



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 857**

51 Int. Cl.:
A61L 15/26 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06840087 .8**
96 Fecha de presentación : **30.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1968655**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Venda conformable y material de revestimiento.**

30 Prioridad: **07.12.2005 US 742965 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73 Titular/es: **Rochal Industries, LLP**
740 Nw 6th Street
Boca Raton, Florida 33486, US

72 Inventor/es: **Salamone, Joe;**
Salamone, Ann, Beal y
Lowe, Marcus, J.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 857 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

Venda conformable y material de revestimiento.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere generalmente a materiales líquidos adhesivos que son útiles para proteger y reparar superficies tales como superficies biológicas, que incluye la piel y membranas de las mucosas.

Antecedentes de la invención

10 Los polímeros hidrófobos que contienen alquilsiloxisiloxano mezclados con polidimetilsiloxanos líquidos (documentos de patente de los Estados Unidos N° 5.103.812 y 4.987.893) proporcionan materiales de recubrimiento no irritantes, que no pican, que permiten la evaporación del fluido corporal mientras que protegen la superficie corporal de contaminación y desecación adicional. En otra variación los polímeros que contienen alquilsiloxisiloxano se mezclan con 2,2,4-trimetilpentano para proporcionar propiedades de recubrimiento similares (documento de patente de los Estados Unidos N° 6.383.502). Estos recubrimientos tienen las desventajas comunes de pérdida de adhesión en las superficies hidratadas y pérdida de adhesión en áreas de mayor flexibilidad tales como nudillos y rodillas.

15 Se ha encontrado que otra categoría de polímero útil como vendaje adhesivo líquido, los copolímeros de cicloalquilmetacrilato, son solubles en una mezcla de polidimetilsiloxanos líquidos, 2,2,4-trimetilpentano e isododecano (documento de patente de los Estados Unidos N° 6.358.503).

20 Se ha encontrado también que los cianoacrilatos son útiles como vendajes adhesivos líquidos, particularmente butil y octil cianoacrilatos (documentos de patente de los Estados Unidos N° 6.183.593, 6.143.805). Estos materiales proporcionan rápida formación de película y son especialmente útiles para cerrar heridas finas, tales como aquellas creadas por cortes por papel o por cuchillas. Las heridas que están en áreas muy flexibles no son adecuadas para el tratamiento con cianoacrilatos ya que tienden a aumentar el tamaño de la cicatriz, si están bien adheridos, o a deslaminarse rápidamente, si no están bien adheridos debido a su fragilidad intrínseca.

25 Otros vendajes adhesivos líquidos comerciales que están disponibles están basados en composiciones que pueden causar picor e irritación posterior de la piel después de la aplicación (por ejemplo New Skin® - Medtech Laboratories de Cody, Wyoming y Curad® Spray Bandage – Beiersdorf AG, Wilton, Connecticut).

30 El documento de patente internacional WO 92/14428 describe un material de recubrimiento que contiene un polímero líquido que puede formar un vendaje permeable a agua-vapor, maleable, adherente para proteger heridas. El material de recubrimiento comprende de 60 a 90% de un líquido volátil como hexametildisiloxano, y de 1 a 40% de un polímero. El polímero está compuesto de un componente monómero que es un derivado de silano, preferiblemente TRIS, un componente monómero que podría preparar un polímero "duro", por ejemplo bencilmacrilato, y un componente monómero que prepararía un polímero "blando", tal como una acrilamida. El material líquido de recubrimiento que contiene el polímero puede además comprender aditivos como plastificantes, promotores de adhesión y medicamentos.

35 La referencia no describe un polímero anfifílico que incluye al menos un componente monómero polimerizable que contiene nitrógeno que es hidrófilo en combinación con un componente monómero polimerizable que contiene siloxi que es hidrófobo. Por el contrario, los polímeros descritos comprenden solamente monómeros polimerizables hidrófobos.

40 El documento de patente internacional WO 02/055122 describe un recubrimiento de polímero anfifílico que contiene un fármaco. El componente hidrófilo de la composición del polímero comprende grupos de zwitterion, en donde el grupo catiónico es preferiblemente una amina. El componente hidrófobo puede comprender por ejemplo un grupo siloxano. Puede ponerse en contacto una cánula con la solución del polímero, produciendo una cánula recubierta de fármaco de polímero después de eliminar el disolvente orgánico no acuoso o acuoso, que puede hacerse por ejemplo por evaporación.

45 La referencia no describe la presencia de un líquido hidrófobo volátil que se selecciona del grupo que consiste en siloxanos cíclicos y lineales volátiles, alcanos volátiles, fluorocarbonos volátiles y líquidos y dióxido de carbono supercrítico en la composición de recubrimiento.

50 El documento de patente de los Estados Unidos N° 2004/0170586 se refiere a composiciones de polímero formadores de película que pueden ser aplicados a sustratos queratinosos tales como la piel. El polímero formador de película comprende un copolímero de polisilicona-poliamida. La composición del polímero además contiene un aceite de silicona volátil, y aditivos adicionales tales como vitaminas y ácidos grasos esenciales.

El polímero descrito no se especifica como que sea un polímero anfifílico, tampoco que este polímero comprenda 15-85 moles% de componentes monómeros que contienen nitrógeno polimerizables hidrófilos y 15-85% de componentes monómeros polimerizables que contiene siloxi hidrófobos.

El documento de patente internacional WO 2006/101955 describe un material líquido de recubrimiento que contiene un polímero, que puede formar un vendaje permeable a agua-vapor, maleable, adherente para proteger heridas. Comprende 60-99% de un líquido volátil, tal como hexametildisiloxano, y 1-40% de un polímero. El polímero se compone de un componente monómero que es un derivado de silano, un componente de polímero duro, tal como bencilmacrilato, y un componente de polímero blando, tal como acrilamida. Puede además comprender plastificantes, promotores de la adhesión y medicamentos.

