada uno una cera polimérica sintética, bioabsorbible y biocompatible que comprende un copolímero, en la cual el copolímero comprende el producto de reacción de al menos dos de entre ácido succínico, anhídrido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido diglicólico y anhídrido diglicólico, un ácido graso, un poliol, y teniendo dicha cera polimérica un punto de fusión inferior a unos 70°C, determinado por calorimetría de exploración diferencial.

50 **Breve descripción de la figuras**

La Figura 1 es un gráfico de la liberación sostenida de Risperidona por micropartículas de poli(monoestearoil glicerol-co-succinato) *in vitro*.

La Figura 2 es un gráfico de la liberación sostenida de Risperidona Pamoato por micropartículas de poli(monoestearoilglicerol-co-succinato) *in vitro*.

La Figura 3 es un gráfico de la liberación sostenida de Risperidona Pamoato por micropartículas de poli(monoestearoilglicerol-co-succinato) *in vivo*.

La Figura 4 es un gráfico de la liberación sostenida de Risperidona por películas de poli(monoestearoilglicerol-co-succinato) *in vitro*.

La Figura 5 es un gráfico de la liberación sostenida de Risperidona por cilindros de poli(monoestearoilglicerol-co-succinato) *in vitro*.

La Figura 6 es un gráfico de la liberación sostenida de Albúmina por cilindros de poli(monoestearoilglicerol-co-succinato) *in vitro*.

Descripción detallada de la invención

Los polímeros alquídicos se preparan mediante diversos procedimientos conocidos. Por ejemplo, Van Bemmelen (J. Prakt. Chem. 69 (1856) 84) preparó polímeros de tipo alquídico condensando anhídrido succínico con glicerol. En el procedimiento del "Ácido graso" (ver Parkin y otros, Poliésteres (1967), Iliffe Books, London, Vol. 2 y Patton, In: Alkid Resins Technology, Wiley-Interscience New York (1962)), se mezcla un ácido graso, un poliol y un anhídrido y se deja que reaccionen juntos. El procedimiento del "Ácido graso-Monoglicérido" incluye una primera etapa de esterificar el ácido graso con glicerol y, después de completada la primera reacción, añadir un anhídrido ácido. Entonces se calienta la mezcla de reacción y se produce la reacción de polimerización. En el procedimiento de "Aceite-Monoglicérido", se hace reaccionar un aceite con glicerol para formar una mezcla de mono-, di- y triglicéridos. Esta mezcla es después polimerizada haciéndola reaccionar con un anhídrido ácido.

Las ceras poliméricas sintéticas, bioabsorbibles y biocompatibles, utilizadas en la presente invención son el producto de reacción de un ácido polibásico o un derivado del mismo, un ácido graso y un poliol, y pueden clasificarse como ceras de poliésteres alquídicos. Tal como se entiende en este documento, una cera es una sustancia sólida, de bajo punto de fusión, que cuando se calienta es plástica, debido a su peso molecular relativamente bajo, y cuando se funde es fluida. Preferiblemente, las ceras poliméricas de la presente invención se preparan mediante policondensación de un ácido polibásico o un derivado del mismo y un monoglicérido, en la cual el monoglicérido comprende grupos hidroxil reactivos y grupos ácidos grasos. Los productos resultantes de la hidrólisis son glicerol, ácido(s) dicarboxílico(s) y ácido(s) graso(s), todos los cuales son biocompatibles. Preferiblemente, las ceras poliméricas utilizadas en la presente invención tendrán un peso molecular con un valor medio comprendido entre unos 1.000 g/mol y unos 100.000 g/mol, determinado por cromatografía de filtración en gel. Las ceras poliméricas comprenden un soporte de poliéster alifático del cual cuelgan grupos éster de ácidos grasos que cristalizan rápidamente, dependiendo de la longitud de la cadena del ácido graso, y presentan unos puntos de fusión relativamente bajos, por ejemplo inferiores a unos 100°C, preferiblemente inferiores a unos 70°C. Más preferiblemente, el punto de fusión de la cera polimérica estará entre unos 25°C y unos 70°C. Típicamente, las ceras poliméricas usadas en la presente invención serán sólidas a temperatura ambiente.

Los ácidos grasos que se usan para preparar las ceras poliméricas utilizadas en la presente invención pueden estar saturados o insaturados, y su longitud puede variar entre C₁₄ y C₃₀. Entre los ejemplos de tales ácidos grasos se incluyen, sin limitación, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido caproico, ácido decanoico, ácido laúrico, ácido linoleico y ácido oleico.

Los polioles que pueden usarse para preparar las ceras poliméricas incluyen, sin limitación, glicoles, poligliceroles, ésteres de poliglicerol, glicerol, azúcares y alcoholes de azúcar. El glicerol es un alcohol polihidroxílico preferido debido a la abundancia y coste del mismo.

Los monoglicéridos que pueden usarse para preparar las ceras poliméricas utilizadas en la presente invención incluyen, sin limitación, monoestearoilglicerol, monopalmitoilglicerol, monomyristoilglicerol, monocaproylglicerol, monodecanoilglicerol, monolaurilglicerol, monolinoleilglicerol, monooleilglicerol, y combinaciones de los mismos. Los monoglicéridos preferidos incluyen monoestearoyl glicerol, monopalmitoyl glicerol y monomyristoyl glicerol.

Los ácidos polibásicos que pueden usarse incluyen ácidos carboxílicos multifuncionales naturales, tales como ácido succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, y sebáico; ácidos hidroxílicos tales como ácido diglicólico, málico, tartárico y cítrico; y ácidos insaturados tales como ácido fumálico y maleico. Los derivados de los ácidos polibásicos incluyen anhídridos tales como anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutámico y anhídrido maleico, anhídridos mezclados, ésteres, ésteres activados y haluros ácidos. Los ácidos carboxílicos multifuncionales anteriormente listados son los preferidos.

En ciertas realizaciones de la invención, la cera polimérica puede prepararse a partir del ácido polibásico o de un derivado del mismo, el monoglicérido y, adicionalmente, al menos un poliol adicional seleccionado dentro del grupo formado por etileno glicol, 1,2-propileno glicol, 1,3-propanodiol, bis-2-hidroxietiléter, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol, otros dioles, poli(etilenglicol) lineal, poli(etilenglicol) ramificado, poli(propilenglicol) lineal, poli(propilenglicol) ramificado, poli(etileno-co-propileno-glicol)es lineal(es) y poli(etileno-co-propileno-glicol)es ramificado(s).

Al preparar las ceras poliméricas utilizadas en la presente invención, deben considerarse las propiedades químicas y mecánicas particulares que requiera la cera polimérica para un uso particular. Por ejemplo, al variar la composición química pueden variar las propiedades físicas y mecánicas, incluidos los tiempos de absorción. Los copolímeros pueden prepararse usando mezclas de dioles, triol, polioles, diácidos, triácidos y diferentes monoalcanoilglicéridos para ajustarse al conjunto de propiedades deseado. Similarmente, pueden prepararse mezclas de dos o más poliésteres alquídicos para obtener propiedades adaptadas a diferentes aplicaciones.

Puede hacerse que las ceras de poliésteres alquídicos de la presente invención sean mas hidrófobas aumentando la longitud de la cadena lateral de ácido graso o la longitud del diácido del soporte, o incorporando un diol de cadena larga. Alternativamente, puede hacerse que las ceras de poliésteres alquídicos de la presente invención sean mas hidrófilas o anfífilas empleando en la composición hidroxiaácidos tales como ácido málico, tartárico y cítrico, o

ciertos oxadiácidos, o empleando poli(etilenglicol)es o copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, conocidos comúnmente por Pluronic, en la formación de copolímeros en bloque segmentados.

También pueden sintetizarse copolímeros que contengan otros enlaces además de un enlace éster; por ejemplo, éster-amidas, éster-carbonatos, éster-anhídridos, y éster-uretanos, por nombrar algunos.

Pueden usarse monómeros multifuncionales para producir redes de ceras poliméricas reticuladas. Alternativamente, pueden introducirse uniones dobles usando polioles, poliácidos o ácidos grasos que contengan al menos un doble enlace para permitir la fotorreticulación. Pueden prepararse hidrogeles mediante esta aproximación siempre que el polímero sea suficientemente soluble o esponjable en agua.

Pueden prepararse ceras poliméricas funcionalizadas mediante una adecuada selección de monómeros. Pueden sintetizarse polímeros con hidroxilos pendientes usando en la síntesis un hidroxiaácido tal como ácido málico o tartárico. También pueden sintetizarse polímeros con aminos pendientes, carboxilos u otros grupos funcionales. Una variedad de sustancias biológicamente activas, citadas en adelante como agentes bioactivos, pueden ser covalentemente unidas a estas ceras poliméricas funcionales mediante química de acoplamiento conocida para producir una liberación sostenida del agente bioactivo. Tal como se usa en este documento, el agente bioactivo incluye aquellas sustancias o materiales que tengan un efecto terapéutico sobre los mamíferos, por ejemplo los compuestos farmacéuticos, o un efecto adverso sobre, por ejemplo, los insectos o los hongos, tales como los pesticidas, insecticidas, fungicidas, herbicidas y germicidas, así como las sustancias o materiales que se usan para mejorar el crecimiento de las plantas, por ejemplo los fertilizantes.

Los expertos en la técnica, con el beneficio de la presente descripción, podrán determinar las propiedades particulares de las ceras poliméricas requeridas para los propósitos particulares, y preparar fácilmente las ceras poliméricas que proporcionen tales propiedades.

La polimerización del poliéster alquídic se efectúa preferentemente bajo unas condiciones de policondensación del fundido en presencia de un catalizador organometálico a temperaturas elevadas. El catalizador organometálico es preferiblemente un catalizador a base de estaño, por ejemplo octoato estañoso. Preferiblemente el catalizador estará presente en la mezcla según una relación molar de poliál y ácido policarboxílico frente al catalizador comprendida aproximadamente entre 15.000/1 y 80.000/1. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura no inferior a unos 120°C. Unas temperaturas de polimerización más elevadas pueden conducir a aumentos adicionales del peso molecular del copolímero, lo cual puede ser deseable para numerosas aplicaciones. Las condiciones reactivas exactas que se elijan dependerán de numerosos factores, incluyendo las propiedades del polímero deseado, la viscosidad de la mezcla de reacción, y la temperatura de fusión del polímero. Las condiciones de reacción preferibles de temperatura, tiempo y presión pueden determinarse fácilmente valorando estos y otros factores.

Generalmente, la mezcla de reacción se mantendrá a unos 180°C. Puede dejarse que la reacción de polimerización prosiga a esta temperatura hasta que se alcance el peso molecular y el porcentaje de conversión para el copolímero, lo cual durará típicamente entre 15 minutos y 24 horas. El aumento de la temperatura de reacción reduce generalmente el tiempo necesario de reacción para alcanzar un peso molecular particular.

En otra realización, pueden prepararse copolímeros de poliésteres alquídicos formando un prepolímero de poliéster alquídic polimerizado en condiciones de policondensación del fundido, añadiendo después al menos un monomero de lactona o un prepolímero de lactona. A continuación se someterá la mezcla a las condiciones deseadas de temperatura y tiempo para copolimerizar el prepolímero con los monómeros de lactona.

El peso molecular del prepolímero, así como su composición, pueden variar dependiendo de las deseadas características que el prepolímero deba comunicar al copolímero. Los expertos en la técnica reconocerán que los prepolímeros de poliésteres alquídicos aquí descritos pueden hacerse también a partir de mezclas de más de un diol o ácido dioxycarboxílico.

Los polímeros, copolímeros y mezclas de la presente invención pueden ser reticulados para dotarlos de propiedades mecánicas. La reticulación puede efectuarse por la adición de intensificadores de reticulación, por irradiación, por ejemplo irradiación gamma, o por una combinación de ambas. En particular, puede utilizarse la reticulación para controlar la magnitud de esponjamiento en agua que puedan experimentar los materiales de esta invención.

Una de las propiedades beneficiosas del poliéster alquídic de esta invención es que los enlaces éster son hidrolíticamente inestables, y por lo tanto el polímero es bioabsorbible porque se rompe fácilmente en pequeños segmentos al ser expuesto al tejido corporal húmedo. A este respecto, cuando se prevé que puedan incorporarse co-reactantes a la mezcla de reacción del ácido polibásico y el diol para la formación del poliéster alquídic, es preferible que la mezcla de reacción no contenga una concentración de cualquier co-reactante que pudiera hacer no absorbible al polímero subsiguientemente preparado. Preferiblemente, la mezcla de reacción está substancialmente libre de cualquiera de tales co-reactivos si el polímero resultante se hace no absorbible.

En una realización de la invención, las ceras de poliésteres alquídicos de la presente invención pueden usarse como vehículo farmacéutico en una matriz de suministro de medicamentos. Para formar la matriz, se mezclará la cera polimérica con una cantidad efectiva de un agente terapéutico para formar la matriz. La variedad de agentes terapéuticos

que pueden usarse junto con la cera polimérica de la invención es amplia. En general, los agentes terapéuticos que pueden administrarse mediante los compuestos farmacéuticos de la invención incluyen, sin limitación, antiinfecciosos tales como antibióticos y antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparados antimigrañas; antiemético; antineoplásicos; fármacos anti-Parkinson; antiprurícticos; antitísicos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de la xantina; preparados cardiovasculares incluyendo bloqueantes del canal de calcio y beta-bloqueantes tales como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparados para la tos y el resfriado, incluyendo descongestivos; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpáticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas derivadas de la naturaleza o diseñadas genéticamente, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes disolventes de coágulos, agentes radiactivos, y cistostáticos.

La matriz suministradora de medicamentos puede ser administrada con cualquier forma de dosificación, ya sea oral, parenteral, subcutáneamente como un implante, vaginalmente o en supositorio. Las formulaciones de matriz conteniendo el poliéster alquídico pueden formularse mezclando uno o mas agentes terapéuticos con la cera polimérica. El agente terapéutico puede estar presente como un líquido, un sólido finamente dividido, o cualquier otra forma física adecuada. Típicamente, aunque opcionalmente, la matriz incluirá uno o mas aditivos, tales como, aunque sin limitarse a los mismos, sustancias auxiliares no tóxicas tales como diluyentes, portadores, excipientes, estabilizantes o similares. Pueden formularse otros aditivos adecuados con la cera polimérica y el agente o componente farmacéuticamente activo.

La cantidad de agente terapéutico dependerá del medicamento particular empleado y de la afección médica que se esté tratando. Típicamente, la cantidad del medicamento representa entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 70%, más típicamente entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 50%, y aún más típicamente entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 20% en peso de la matriz.

La cantidad y el tipo de la cera de poliésteres alquídicos incorporada en el tratamiento parenteral variará dependiendo del perfil de liberación deseado y de la cantidad de medicamento empleado. El producto puede contener mezclas de poliésteres para proporcionar a una formulación determinada el perfil de liberación o la consistencia deseados.

La cera de poliésteres alquídicos, ante el contacto con fluidos corporales, incluyendo la sangre o similares, sufre una degradación gradual, principalmente a través de hidrólisis, con una concomitante liberación del medicamento dispersado durante un periodo sostenido o extendido en comparación con la liberación a partir de una solución salina isotónica. Ello puede resultar en un suministro prolongado, por ejemplo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2.000 horas, preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 800 horas, de unas cantidades efectivas, por ejemplo entre 0,0001 mg/kg/hora y 10 mg/kg/hora, del medicamento. Esta forma de dosificación puede administrarse según sea necesario dependiendo del sujeto al que se esté tratando, de la severidad de la afección, del juicio del médico que lo prescriba, y similares.

Las formulaciones individuales de medicamentos y cera de poliésteres alquídicos pueden ser ensayadas en modelos apropiados *in vitro* e *in vivo* para obtener los perfiles deseados de liberación del medicamento. Por ejemplo, podría formularse un medicamento con una cera de poliésteres alquídicos y administrarse oralmente a un animal. Podría monitorizarse entonces el perfil de liberación del medicamento por medios apropiados, tales como tomando muestras de sangre en tiempos específicos y comprobando la concentración de medicamento en las muestras. Siguiendo estos o similares procedimientos, los expertos en la técnica podrán formular una diversidad de formulaciones.