La referencia no describe un polímero anfílico que incluye al menos un componente monómero polimerizable que contiene nitrógeno que es hidrófilo en combinación con un componente monómero polimerizable que contiene siloxi que es hidrófobo. Por el contrario, los polímeros descritos comprenden monómeros polimerizables hidrófobos solamente.

Hay una necesidad en la técnica de proporcionar un recubrimiento maleable, insoluble en agua que tenga adhesión en superficies húmedas y secas, adhesión en flexión-extensión, propiedades de transmisión de oxígeno y vapor húmedo y otras propiedades necesarias para usar como una capa de recubrimiento protectora sobre superficies biológicas.

15 **Resumen de la divulgación**

La presente invención proporciona un material líquido de recubrimiento que contiene un polímero anfílico que puede actuar como un vendaje o cubierta para proteger o reparar heridas o tratar pieles dañadas o maltratadas o tejido de mucosas dañado o maltratado, cuando se aplica en forma líquida y es secado al aire sobre la superficie biológica para formar una película protectora sólida, permeable al oxígeno, permeable al vapor de agua, insoluble en agua, adherente sin picor significativo para la piel o las membranas de las mucosas del usuario. Los materiales líquidos adhesivos son útiles para proteger y reparar superficies tales como las superficies biológicas, incluyendo la piel y las membranas mucosas. Los materiales de recubrimiento que contienen un polímero de esta invención ayudan a que la célula humana se pegue y al crecimiento celular. Se postula que los materiales de recubrimiento que contienen un polímero de esta invención, impulsan la curación de las heridas ayudando a la unión y al crecimiento de las células humanas, debido a que proporcionan protección a la herida, y control de la pérdida de agua debido a que tienen gran permeabilidad al oxígeno.

El componente de polímero del material adhesivo líquido comprende un monómero polimerizable insaturado, de adición, hidrófilo, de amida, imida, lactama o amina, y un monómero polimerizable insaturado de adición, hidrófobo que contiene siloxi. Los monómeros hidrófilos todos contiene nitrógeno, mientras que los monómeros de siloxi hidrófobos todos contienen grupos de silicio y oxígeno. Los monómeros hidrófilos que contienen nitrógeno son hidrosolubles, mientras que los monómeros de siloxi hidrófobos son insoluble en agua. Debido a la doble naturaleza de los grupos monómeros, es decir, hidrófilo e hidrófobo, el polímero es anfílico. El polímero también puede incluir otros monómeros. El polímero se disuelve en o es compatible con un disolvente volátil hidrófobo preferiblemente un siloxano lineal o cíclico. La relación de los dos monómeros se ajusta para producir el recubrimiento insoluble en agua.

El componente de polímero insoluble en agua del material adhesivo líquido puede comprender además un monómero polimerizable hidrófilo de adición, cuyo homopolímero puede dar propiedades de respuesta térmica cuando se solubiliza en un sistema acuoso o cuando se copolimeriza con un monómero de siloxisiloxano polimerizable por adición y se agrega a un sistema disolvente de un líquido (no polar) hidrófobo, volátil que no pica al usuario y dicho copolímero se coloca en un medio acuoso.

Los recubrimientos de polímero anfílicos de esta invención son insolubles en agua, pero los recubrimientos permiten la permeabilidad para la transmisión de vapor de agua y oxígeno. Los polímeros que contienen siloxi destacan por su permeabilidad al vapor de agua y su permeabilidad a los gases. Dichos polímeros han sido utilizados en materiales de lentes de contacto debido a su gran permeabilidad para el oxígeno. El polímero está presente desde el 1% al 50% en peso, y el líquido hidrófobo volátil desde el 50% al 99% en peso. El material forma un recubrimiento insoluble en agua o vendaje en la forma de una película cuando se aplica a la piel de un usuario o a una superficie.

Al contrario de lo que sucede con los polímeros hidrófobos que contienen alquilsiloxisiloxanos mezclados con polidimetilsiloxanos líquidos como se describe en los documentos de patentes de los Estados Unidos N° 5.103. 812 y 4.987.893, en donde las concentraciones del polímero en el siloxano lineal hidrófobo volátil no pueden ser mayores del 40% en peso debido a la insolubilidad y gran viscosidad, la invención presente utiliza un polímero anfílico en el mismo sistema de disolvente que permite concentraciones de polímero hasta un 70% en peso y con relativamente baja viscosidad. Se piensa que esta solubilidad y baja viscosidad está causada por una estructura de tipo micelar formada por el polímero anfílico en el disolvente hidrófobo, volátil, en la que los componentes de monómero hidrófilo normalmente insolubles están cubiertos por los monómeros hidrófobos de siloxi solubles en el disolvente de siloxi. Tal efecto aumentaría la solubilidad y reduciría la viscosidad. En los polímeros de los documentos de patente de los Estados Unidos N° 5.103.812 y 4.987.893, sin embargo, los monómeros hidrófilos fueron excluidos, no permitiendo así comportamientos anfílicos del polímero resultante y por lo tanto no facilitando un comportamiento tipo micelar en el disolvente volátil, hidrófobo.