En una realización adicional de la presente invención, las ceras poliméricas y las mezclas de las mismas pueden ser utilizadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos, por ejemplo como soportes para las células. Se conocen en la técnica estructuras adecuadas para el andamiaje de tejidos, tales como el cartílago articular protésico descrito en la Patente Estadounidense n° 5.306.311, el andamiaje poroso biodegradable descrito en el documento WO 94/25079, y los implantes prevascularizados descritos en el documento WO 93/08850. También son conocidos en la técnica procedimientos para sembrar y/o cultivar células en andamiajes para tejido, tales como los procedimientos descritos en los documentos EPO 422 209 B1, WO 88/03785, WO 90/12604 y WO 95/33821.

El documento EP 1 270 024 no describe una cera polimérica que comprenda al menos dos ácidos polibásicos. Por el contrario, este documento describe una cera polimérica de tipo alquídico, sintética, bioabsorbible y biocompatible, que es el producto de reacción entre un ácido polibásico o un derivado de este, un poliol y un ácido graso. La cera polimérica tiene un punto de fusión inferior a unos 70°C, determinado por calorimetría diferencial de barrido.

El documento EP 1 348 451 describe unos polímeros líquidos sintéticos, bioabsorbibles y biocompatibles, que son el producto de reacción de un ácido polibásico o un derivado de este, un poliol y un ácido graso. La cera polimérica tiene un punto de fusión inferior a unos 40°C, determinado por calorimetría diferencial de barrido.

El documento US 5 308 623 describe una cera reabsorbible, entre viscosa y sólida, que comprende oligómeros de ácido glicólico; y/o ácido láctico y derivados del mismo con alcoholes monofuncionales y/o polifuncionales y/o ácidos carboxílicos correspondientes.

ES 2 286 391 T3

El documento US 5 725 881 describe un material que está basado en una mezcla de oligómeros amorfos y viscosos, basados en ácido láctico, con oligómeros cristalinos o polímeros.

Los polímeros de esta invención pueden ser tratados en estado fundido mediante numerosos procedimientos para preparar un amplio abanico de dispositivos útiles. Estos polímeros pueden ser moldeados por inyección o por compresión para fabricar dispositivos médicos y quirúrgicos implantables, especialmente dispositivos para cerrar heridas. Estos dispositivos preferidos para cerrar heridas son clips, grapas y suturas quirúrgicas.

Alternativamente, las ceras de poliésteres alquílicos pueden extruirse para preparar filamentos. Los filamentos así producidos pueden ser convertidos en suturas o ligaduras, y pueden ser unidos a agujas quirúrgicas, empaquetados y esterilizados mediante técnicas conocidas. Los polímeros de la presente invención pueden ser retorcidos en hilos multifilamento y tejidos o enmallados para formar esponjas o gasa, (o pueden prepararse hojas no tejidas), o pueden usarse conjuntamente con otras estructuras compresivas moldeadas, tales como dispositivos protésicos, dentro del cuerpo de un humano o un animal allí donde sea deseable que la estructura tenga una gran resistencia a la tracción y unos niveles deseables de adaptabilidad y/o ductilidad. Las realizaciones útiles incluyen tubos, incluyendo tubos ramificados, para la reparación arterial, venosa o intestinal, empalme de nervios, empalme de tendones, hojas para cubrir y sostener abrasiones superficiales dañadas, particularmente abrasiones importantes, o zonas en las que la piel y los tejidos subyacentes estén dañados o hayan sido retirados quirúrgicamente.

Adicionalmente, los polímeros pueden ser moldeados para formar películas que, una vez esterilizadas, son útiles como barreras para la prevención de adherencias. Otra técnica alternativa para el tratamiento de los polímeros de esta invención incluye la colada con disolventes, particularmente para aquellas aplicaciones en las que se desea una matriz de suministro de medicamento.

Entrando en más detalles, los usos quirúrgicos y médicos de los filamentos, películas y artículos moldeados de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, productos enmallados, tejidos o no tejidos, y productos moldeados que incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, apósitos para quemaduras, parches para hernias, mallas, apósitos medicados, substitutos faciales, gasa, tela, lámina, fieltro o esponja para la hemostasis de hígado, vendas de gasa, injertos o substitutos arteriales, vendas para superficies de piel, clips para anudar suturas, clavijas ortopédicas, abrazaderas, tornillos y placas, clips, por ejemplo para la vena cava, grapas, ganchos, botones y automáticos, substitutos para huesos, por ejemplo como prótesis de mandíbula, dispositivos intrauterinos, por ejemplo como dispositivos espermicidas, tubos o capilares de drenaje o de prueba, instrumentos quirúrgicos, implantes o soportes vasculares, por ejemplo stents o injertos, o combinaciones de los mismos, discos vertebrales, tubería extracorpórea para máquinas renales y de pulmón-corazón, piel artificial, y soportes para células en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

En otra realización, la cera polimérica se utiliza para recubrir una superficie de un artículo quirúrgico para mejorar la lubricidad de la superficie recubierta. El polímero puede ser aplicado como un recubrimiento utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, puede solubilizarse el polímero en una solución diluida de un disolvente orgánico volátil, tal como acetona, metanol, etil acetato o tolueno, y luego puede sumergirse el artículo en la solución para recubrir su superficie. Una vez recubierta la superficie, puede retirarse el artículo de la solución y puede secarse a una temperatura elevada hasta eliminar el disolvente y cualquier reactivo residual.

Aunque está contemplado que numerosos artículos quirúrgicos, incluyendo los instrumentos endoscópicos, aunque sin limitarse a los mismos, puedan ser recubiertos con las ceras poliméricas de esta invención para mejorar las propiedades superficiales del artículo, los artículos quirúrgicos preferidos son las suturas y las agujas quirúrgicas. El artículo quirúrgico mas preferido es una sutura, mas preferiblemente unida a una aguja. Preferiblemente, la sutura es una sutura sintética absorbible. Estas suturas se derivan, por ejemplo, de homopolímeros y copolímeros de monómeros de lactona tales como glicolato, láctido, incluyendo L-láctida, D-láctida, meso-láctida y rac-láctida, ϵ -caprolactona, ρ -dioxanona, 1,4-dioxanona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, y trimetilen carbonato. La sutura preferida es una sutura multifilamento trenzada compuesta de poliglicólido o poli(glicólido-co-láctido).

La cantidad de polímero de recubrimiento que debe aplicarse sobre la superficie de una sutura trenzada puede determinarse empíricamente con facilidad, y dependerá del copolímero y sutura particulares elegidos. Idealmente la cantidad de polímero de recubrimiento aplicado sobre la superficie de la sutura puede estar comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 por ciento del peso de la sutura recubierta, mas preferiblemente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 20 por ciento en peso, aún mas preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 por ciento en peso. Si la cantidad de recubrimiento sobre la sutura fuera superior a 30 por ciento en peso aproximadamente, puede aumentar el riesgo de que el recubrimiento pueda desprenderse en forma de escamas cuando se pase la sutura a través del tejido.

Las suturas recubiertas con los polímeros de esta invención son deseables porque tienen un tacto más deslizante, haciendo que sea más fácil para el cirujano bajar el nudo hasta el lugar del trauma quirúrgico deslizándolo por la sutura. Además, la sutura es más plegable, y por lo tanto es más fácil para el cirujano manipularla durante su utilización. Estas ventajas aparecen en comparación con las suturas cuya superficie no está recubierta con el polímero de la invención.

En otra realización de la presente invención, cuando el artículo es una aguja quirúrgica, la cantidad de recubrimiento aplicado a la superficie del artículo es una cantidad que crea sobre la aguja una capa con un espesor comprendido preferiblemente entre unas 2 y unas 20 micras, más preferiblemente entre unas 4 y unas 8 micras. Si la cantidad de

recubrimiento sobre la aguja fuera tal que el espesor de la capa de recubrimiento fuera inferior a unas 2 micras, puede que no se alcance la eficacia deseada para la aguja al pasarla a través del tejido.

En otra realización más, el dispositivo medico comprende un material de sustitución de huesos que comprende la cera polimérica y una carga inorgánica. La carga inorgánica puede seleccionarse entre fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, carbonato cálcico, carbonato bórico, sulfato cálcico, sulfato bórico, hidroxiapatita, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones la carga inorgánica comprende un polimorfo de fosfato cálcico. Preferiblemente, la carga inorgánica es hidroxiapatito. Los materiales de sustitución de huesos pueden comprender adicionalmente un agente terapéutico en una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como un factor de crecimiento, para facilitar el crecimiento de tejido óseo. Adicionalmente, el material de sustitución de huesos puede comprender una sustancia derivada biológicamente seleccionada dentro del grupo consistente en hueso desmineralizado, plasma rico en plaquetas, médula ósea aspirada y fragmentos de hueso. Las cantidades relativas de cera polimérica y relleno inorgánico pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, mediante experimentación rutinaria, si dispone de los beneficios de esta descripción.

Los ejemplos que se presentan a continuación sólo tienen propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar en modo alguno el alcance de la invención reivindicada. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente numerosas realizaciones adicionales dentro del alcance y del espíritu de la invención.

En los siguientes ejemplos, las ceras poliméricas sintetizadas fueron caracterizadas por calorimetría diferencial de barrido (DSC), cromatografía de filtración en gel (GPC), y espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN). Las mediciones por DSC se efectuaron en un calorímetro diferencial de barrido modulado (Modulated Differential Scanning Calorimeter) 2920, de TA Instruments, usando platos de aluminio para las muestras y unos pesos de muestra de 5-10 mg. Se calentaron las muestras desde la temperatura ambiente hasta 100°C a 10°C/minuto; se enfriaron hasta -40°C a 30°C/minuto; y después se calentaron hasta 100°C a 10°C/minuto. En cuanto a la GPC, se usó un sistema Waters System con software Millennium 32 y un detector de índice refractivo (Refractive Index Detector) 410. Los pesos moleculares se determinaron con relación a estándares de poliestireno usando THF como disolvente. La RMN de protón se obtuvo en cloroformo deuterado sobre un espectrómetro RMN a 400 MHz utilizando un software Varian.

Ejemplo 1

Síntesis de Poli(monostearyl-glicerol-co-succinato)

Se añadieron 8,0 g (22,3 mmoles) de monostearyl-glicerol a un matraz de 50 ml, de fondo redondo y una sola boca. Se añadió una varilla agitadora y se sujetó un adaptador de entrada de nitrógeno. Se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite a temperatura ambiente y se inició una corriente de gas nitrógeno. Se calentó el matraz a 140°C, y se añadieron 4,46 g (44,6 mmoles) de anhídrido succínico. Se elevó la temperatura a 200°C y se mantuvo durante 3 horas. Después de 3 horas se retiró el matraz del baño de aceite para enfriarlo hasta la temperatura ambiente. Una vez cristalizada la solución, se separó del vidrio y se limpió de cualquier fragmento de vidrio. El polímero era un sólido de color ámbar.

Las mediciones por DSC descubrieron una temperatura de fusión de 46,84°C, y un calor específico de 63,57 J/g. La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 2,688, y un peso molecular medio en peso de 5,848. La ¹H NMR mostró los siguientes picos: δ 0,86 triplete (3H), 1,26 multiplete (28H), 1,61 multiplete (2H), 2,30 multiplete (2H), 2,65 multiplete (4H), 4,16 multiplete (2H), 4,34 multiplete (2H), y 5,28 multiplete (2H).

Ejemplo 2

Síntesis de Poli(monostearyl-glicerol-co-succinato)

Se usó el mismo procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se mantuvo la reacción a 200°C durante 22,5 horas.

Las mediciones por DSC descubrieron una temperatura de fusión de 48,41°C, y un calor específico de 73,98 J/g. La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 2,546, y un peso molecular medio en peso de 43,002. La ¹H NMR mostró los mismos picos que se apreciaron en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Síntesis de Poli(monostearyl-glicerol-co-succinato) con 5% de PEG

Se añadieron 9,50 g (26,49 mmoles) de monostearyl-rac-glicerol y 247,5 ul (1,39 mmoles) de polietilenglicol (Mw=200) a un matraz de 50 ml, de fondo redondo y una sola boca. Se añadió una varilla agitadora y se sujetó un adaptador de entrada de nitrógeno. Se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite a temperatura ambiente y se inició un flujo de nitrógeno. Se calentó el matraz a 140°C. Una vez a 140°C, se añadieron 2,79 g (27,89 mmoles) de anhídrido succínico y se elevó la temperatura a 200°C. Se envolvió la cabeza del reactor con cinta térmica. Se mantuvo la reacción a 200°C durante 21 horas. Se retiró la reacción del baño de aceite y se dejó enfriar. Una vez cristalizado el polímero, se le retiró el vidrio y se limpió de cualquier fragmento de vidrio. El polímero era un sólido marrón claro.

ES 2 286 391 T3

Las mediciones por DSC descubrieron una temperatura de transición vítrea de -33,59°C, una temperatura de fusión de 50,42°C y un calor específico de 85,18 J/g. La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 2,397, y un peso molecular medio en peso de 36,197. La ¹H NMR mostró los siguientes picos: δ 0,86 triplete (3H); 1,28 multiplete (28); 1,61 multiplete (2H); 2,32 multiplete (2H); 2,66 multiplete (4H); 4,14 multiplete (2H); 4,34 multiplete (2H); 5,27 multiplete (1H).

Ejemplo 4

Síntesis de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) con 5% de PEG

Se usó el mismo procedimiento del Ejemplo 3, excepto que se mantuvo la reacción a 200°C durante 3 horas.

Las mediciones por DSC mostraron una temperatura de transición vítrea de 7,52°C, una temperatura de fusión de 50,86°C y un calor específico de 70,55 J/g. La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 1,828, y un peso molecular medio en peso de 3,855. La RMN de H mostró los mismos picos que se apreciaron en el Ejemplo 4.

Ejemplo 5

Síntesis de Poli(monostearoilglicerol-co-adipato)

Se añadieron 20,01 g (56,0 mmoles) de monostearoyl glicerol, 8,19 g (56,0 mmoles) de ácido adípico y 11 μl de octoato estañoso a un matraz de 100 ml, de fondo redondo y una sola boca. Se añadió una varilla agitadora y se sujetó un adaptador de entrada de nitrógeno. Se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite a temperatura ambiente y se aplicó una corriente de nitrógeno. Se calentó el matraz a 170°C y se mantuvo a esta temperatura durante 24 horas. Se retiró el matraz del baño de aceite y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El polímero era un sólido marrón. Se aisló rompiendo el vidrio y limpiando todos los fragmentos de vidrio con un cepillo.

La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 2000, y un peso molecular medio en peso de 6000. La ¹H NMR mostró los siguientes picos: δ 0,86 triplete (3H), 1,26 multiplete (28H), 1,65 multiplete (6H), 2,35 multiplete (6H), 4,16 multiplete (2H), 4,34 multiplete (1H), 5,28 multiplete (2H).

Ejemplo 6

Síntesis de Poli(monostearoilglicerol-co-glutarato)

Se añadieron 20,0 g (56,0 mmoles) de monostearoyl glicerol, 7,40 g (56 mmoles) de ácido glutárico y 11 μl de octoato estañoso a un matraz seco de 100 ml, de fondo redondo y una sola boca. Se añadió una varilla agitadora y se sujetó un adaptador de entrada de nitrógeno. Se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite a temperatura ambiente y se aplicó una corriente constante de gas nitrógeno. Se calentó el matraz a 170°C y se mantuvo a esta temperatura durante 24 horas. Se retiró el matraz del baño de aceite y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez cristalizada la solución, se retiró el vidrio y se limpió cualquier fragmento de vidrio. El polímero era un sólido marrón oscuro.

Las mediciones por DSC descubrieron una temperatura de fusión de 52,41°C y un calor específico de 76,14 J/g. La medición por GPC determinó un peso molecular medio en número de 2100, y un peso molecular medio en peso de 8800. La ¹H NMR mostró los siguientes picos: δ 0,86 triplete (3H), 1,26 multiplete (28H), 1,61 multiplete (4H), 1,95 multiplete (2H), 2,32 multiplete (2H), 2,45 multiplete (4H), 4,16 multiplete (2H), 4,34 multiplete (1H), 5,28 multiplete (2H).