El carácter anfífilo del recubrimiento de polímero facilita su interacción con superficies secas y húmedas. En superficies húmedas, o sea en las superficies que están ligeramente mojadas, el componente hidrófilo, que contiene nitrógeno es capaz de interactuar con dicha superficie húmeda por enlaces de hidrógeno, mientras que en superficies secas, el revestimiento es capaz de interactuar con una superficie por su carácter adhesivo, así como por enlaces de hidrógeno del componente que contiene nitrógeno con cualquier grupo hidrófilo que acepte enlaces de hidrógeno. El comportamiento anfífilo del recubrimiento de polímero queda demostrado por el ángulo de contacto estacionario, donde una película seca tiene un ángulo de contacto estacionario de aproximadamente 100° cuando una gota de agua desionizada se coloca en la superficie de la película, mientras que la película hidratada, húmeda tiene un ángulo de contacto estacionario de aproximadamente 70°. Este comportamiento de mojado indica que la inversión de fase de la superficie de polímero ocurre, dependiendo del tipo de entorno que el recubrimiento encuentre.

En una realización preferida, los materiales líquidos de recubrimiento que contienen el polímero de esta invención comprenden un polímero de un monómero(s) hidrófilo de amida, imida, lactama o amina copolimerizado con un monómero(s) de alquilsiloxisiloxano, un agente complementario que es capaz de plastificar el polímero, o plastificar el polímero y aumentar la adhesión, o enlazar por enlaces de hidrógeno o electrostáticamente con el monómero hidrófilo del polímero para aumentar la adhesión, o dar propiedades medicinales o propiedades antimicrobianas al polímero, y un sistema de disolvente que comprende un líquido (no polar) hidrófobo volátil que no pica al usuario. Preferiblemente, el plastificante actúa como un promotor de la adhesión. En una realización preferida, el polímero está presente desde 1% al 50% en peso y el agente complementario desde el 0,1% hasta el 30% en peso, más preferiblemente desde el 0,1% al 10% en peso, y el líquido hidrófobo volátil desde el 50% hasta el 99% en peso. El material forma un recubrimiento o vendaje en la forma de una película cuando se aplica a una superficie o a la piel del usuario.

En otra realización preferida, el polímero comprende al menos un monómero de amida, imida, lactama o amina polimerizable por adición y un monómero de alquilsiloxisilano polimerizable por adición. El líquido volátil, hidrófobo es preferentemente un siloxano lineal o cíclico de bajo peso molecular. Preferiblemente se incluye un plastificante que promueve la adhesión, que incluye un derivado de sacárido hidrófobo para la plastificación y capacidad de formar película, un derivado de glicol hidrófobo para las propiedades de plastificación y antimicrobianas o un polisiloxano que contiene fenilo hidrófobo para la plastificación y reducción de la pegajosidad o similares.

En una realización preferida, el polímero comprende al menos una amida monómera y al menos un siloxisilano monómero. Un tercer componente monómero puede incluirse también, si se desea, tal como para aumentar o disminuir el módulo, elasticidad, flexibilidad, adherencia, hidrofiliidad o hidrofobicidad y similares. El líquido volátil hidrófobo es preferentemente un siloxano lineal o cíclico volátil de bajo peso molecular.

Es una característica de la invención que los materiales líquidos pueden actuar en un intervalo de temperaturas de aplicación (-20 a 70° C) cuando se aplican a la piel, las uñas o las membranas mucosas de un usuario, cuya temperatura promedio de superficie es de 30 – 37° C, para formar películas en segundos, y dichas películas son excelentes vendajes. Los recubrimientos insolubles en agua producidos son maleables, cómodos y puede ser flexibles y elásticos.

Los recubrimientos insolubles en agua de la invención pueden ser de respuesta térmica. Como se usa en este documento un recubrimiento de polímero es "de respuesta térmica" si cualquier propiedad del recubrimiento depende de la temperatura del recubrimiento. Por ejemplo, la relación entre la absorbencia de fluido de un recubrimiento de respuesta térmica puede ser inversamente proporcional a la temperatura del recubrimiento. De forma similar, la relación entre las dimensiones planas, por ejemplo, la longitud y anchura, del recubrimiento también puede ser inversamente proporcional a la temperatura del recubrimiento. Debido a que el revestimiento por lo general se expande según el nivel de hidratación aumenta, la absorbencia del fluido, o nivel de hidratación, de un recubrimiento y las dimensiones planas del recubrimiento pueden ser proporcionales una con la otra.

La adhesión inicial de los recubrimientos de la invención a una superficie puede ser producida por el flujo del componente hidrófobo que contiene siloxi del polímero, presumiblemente debido a su baja energía superficial, combinado con los enlaces de hidrógeno del componente hidrófilo del polímero. Se cree que la adhesión y cohesión de los materiales de recubrimiento es aún mayor por la separación de las fases del componente hidrófilo del polímero con la exposición a la superficie húmeda en combinación con la evaporación del disolvente del sistema. Esto es particularmente importante cuando el componente de monómero hidrófilo se deriva de un polímero que es de respuesta térmica a o cerca de la temperatura corporal. La exposición posterior, a la humedad generalmente aumenta la adherencia de la película insoluble en agua a la superficie, posiblemente debido al endurecimiento de la interacción de la película con una superficie causada por la agrupación de los grupos hidrófilos separados de la fase.

Ni los materiales de revestimiento líquidos que contiene el polímero ni las subsiguientes películas formadas irritan la piel o las membranas de las mucosas durante la aplicación o durante su uso después del secado. Los vendajes son substancialmente indoloros y pueden fácilmente quitarse, si se desea, substancialmente sin dolor. Las vendas secas formadas tienen gran trasmisión a su través de vapor de agua y oxígeno. Las vendas, cuando se aplican sobre superficies húmedas de agua o húmedas de sangre o fluidos corporales, forman una película dura y adherente. Se

crea que la humedad presente se difunde a través del recubrimiento de polímero, aumentando la adherencia del recubrimiento a la superficie.