Ejemplo 7

Liberación sostenida de Risperidona a partir de micropartículas de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vitro

Se preparó polímero poli(monostearoilglicerol-co-succinato) según se ha descrito en el Ejemplo 2. Se pusieron 10 g del polímero en un vaso con pico de 50 ml y se calentó a 110°C para fundir el polímero. Sobre el polímero fundido se dispersaron 3,34 g de un medicamento en forma de polvo, Risperidona, comercializado por Janssen Pharmaceutica Inc., Beerse, Bélgica, bajo la marca RISPERDAL, y se suspendieron usando un agitador magnético para formar una mezcla de 25% de medicamento en el polímero. Se utilizó un mecanismo de gradiente de calentamiento para limitar a unos pocos segundos la exposición del medicamento al polímero fundido a temperatura elevada.

En un aparato de disco rotativo se convirtió la mezcla de medicamento y polímero en micropartículas de medicamento y polímero. Primero se equilibró a 110°C la mezcla de medicamento y polímero y luego se vertió a un ritmo controlado de 3,5 g/seg en el centro de un disco rotativo de 100 mm (4 pulgadas) que giraba a 8000 rpm. La superficie del disco se había calentado a 130°C mediante un mecanismo de calentamiento por inducción para asegurar que la mezcla de medicamento y polímero estuviese en estado líquido sobre la superficie del disco. La rotación del disco provocó que se formara sobre la superficie del disco una delgada película líquida de mezcla de medicamento y polímero. La película líquida fue arrojada radialmente hacia fuera desde la superficie del disco y pequeñas gotas se solidificaron

por contacto con el nitrógeno de la cámara del aparato de disco rotativo para formar micropartículas de medicamento y polímero. El tratamiento se hizo bajo una corriente de nitrógeno para evitar la degradación del polímero a temperaturas elevadas. A continuación se recogieron las micropartículas usando un separador ciclónico. Las micropartículas fabricadas mediante este procedimiento tenían un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100 μm .

Se efectuaron estudios de liberación *in vitro* con estas micropartículas en un medio tampón bajo condiciones fisiológicas. Se colocaron aproximadamente 20 mg de micropartículas en tubos de ensayo de 50 ml. Se añadieron a los tubos de ensayo 30 ml de una solución salina de fosfato tamponada. Se colocaron los tubos de ensayo en un baño de agua a temperatura constante, y se mantuvieron a 37°C durante todo el ensayo. Para determinar la liberación de medicamento por parte de las micropartículas en cada punto de tiempo, se extrajeron 5 ml de tampón y se filtraron a través de un filtro de 0,2 μm . La cantidad de medicamento liberado se determinó mediante mediciones HPLC en un instrumento HP 1100 contra estándares de risperidona.

En la Figura 1 se muestra la liberación *in vitro* a partir de las micropartículas de 25% de medicamento en polímero. La figura muestra que a lo largo de un periodo de siete días se libera un 80% del medicamento.

Ejemplo 8

Liberación sostenida de Risperidona Pamoato a partir de micropartículas de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vitro

Se preparó polímero poli(monostearoilglicerol-co-succinato) según se ha descrito en el Ejemplo 2. Se fundieron unas cantidades apropiadas de polímero según se ha descrito en el Ejemplo 7, y se mezclaron con unas cantidades de un medicamento, Risperidona Pamoato, según se ha descrito en el Ejemplo 8, para formar unas mezclas de 25% y 32% de medicamento en polímero.

En un aparato de disco rotativo se convirtió la mezcla de medicamento y polímero en micropartículas de medicamento y polímero, y se efectuaron estudios de liberación *in vitro* con estas micropartículas en un medio tampón bajo condiciones fisiológicas según se ha descrito en el Ejemplo 7. En la Figura 2 se muestra la liberación *in vitro* a partir de las micropartículas de 25% y 32% de medicamento en polímero. La figura muestra una liberación aproximada de 60 y 25% de medicamento a lo largo de un periodo de siete días en micropartículas de 25% y 32% de medicamento en polímero, respectivamente.

Ejemplo 9

Liberación sostenida de Risperidona Pamoato a partir de micropartículas de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vivo

Se efectuó un estudio farmacocinético intramuscular de dosis única en perros Beagle usando Risperidona Pamoato a partir de micropartículas de poli(monostearoil glicerol-co-succinato). Los animales utilizados en este estudio fueron manejados y mantenidos de acuerdo con los actuales requerimientos de la Ley de Bienestar Animal (Animal Welfare Act). El cumplimiento de las citadas Leyes Públicas se llevó a cabo mediante la adhesión a los reglamentos (9CFR) de Bienestar Animal y la conformidad con los actuales estándares promulgados en la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals).

Se formaron micropartículas de 25% y 32% de medicamento en polímero según se ha descrito en el Ejemplo 8. Las micropartículas fueron administradas según una dosis de 5 mg/kg, usando un vehículo acuoso (ácido hialurónico) para la inyección. Se determinaron, mediante HPLC, los valores medios de concentración en plasma en función del tiempo.

Los valores medios de concentración en plasma en función del tiempo están representados en la Figura 3. Los niveles terapéuticos se alcanzan a 10 ng/ml. La figura muestra que las micropartículas de 25% de medicamento en polímero no dieron un estallido de medicamento y proporcionaron 30 días de liberación sostenida a niveles terapéuticos. Las micropartículas de 32% de medicamento en polímero dieron un pequeño estallido seguido de 21 días de liberación sostenida a niveles terapéuticos.

Ejemplo 10

Liberación sostenida de Risperidona a partir de películas de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vitro

Se preparó polímero poli(monostearoilglicerol-co-succinato) según se ha descrito en el Ejemplo 2. Se pusieron 10 g del polímero en un vaso de precipitados de 50 ml y se calentó a 110°C para fundir el polímero. Sobre el polímero fundido se dispersaron 4,25 g del medicamento Risperidona en forma de polvo, y se suspendieron usando un agitador magnético para formar una mezcla de 30% de medicamento en polímero.

Se prepararon unas películas por compresión de la mezcla fundida de medicamento y polímero utilizando una prensa de laboratorio Carver (Modelo nº 2696. Fred S. Carver Inc., Menomonee Falls, WI). Se colocó en el plato inferior de la prensa una hoja de 101,6 x 101,6 x 0,76 mm (4" x 4" x 0,03") de poli(tetrafluoroetileno) o PTFE. Se

ES 2 286 391 T3

colocaron aproximadamente 2 g de mezcla de polímero sobre la hoja de PTFE. Alrededor de la mezcla se colocaron unas cuñas metálicas de 250 μm para controlar el espesor de la película de mezcla de polímero. Se cubrieron la mezcla de polímero y las cuñas con otra hoja de PTFE de 101,6 x 101,6 x 0,76 mm (4" x 4" x 0,03"). Se elevó la temperatura del plato hasta 80°C, que es mayor que la temperatura de fusión del polímero. La presión de compresión estuvo comprendida entre 689,47 x 10⁴ y 1378,94 x 10⁴ (1000 -2000 psi) y el tiempo de apriete fue 5 minutos. Pasados los 5 minutos se refrigeró el sistema mediante circulación de agua alrededor del molde de compresión.

A continuación se cortaron las películas de mezcla de polímero moldeadas por compresión en especímenes de aproximadamente 1 cm x 1 cm x 250 μm . Se efectuaron estudios de liberación con especímenes de película de 20 mg en un medio tampón en condiciones fisiológicas según se describió en el Ejemplo 7. En la Figura 4 se muestra la liberación en películas con 30% de medicamento en polímero. La figura muestra una liberación aproximada del 40% del medicamento durante un periodo de cuatro semanas para las películas con 30% de medicamento en polímero.

Ejemplo 11

Liberación sostenida de Risperidona a partir de cilindros de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vitro

Se preparó polímero poli(monostearoilglicerol-co-succinato) según se ha descrito en el Ejemplo 2. Se pusieron 8,0 g de polímero en un vaso de precipitados de 50 ml y se calentó a 110°C para fundir el polímero. Sobre el polímero fundido se dispersaron 2 g del medicamento Risperidona en forma de polvo, y se suspendieron usando un agitador magnético en una corriente de nitrógeno para formar una mezcla de 20% de medicamento en el polímero.

Se aspiró la mezcla fundida de medicamento y polímero en unos tubos capilares con un diámetro interior de 1 mm, y se dejó solidificar a temperatura ambiente. Después se enfrió el tubo capilar en nitrógeno líquido durante 1 ó 2 minutos. Tras el enfriamiento, se sacó el cilindro solidificado del tubo capilar utilizando una varilla metálica. Se mantuvo el cilindro al vacío durante 48 horas para eliminar cualquier humedad residual y después se cortó en especímenes cilíndricos con unas dimensiones aproximadas de 1 mm de diámetro por 1 cm de longitud para los estudios de liberación del medicamento.