5 La composición líquida y/o la película de polímero seco pueden tener varios medicamentos u otros agentes incorporados en ellas para mantener la esterilidad, para la liberación del agente a la superficie subyacente, y/o para ajustar las propiedades electrónicas de la película. Por ejemplo, pueden incorporarse a los revestimientos antibióticos, agentes anti infecciosos, agentes curativos de heridas, desinfectantes, agentes contra el picor, agentes dermatológicos, esteroides, agentes antitabaco, agentes de control de la natalidad, agentes de transporte de electrones, o materiales similares.

10 En otra realización preferida, el polímero, cuando está incorporado en líquidos no polares volátiles, proporciona un recubrimiento o vendaje adhesivo líquido de secado rápido, adherente, flexible, transpirable, insoluble en agua, permeable al vapor de agua, permeable al oxígeno, que no pica.

15 En otra realización preferida, el polímero anfílico, cuando se incorpora en fluidos no volátiles, no polares, proporciona concentraciones mayores del polímero y viscosidad reducida. Esto es una ventaja si se necesitan recubrimientos de polímero gruesos que fluyan fácilmente sobre una superficie, una herida o piel, tejido o superficie de mucosas dañadas.

En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que reduce el dolor y la inflamación cuando se aplica a la piel o a un tejido dañado o irritado.

En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que es un sustrato adecuado para la adhesión y migración celular.

20 En otra realización preferida, el recubrimiento adhesivo líquido contiene moléculas terapéuticas u otros materiales activos que pueden ser liberados gradualmente en determinadas áreas.

En otra realización preferida, el recubrimiento es adherente a superficies secas, superficies húmedas y superficies que tienen tanto áreas secas como húmedas.

25 En otra realización preferida, se proporciona un revestimiento que permanece adherente a una superficie cuando se expone al agua, jabones, detergentes y la mayoría de productos externos para el cuidado de la piel.

En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que permanece adherente a una superficie cuando está expuesto a varias temperaturas y humedades externas.

En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que es adherente bajo estrés de flexión.

30 En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que previene la contaminación adicional por microorganismos o contaminación por partículas de las heridas o incisiones de la piel o de las membranas de las mucosas.

En otra realización preferida, se proporciona una cubierta transparente o translúcida que no atrae o mantiene la suciedad y puede permanecer incolora y clara para la visualización de la herida así como para el atractivo cosmético.

35 En otra realización preferida, se proporciona un recubrimiento que, cuando se aplica, controla la pérdida de fluido corporal de un área erosionada.

Es además un objeto de la invención proporcionar una película de polímero en que los medicamentos u otros agentes activos pueden ser incorporados para su liberación en áreas específicas. La liberación de agentes activos puede ser a velocidad controlada.

40 Es además un objeto de esta invención proporcionar un recubrimiento que es permeable al vapor de agua.

Es además un objeto de esta invención proporcionar un revestimiento que es permeable al oxígeno.

45 Es además un objeto de la invención proporcionar un recubrimiento que, después de la aplicación a una superficie, se libere de esa superficie gradualmente con el tiempo sin necesidad de disolventes aplicados externamente u otros métodos de eliminación. Es además un objeto de esta invención proporcionar un recubrimiento que permita el crecimiento de células.

Otros aspectos de la invención se describen más adelante.

Descripción detallada de la invención

El polímero anfílico de esta invención preferentemente comprende monómeros hidrófilos, que contienen nitrógeno, tales como amidas imidas, lactamas y o aminas polimerizables por adición, como co-, tri- o multi- componentes del

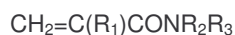
polímero copolimerizados con monómeros de alquilsiloxisilano hidrófobos, para generar un polímero anfifílico que es insoluble en agua y permeable al vapor de agua, cuando se forma a partir de un disolvente volátil, hidrófobo.

Amidas, imidas, lactamas o aminas hidrófilas polimerizables típicas que pueden incluirse en el polímero anfifílico incluyen pero no se limitan a:

- 5 acrilamida,
N-metilacrilamida,
N-etilacrilamida,
N-(hidroximetil)acrilamida,
N-isopropilacrilamida (NIPAM),
- 10 N,N-dietilacrilamida,
N,N-dimetilacrilamida,
N,N-dimetilmetacrilamida,
diacetona acrilamida,
N-vinilpirrolidona,
- 15 N-vinilcaprolactama,
N-vinilformamida,
N-vinil-N-metilformamida,
N-vinilacetamida,
ácido 2-acetamidoacrílico,
- 20 ácido 2-acrilamidoglicólico,
ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico y sus sales,
cloruro de (3-acrilamidopropil)trimetilamonio,
4-acriloilmorfolina,
sal interna del hidróxido de [3-(metacriloilamino)propil]dimetil(3-sulfopropil)amonio,
- 25 cloruro de [3-(metacriloilamino)propil] trimetil amonio,
maleimida,
N-metilmaleimida,
N-(2,3-dihidroxipropil)maleimida,
N-vinilsuccinimida,
- 30 N-vinildiacetamida,
 ϵ -acriloilisina,
N-acriloiluracilo,
N-acriloilimina,
N-acriloiladenina,
- 35 N-acriloilguanina,
N-acriloilurea,
N-acriloilguanidina,

- N-acrilglucosamina,
 N-alilpirrolidona,
 N-alilacetamida,
 N,N-dialilurea,
- 5 metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo,
 acrilato de N,N-dimetilaminoetilo,
 metacrilato de N,N-dietilaminoetilo,
 acrilato de N,N-dietilaminoetilo,
 N,N-dimetilaminopropilmetacrilamida,
- 10 N,N-dimetilaminopropilacrilamida,
 vinilbencil-N,N-dimetilamina,
 metacrililoiloxietilamina,
 N-vinilimidazol,
 4(5)-vinilimidazol,
- 15 4- vinilpiridina,
 2- vinilpiridina,
 2-metil-5-vinilpiridina,
 vinil triazina,
 4-aminoestireno,
- 20 y similares.