Se efectuaron estudios de liberación con estos especímenes cilíndricos de 20 mg en un medio tampón bajo condiciones fisiológicas según se describió en el Ejemplo 7. En la Figura 5 se muestra la liberación en películas con 20% de medicamento en polímero. La figura muestra una liberación aproximada del 40% del medicamento durante un periodo de cuatro semanas para cilindros con 20% de medicamento en polímero.

Ejemplo 12

Liberación sostenida de albúmina a partir de Poli(monostearoilglicerol-co-succinato) in vitro

Se preparó polímero poli(monostearoilglicerol-co-succinato) según se ha descrito en el Ejemplo 1. Se pusieron 0,5 g del polímero en un vial de 5 ml y se calentó a 50°C en un baño de aceite para fundir el polímero. Por otro lado se disolvieron 0,05 g de albúmina de suero bovino (BSA), obtenida de Sigma, St. Louis, MO, en 1 ml de agua desionizada para obtener una solución de BSA. Se retiró del baño de aceite la microdispersión fundida, y se añadieron 50 μl de la solución de BSA a la microdispersión fundida. Con una espátula, y a mano, se removió perfectamente la mezcla fundida de solución y microdispersión hasta que se solidificó la mezcla. Se añadieron 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) al vial, el cual se transfirió después a un baño de agua mantenido a 37°C.

En cada punto de tiempo, se extrajo completamente la PBS y se filtró a través de un filtro de 0,2 μm . La absorbancia de la muestra a 280 nm se midió en un espectrofotómetro HP8453 UV frente a patrones de albúmina.

En la Figura 6 se muestra la liberación a partir de los especímenes de BSA y polímero. La figura muestra la liberación de aproximadamente 80% de la BSA a lo largo de un periodo de cuatro semanas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico, que comprende una cera polimérica sintética, bioabsorbible y biocompatible que comprende un copolímero, en la cual el copolímero comprende el producto de reacción de al menos dos de entre: ácido succínico, anhídrido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido diglicólico y anhídrido diglicólico, un ácido graso, un poliol, y teniendo dicha cera polimérica un punto de fusión inferior a 70°C, determinado por calorimetría de exploración diferencial.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el cual dicha cera polimérica tiene un punto de fusión entre 25°C y 70°C.
3. El dispositivo médico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual dicho copolímero de cera polimérica comprende el producto de reacción de dichos ácidos polibásicos o derivados de los mismos y un monoglicérido, comprendiendo dicho monoglicérido el producto de reacción de dicho ácido graso y dicho poliol.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 3, en el cual dicho monoglicérido es monoestearoilglicerol, monopalmitoilglicerol, monomyrisitoilglicerol, monocaproilglicerol, monodecanoilglicerol, monolauroilglicerol, monolinoleilglicerol, o monooleilglicerol.
5. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual dicho derivado de ácido polibásico es anhídrido succínico.
6. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual dicho ácido polibásico es ácido succínico.
7. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual dicha cera polimérica tiene un peso molecular medio en número entre 1.000 g/mol y 100.000 g/mol, medido por cromatografía de filtración en gel utilizando patrones de poliestireno.
8. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual dicha cera polimérica está ramificada.
9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el cual dicho copolímero de cera comprende el producto de reacción de:
dichos ácidos polibásicos o derivados de los mismos; monoestearoilglicerol, monopalmitoilglicerol, monomyrisitoilglicerol, monocaproilglicerol, monodecanoilglicerol, monolauroilglicerol, monolinoleilglicerol, o monooleilglicerol; y
al menos uno de entre etilenglicol 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, bis-2-hidroxietiléter, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol, otros dioles, poli(etilenglicol) lineal, poli(etilenglicol) ramificado, poli(propilenglicol) lineal, poli(propilenglicol) ramificado, poli(etilen-co-propilenglicol)es lineales y poli(etilen-co-propilenglicol)es ramificados.
10. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprende adicionalmente un poliéster alifático preparado a partir de glicólido, L-láctida, D-láctida, meso-láctida, rac-láctida, ε-caprolactona, ρ-dioxanona, 1,4-dioxanona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, o un derivado sustituido de los mismos.
11. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual dicha cera comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un agente bioactivo.
12. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el cual dicho agente bioactivo es un factor de crecimiento.
13. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un recubrimiento de dicha cera polimérica.
14. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un material de sustitución de hueso que comprende dicha cera polimérica y una carga inorgánica.
15. El dispositivo médico de la reivindicación 14, en el cual dicha carga inorgánica es fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, carbonato cálcico, carbonato bórico, sulfato cálcico, sulfato bórico, o hidroxiapatito.
16. El dispositivo médico de la reivindicación 15, en el cual dicha carga inorgánica comprende un polimorfo de fosfato cálcico.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 15, en el cual dicha carga inorgánica es hidroxiapatito.

ES 2 286 391 T3

18. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el cual dicho material de sustitución de hueso comprende una sustancia derivada biológicamente que es hueso desmineralizado, plasma rico en plaquetas, médula ósea aspirada o fragmentos de hueso.

5 19. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que es una sutura, un stent, un injerto vascular, una combinación de injerto y stent, una malla, un soporte para ingeniería de tejidos, una clavija, un clip, una grapa, una película, una hoja, una espuma, un anclaje, un tornillo o una placa.

10 20. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un agente bioactivo.

15 21. El dispositivo médico de la reivindicación 20, en el cual dicho agente bioactivo se selecciona dentro del grupo compuesto por antiinfecciosos, analgésicos, anoréxicos, antihelmínticos, antiartríticos, antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiuréticos, antidiarreicos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, preparados antimigrañas, anti-
tiémético, antineoplásicos, fármacos anti-Parkinson, antipruríticos, antisicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, anti-
ticolinérgicos, simpatomiméticos, derivados de la xantina, bloqueantes del canal de calcio, beta bloqueantes, anti-
arrítmicos, antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores, estimulantes del sistema nervioso central, descongestivos,
20 hormonas, esteroides, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpatolíticos, psicoestimulantes, se-
dantes, tranquilizantes, proteínas derivadas de la naturaleza o diseñadas genéticamente, polisacáridos, glicoproteínas
o lipoproteínas, oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes di-
solventes de coágulos, agentes radiactivos, y citostáticos.

22. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el cual dicho agente bioactivo es risperidona.

25 23. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el cual dicho agente bioactivo es eritropoyetina.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

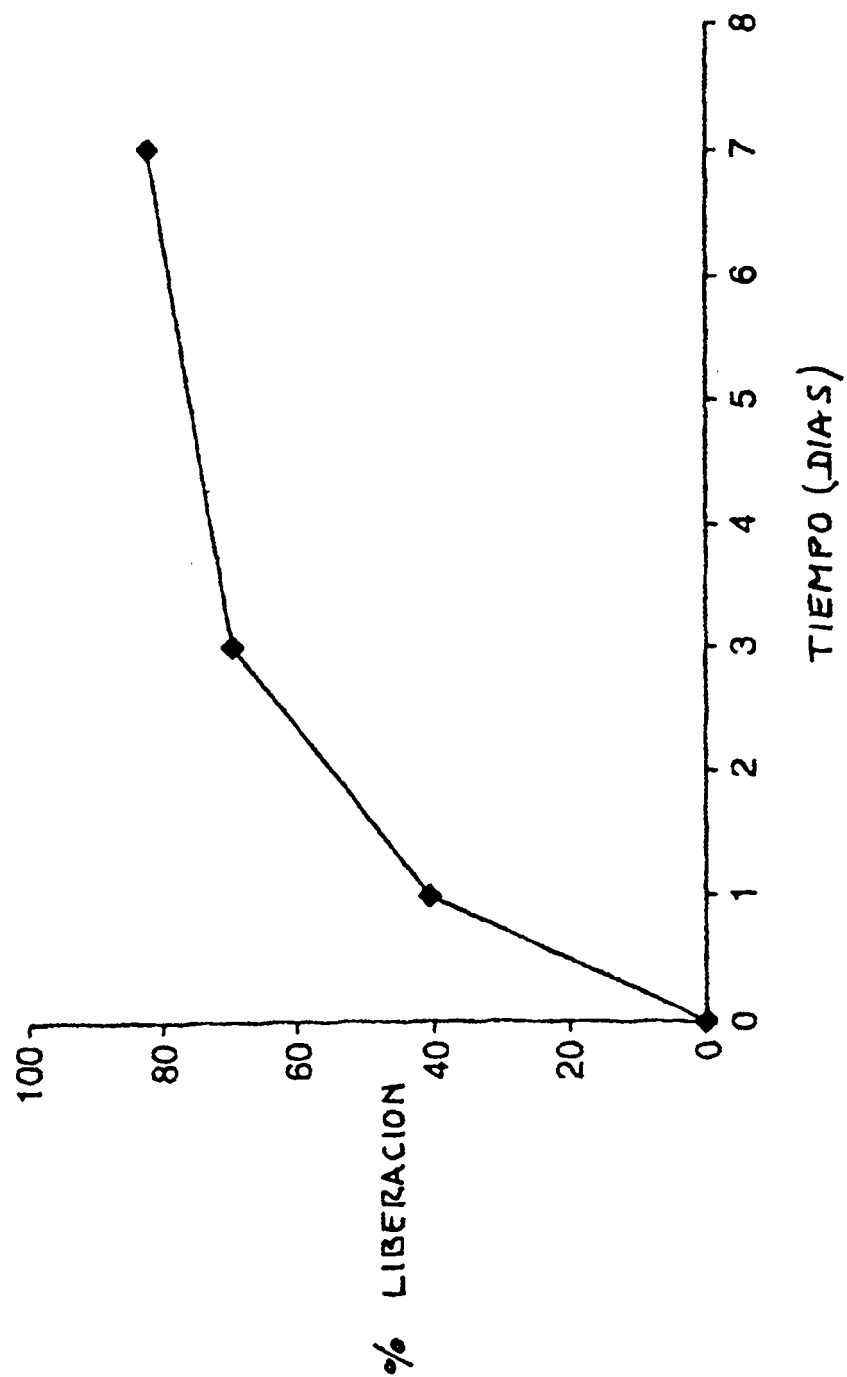


FIG. 2

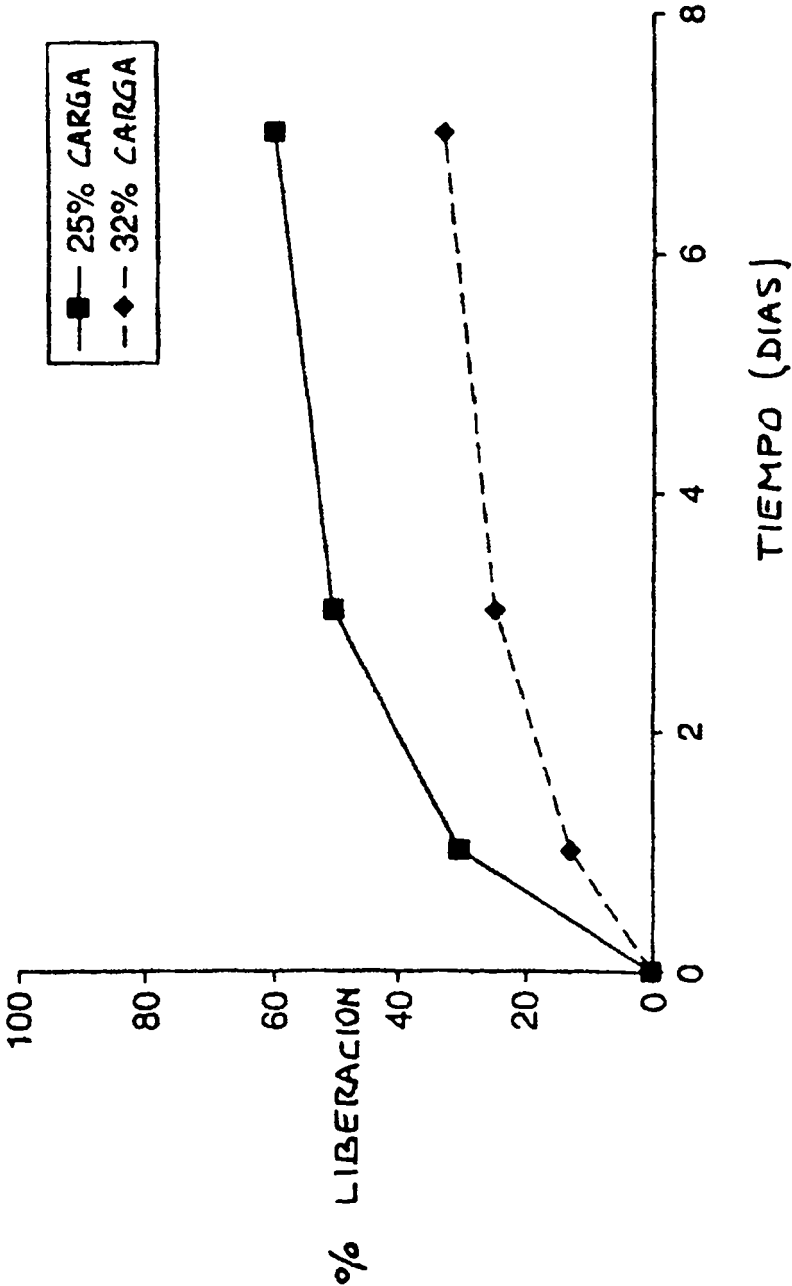


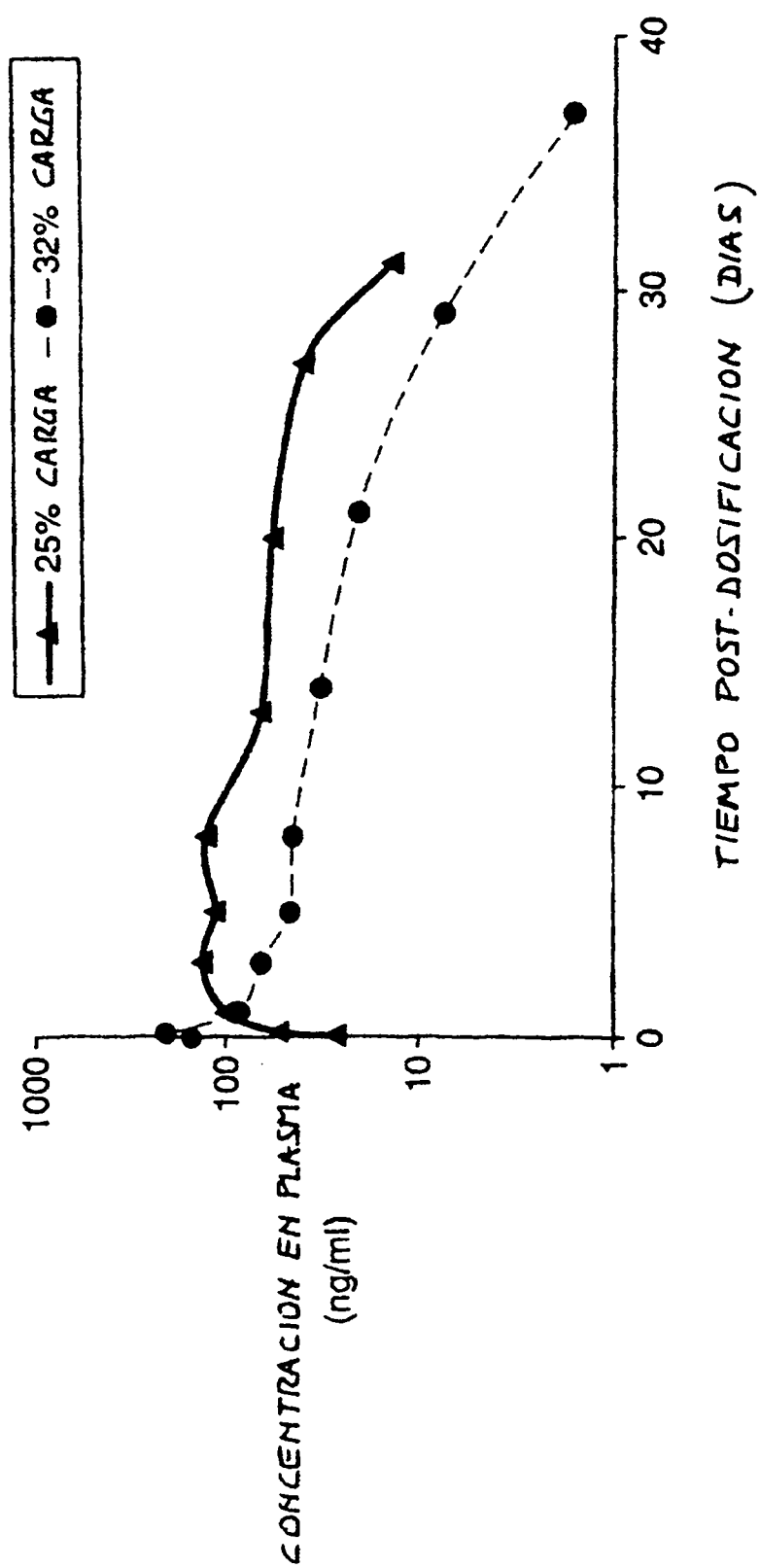