Componentes de monómero de amida hidrófila polimerizable útiles en la invención presente incluyen monómeros de acrilamida hidrófilos polimerizables. Típicos monómeros de acrilamida hidrófilos polimerizables que pueden incluirse en el polímero anfifílico incluyen amidas que contienen vinilo que pueden tener las siguientes fórmulas:



- 25 donde $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$ o $\text{CH}_2\text{COOR}'$

donde $\text{R}' = \text{H},$ sal de metal, hidroxialquilo, etoxialquilo, alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_{12},$ arilo, o fluoroalquilo

donde R_2 y/o $\text{R}_3 = \text{H},$ alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo, aminoazúcares, aminoácidos, bases de ácido nucleico, derivados de urea, sales de alquilamonio, ácidos alquilsulfónicos, ácidos alquilcarboxílicos, y grupos de arilo, alquilarilo, o fluoroalquilo. Amidas preferidas incluyen N-isopropilacrilamida y N,N-dimetilacrilamida.

- 30 Imidas polimerizables preferidas incluyen maleimida y derivados soluble en agua de maleimida, tales como N-metilmaleimida y N-(2, 3-dihidroxipropil) maleimida.

Además, pueden emplearse derivados de maleimida reactivos, como el éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 3-maleimidopropiónico, en donde el polímero de recubrimiento puede ser físicamente enlazado a una superficie biológica a través del desplazamiento del grupo hidroxisuccinimida por un grupo nucleófilo biológico.

- 35 Lactamas polimerizables preferidas incluyen N-vinilpirrolidona y N-vinilcaprolactama.

Aminas polimerizables preferidas incluyen el metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, N, N-dimetilaminopropilacrilamida y 3 o 4-vinilbencil-N, N-dimetilamina.

- 40 Los polímeros anfifílicos pueden ser de respuesta térmica en un medio acuoso. Dichos polímeros anfifílicos pueden derivarse de monómeros hidrófilos que incluyen N-isopropilacrilamida, N-vinilcaprolactama y similares. Tales monómeros son particularmente preferidos en este invención ya que estos monómeros proporcionan mayor adhesión de los materiales de revestimiento a las superficies húmedas y cálidas ($\geq 30^\circ\text{C}$), como la piel o los tejidos de las mucosas. La mayor adhesión puede ser debida a efectos de respuesta térmica que se originan cuando se

calienta el revestimiento de la temperatura ambiente a la temperatura más alta de la superficie a la que se adhiere el revestimiento. Por ejemplo, la cadena de polímero puede contraerse y los enlaces de hidrógeno característicos del polímero pueden aumentar. El monómero hidrófilo preferido para este comportamiento de respuesta térmica del recubrimiento es la N-isopropilacrilamida.

- 5 Componentes de monómero que contienen grupos siloxi hidrófobos polimerizables útiles en la invención presente incluyen siloxisilanos hidrófobos polimerizables que pueden ser permeables al vapor de agua y al oxígeno. Siloxisiloxanos polimerizables hidrófobos que pueden reaccionar con el monómero hidrófilo que contiene nitrógeno para formar copolímeros, tripolímeros, o multipolímeros incluyen, pero no se limitan a:
- 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS),
- 10 3-metacrililoiloxipropilpentametildisiloxano,
3-metacrililoiloxipropilbis(trimetilsiloxi)metilsilano,
3-metacrililoiloxipropiltris(vinildimetilsiloxi)silano,
3-metacrililoiloximetilbis(trimetilsiloxi)(pentametildisiloxanil)silano,
3-metacrililoiloxietiltris(pentametildisiloxanil)silano, metacrililoiloximetilbis(trimetilsiloxi)metilsilano,
- 15 metacrililoiloximetiltris(trimetilsiloxi)silano,
3-metacrililoiloxipropilheptaciclopentil-T8-silsesquioxano,
3-metacrililoiloxipropilheptaisobutil-T8-silsesquioxano,
3-acrililoiloxipropilmetilbis(trimetilsiloxi)silano,
3-acrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano,
- 20 3-metacrililoiloxipropil-1,1,1-trifenil-3,3-dimetildisiloxano,
metacrilato de metilbis(trimetilsiloxi)sililpropilglicerilo,
metacrilato de tris(trimetilsiloxi)sililpropilglicerilo,
3-metacrilamidopropiltris(trimetilsiloxi)silano,
3-acrilamidopropiltris(trimetilsiloxi)silano,
- 25 p-vinilfeniltris(trimetilsiloxi)silano,
p-vinilbenciltris(trimetilsiloxi)silano,
viniloxietiltris(trimetilsiloxi)silano,
vinilnonildimetil(trimetilsiloxi)silano,
vinilnoniltris(trimetilsiloxi)silano,
- 30 vinilmetilbis(trimetilsiloxi)silano,
vinilpentametildisiloxano,
O-(viniloxietil)-N-(tris[trimetilsiloxi]sililpropil)uretano,
vinilfenilbis(trimetilsiloxi)silano,
viniltris(dimetilsiloxi)silano,
- 35 viniltris(trimetilsiloxi)silano,
polidimetilsiloxano terminado de vinilo,
monoacrilato de polidimetilsiloxano,
monoacrilato de polidimetilsiloxano,
monoacrilato de polimetilfenilsiloxano,

monoacrilato de polimetilfenilsiloxano, y
 3-acriloiloxipropiltris(polidimetilsiloxanil)silano,
 y similares.