FIG. 3

FIG. 4

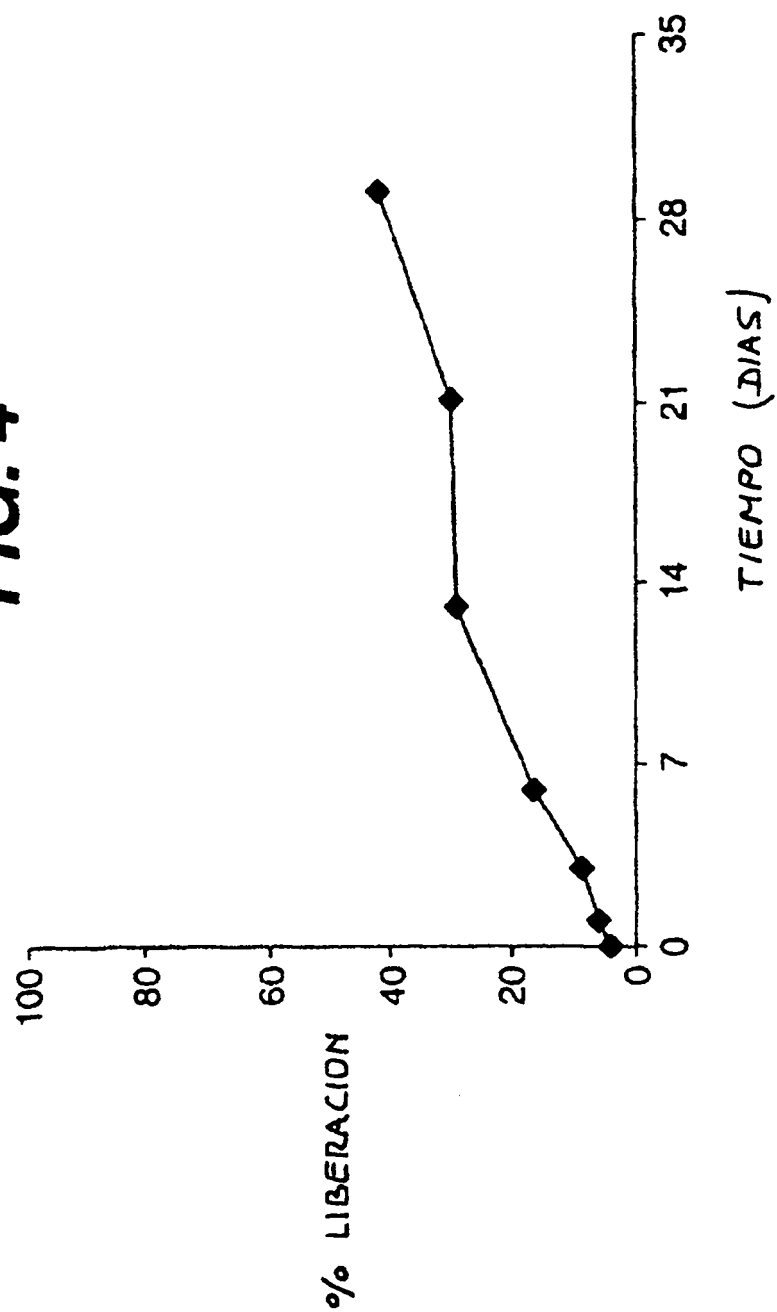


FIG. 5

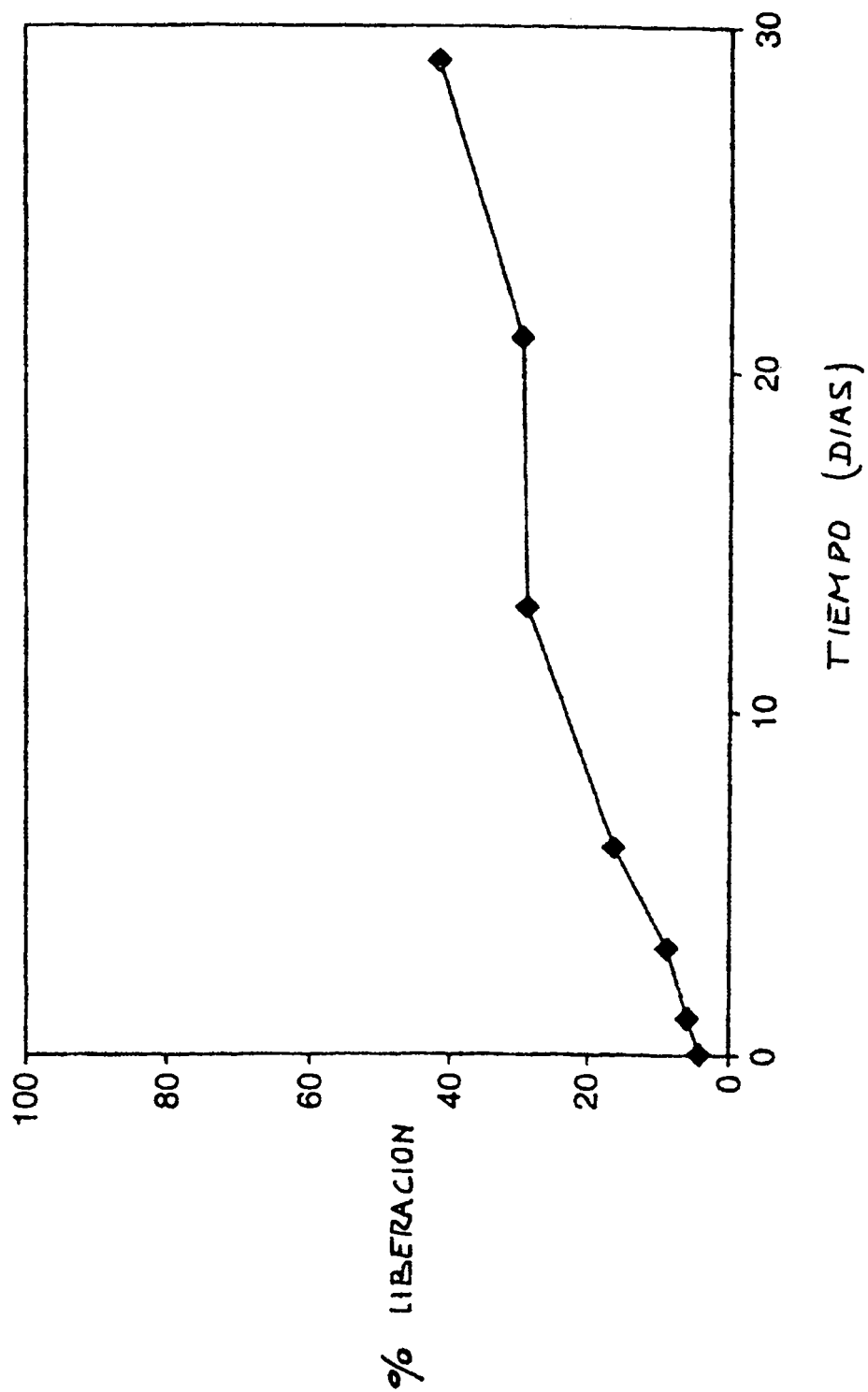


FIG. 6