5 Estos monómeros de siloxisilano pueden proporcionar solubilidad en los sistemas de disolventes preferidos no polares, que no pican. Los monómeros de siloxisilano preferido incluyen alquilsiloxisilanos, arilsiloxisilanos y alquilarilsiloxisilanos polimerizables. Un monómero de siloxisilano preferido, polimerizable es 3-metacrililoiloxipropiltris (trimetilsiloxil)silano (TRIS).

10 Cabe señalar que muchos monómeros de siloxisilano pueden contener también bajas concentraciones de agentes de entrecruzamiento de siloxisilano. Estos agentes de entrecruzamiento podrían ser dímeros o mayores en sus grupos polimerizables. Por ejemplo, el monómero TRIS a menudo contiene el dímero de 1,3-bis(3-metacrililoiloxipropil)-1,1,3,3-tetraquis(trimetilsiloxi)disiloxano, que puede aumentar la fuerza del polímero de recubrimiento. Combinaciones de monómeros de siloxisilano que contengan agentes de entrecruzamiento de monómero de siloxisilano pueden utilizarse en este invención siempre que no se comprometa la solubilidad del polímero resultante en el disolvente volátil, hidrófobo. Cuando el monómero hidrófobo que contiene siloxi es TRIS, el contenido de dímero preferentemente es inferior a 1,0% en peso de TRIS, más preferentemente entre 0,5-0,8% en peso y más preferentemente entre 0-0,15% en peso.

20 Otros monómeros polimerizables de adición también pueden incorporarse a los polímeros de esta invención para modificar la adhesión, cohesión, elasticidad, flexibilidad, resistencia, transparencia, opacidad, color, fluorescencia, absorbancia ultravioleta, índice de refracción aumentado o disminuido, permeabilidad de oxígeno, solubilidad de oxígeno y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de estos otros monómeros son metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, acrilato de n-laurilo, metacrilato de n-laurilo, acrilato de 2-fenoxietilo, metacrilato de 2-fenoxietilo, isodecilacrilato, metacrilato de isodecilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de isobornilo, metacrilato de isobornilo, acrilato de bencilo, metacrilato de bencilo, acrilato de 2-butoxietilo, acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, itaconato de dimetilo, itaconato de di n-butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de furfurilo, acrilato de n-hexilo, metacrilato de n-hexilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de isopropilo, acrilato de pentilo y metacrilato, acrilato de 2-pentilo y metacrilato, acrilato de 3-pentilo y metacrilato, acrilato de 2-metil-1-butilo y metacrilato, acrilato de 1-metil-1-butilo y metacrilato, acrilato de 1-metil-1-pentilo y metacrilato, acrilato de 2-metil-1-pentilo y metacrilato, acrilato de 3-metil-1-pentilo y metacrilato, acrilato de 2-etil-1-butilo y metacrilato, acrilato de 2-etil-1-hexilo y metacrilato, acrilato de 3,5,5-trimetilo y metacrilato, acrilato de 3-heptilo y metacrilato, acrilato de decilo y metacrilato, acrilato de dodecilo y metacrilato, alfa metil estireno, p-t-butilestireno, 4-metoxiestireno, acrilato de n-octadecilo, metacrilato de n-octadecilo, acrilato de 2-fenilo, acrilato de 2-feniletilo, acrilato de n-tridecilo, benzoato de vinilo, vinilnaftaleno y similares. En adición, pueden también usarse siloxanos fluorados, itaconatos fluorados, metacrilatos o acrilatos fluorados, tal como de metacrilato de hexafluoroisopropilo. Además, pueden usarse dienos tales como butadieno o isopreno y sus oligómeros derivatizados o no. Es también posible añadir un monómero mucoadhesivo hidrófilo tal como ácido acrílico o metacrílico en cantidades de menos del 10 moles% de los monómero(s) hidrófilos de amida, imida, lactama o amina presentes en el polímero anfifílico.

40 Debido a la naturaleza anfifílica de la mezcla de monómeros, puede utilizarse cualquier monómero hidrófobo o hidrófilo polimerizable siempre que el copolímero resultante exhiba la deseada permeabilidad al oxígeno y vapor de agua, la adhesión deseada y cohesión deseada a la superficie aplicada y mantenga la insolubilidad en agua del recubrimiento resultante. Se han descrito copolímeros anfifílicos de TRIS y acrilamida (véase Polymer, 2004, vol.45, # 2, págs. 337-344), pero los polímeros resultantes no mostraron las propiedades deseadas establecidas anteriormente.

45 Los polímeros de esta invención pueden incluir entre 15-85 moles% de monómero(s) hidrófilos que contienen nitrógeno de amida, imida, lactama o amina, cuyo componente proporciona adhesión al recubrimiento en las superficies hidratadas o no hidratadas. Una gama de 30-70 moles por ciento del monómero hidrófilo en el polímero es preferida en el polímero de esta invención. La adición de monómeros polimerizables de adición de siloxisiloxano hidrófobos pueden conformar entre el 15-85 moles por ciento de de la composición de polímeros. Estas proporciones de componentes de monómero hidrófilo e hidrófobo mantienen la deseada permeabilidad a la humedad y al oxígeno y la compatibilidad deseada del polímero en el líquido hidrófobo volátil. El intervalo de porcentajes de componentes de monómero hidrófilo e hidrófobo permite el ajuste de las características de la película que incluyen, pero no están limitadas a la adhesión, la dureza, la elasticidad, la capacidad de respuesta térmica, insolubilidad en agua y resistencia al impacto. El monómero preferido que contiene nitrógeno es N-isopropilacrilamida (NIPAM) y el monómero que contiene el siloxi preferido es 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS).

Otros monómeros hidrófobos pueden estar presentes en el polímero en cualquier cantidad hasta 30 moles%. Otros monómeros hidrófilos pueden estar presentes en cantidades menores de 10 moles%.

Siempre que sean solubles en el disolvente volátil, hidrófobo, los polímeros anfífilicos pueden ser lineales, ramificados o ligeramente entrecruzados, y pueden ser co-polímeros, tripolímeros o multipolímeros. Los polímeros anfífilicos pueden ser copolímeros aleatorios o de segmentos en su naturaleza, tales como los copolímeros de bloque. También puede ser la estructura polimérica de estrellas, ramificada y de polímeros hiperramificados, de injerto o dendrímeros. Los polímeros anfífilicos pueden ser preparados por polimerización de radicales libres mediante iniciadores de radicales libres o fotoiniciadores. Los copolímeros de bloque pueden ser preparados usando técnicas de radicales libres vivos o, en ciertos casos, por técnicas de iones vivos.

El componente de amida que contiene vinilo puede ser de respuesta térmica, permitiendo así la separación de fases del componente de amida que contiene vinilo del polímero con la exposición a una superficie hidratada cuya temperatura es superior a la temperatura más baja de la temperatura crítica (LCST) de la solución del componente de amida. Esta separación de fases proporciona mayor adhesión a la superficie aplicada y mayor cohesión de la película del polímero seca. Por ejemplo, polímeros de N-isopropilacrilamida tienen una LCST de entre 32° y 35° C en el agua, lo que hace a este monómero un candidato excelente, en forma polimérica, para liberar agua, agregarse, y formar dominios cuando se aplica a la piel humana o tejido mucoso. Esta agregación contribuye al volumen cavitario de la película de polímero, aumentando por lo tanto la permeabilidad al oxígeno y vapor de agua, así como proporcionando mayor cohesión de las películas de polímero.

Preferentemente, los polímeros de la invención son copolímeros polimerizables de adición con un componente de monómero que es un derivado hidrófilo que contiene nitrógeno y un componente de monómero que es un derivado siloxisiloxano hidrófobo. Los monómeros hidrófilos preferidos que contienen nitrógeno son la N-isopropilacrilamida y N-vinilpirrolidona, la N-isopropilacrilamida (NIPAM) es la más preferida. El monómero hidrófobo preferido de siloxisiloxano es el 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS).

Opcionalmente, puede incluirse un tercer monómero con el monómero hidrófilo que contiene nitrógeno y el monómero hidrófobo de siloxisilano. El tercer monómero puede ser un componente de monómero hidrófobo que produce una película más duradera cuando se forma sobre una superficie, un monómero hidrófilo que tiene propiedades mucoadhesivas, o ambos. Tales monómeros duraderos, hidrófobos incluyen al metacrilato de bencilo y al 2-fenilacrilato y los monómeros hidrófilos mucoadhesivos incluyen al ácido metacrílico y ácido acrílico.

Además y preferentemente, puede agregarse un promotor de adhesión al polímero de recubrimiento mezclado con el disolvente volátil. Los promotores de la adhesión generalmente funcionan aumentando el avance (flujo) y la pegajosidad (adherencia) del polímero. Preferentemente los revestimientos de la invención presente muestran baja pegajosidad.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los plastificantes de derivados sacáridos esterificados hidrófobos, tales como el isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB), un aditivo de alimentos y polímeros fluidos de bajo peso molecular de polisiloxanos que contienen fenilo (Dow Corning® 556 fluido de grado cosmético, feniltrimeticona), aumentan la resistencia y adhesión sin aumentar la pegajosidad. Además, la 2-etilhexilglicerina, también llamada octoxiglicerina (Sensiva® SC 50 de Schulke & Mayr, Rockaway, NJ) no solo contribuye a la plastificación y adhesión, sino que también funciona como un agente antimicrobiano (véase el documento de patente de los Estados Unidos Nº 6.846.846). Preferiblemente, una composición está formada del 10% en peso del polímero con una proporción de 3/1 en peso de TRIS/NIPAM, con el 0,6% en peso de SAIB o 2% en peso de Dow Corning 556®, con el resto siendo un disolvente volátil, preferiblemente hexametildisiloxano, o HMDS. La formulación más preferida para aumentar la adhesión incluye Dow Corning® 556.

Si se desean propiedades antimicrobianas para el recubrimiento de polímero, pueden agregarse agentes tales como plata y sales de plata y biguanidas como clorhexidina, alexidina o poli(hexametileno biguanida) al polímero de revestimiento en el disolvente volátil, así como antibióticos tópicos tales como neomicina, polimixina B y bacitracina. Después de la evaporación del disolvente volátil, hidrófobo, el revestimiento de polímero contendrá el agente antimicrobiano o el antibiótico atrapados para liberar a una superficie biológica.

Una vez polimerizados, los monómeros de vinilalquilsiloxisiloxano proporcionan la compatibilidad de polímero deseada en el líquido hidrófobo volátil y proporcionan alta permeabilidad al oxígeno y al vapor húmedo. Los monómeros de vinilalquilsiloxisilano que pueden ser útiles en la invención presente pueden tener las siguientes fórmulas:



donde $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3 \text{ o } \text{CH}_2\text{COOR}'$,

donde $\text{R}_2 = \text{H}, \text{alquilen}(\text{C}_1\text{-C}_4) \text{ o } -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{-}, -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-})_x$ donde $x = 1, 10$, o arileno o combinaciones de los mismos

donde $\text{R}_3\text{R}_4\text{R}_5 = \text{OSi}(\text{Y})_3$, o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$),

donde $\text{Y} = \text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, o $\text{OSi}(\text{Z})_3$,

donde Z = alquilo(C₁-C₆), arilo, y

donde R' = R₂SiR₃R₄R₅

Otro tercer componente de monómero polimerizable puede incluir cualquier acrilato hidrófobo, tal como acrilato de isoocilo; metacrilato, tales como metacrilato, de n-butilo metacrilato de bencilo y metacrilato de 2-feniletilo; acrilamidas, tal como N-octilacrilamida; diésteres de un ácido dicarboxílico insaturado, tales como itaconato de dietilo y fumarato de dietilo; vinilnitrilos, tales como acrilonitrilo y metacrilonitrilo; ésteres de vinilo tales como acetato de vinilo, propionato de vinilo y laurato de vinilo; éteres de vinilo, tales como butoxietileno, propoxietileno y octiloxietileno; haluros de vinilo; dienos tales como butadieno e isopreno; y monómeros que contienen un anillo aromático como estireno, alfa-metilestireno y viniltolueno. Un tercer monómero preferido es el metacrilato de bencilo. Una contribución clave de este tercer monómero hidrófobo es impartir mayor durabilidad, una característica particular deseada que permite que el revestimiento se adhiera a la superficie durante un largo período y que proporcione protección más larga a la superficie. Otros componentes polimerizables de adición pueden incluir monómeros mucoadhesivos hidrófilos tales como el ácido acrílico o el ácido metacrílico.

Se ha encontrado que polímeros anfífilicos de la invención que incluyen un tercer monómero pueden ser particularmente ventajosos ya que las proporciones de fracción molar del polímero pueden ajustarse para optimizar la insolubilidad en agua, la adhesión a superficies húmedas y secas, ductilidad, transmisibilidad de vapor húmedo y permeabilidad al oxígeno de la película. Polímeros anfífilicos que contienen fracciones molares mayores de monómeros solubles que son solubles en disolventes no polares son preferidos para revestimientos más gruesos ya que esta composición permite mayores concentraciones del polímero en el disolvente.

Como una opción preferente, el polímero de esta invención comprende 30-70 moles por ciento del monómero hidrófilo de la amida, imida, lactama o amina, 30-70 moles por ciento del monómero alquilsiloxisiloxano, 0-20 moles por ciento del tercer monómero hidrófobo o 0-10 moles por ciento del monómero mucoadhesivo hidrófilo. En una realización preferida el polímero anfífilico comprende 35 a 55 moles por ciento de N-isopropilacrilamida, 45 a 65 moles por ciento de 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano, y 0-20 moles por ciento de metacrilato de bencilo. Una variación en la selección de los monómeros del polímero de esta invención es usar más de un monómero dentro de cada categoría de monómero. Por ejemplo, podría incluir el polímero 30% de N-isopropilacrilamida, 25% de dimetilacrilamida y 45% de 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano. Los dos primeros monómeros satisfacen la definición del componente de monómero hidrófilo que contiene nitrógeno, y juntos proporcionan la cantidad deseada de este componente.

Puede utilizarse cualquier iniciador de radicales libres en la formación del polímero que incluye azobisisobutironitrilo; 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo); 2,2'-azobis(2metilbutanonitrilo); persulfato de potasio; persulfato amónico; peróxido de benzoilo; 2,5-dimetil-2,5-bis(2-etilhexanoilperoxi)hexano; y semejantes. Fotoiniciadores como Darocure 1173 también podría utilizarse para efectuar la polimerización. La polimerización puede llevarse a cabo por solución, emulsión, en gran volumen, suspensión o técnicas de radicales libres vivos. En particular, la polimerización por formación de radicales libres puede utilizarse para los copolímeros de bloque hechos de diseño.

Los polímeros de la invención se incorporan a un sistema de disolvente que comprende líquidos hidrófobos volátiles preferentemente con un parámetro de solubilidad desde aproximadamente 6,0-8,0 (cal/cm)^{1/2}. El sistema disolvente puede comprender siliconas líquidas volátiles que incluyen, pero no están limitadas a hexametildisiloxano (HMDS), octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano, octametiltrisiloxanos y similares; alcanos volátiles, como 2,2,4-trimetilpentano (isooctano), octano, neopentano y similares; fluorocarbonos volátiles, como pentafluoropropano, perfluoroheptano, perfluorometilciclohexano y similares; o dióxido de carbono líquido o supercrítico. Polímeros basados en el grupo siloxi han demostrado gran solubilidad en dióxido de carbono líquido o supercrítico. El sistema preferido de disolvente para el polímero de recubrimiento es el hexametildisiloxano.

Sorprendentemente, los polímeros anfífilicos de la invención, que comprenden alrededor de 30-70 moles por ciento de monómero hidrófilo, son soluble en sistemas de disolventes hidrófobos de esta invención. El uso de estos sistemas de disolventes hidrófobos, solos o en combinación, como la principal fase líquida del recubrimiento líquido proporciona un secado rápido y menos adherencia o pegajosidad, durante el secado. Además, los agentes activos, por ejemplo, medicamentos, antibióticos, esteroides, agentes antimicrobianos, agentes antiinfecciosos, antiinflamatorios, agentes antipicor, factores de crecimiento celular, u otros agentes farmacéuticamente activos, pueden más fácilmente ser incorporado en el sistema de disolvente/polímero con su composición diversa hidrófila / hidrófoba.

Las películas de polímero de la invención formadas de los líquidos que contienen disolventes buenos con parámetros de solubilidad de entre 8 a 10 (cal/cm)^{1/2} funcionarán, pero son generalmente lentas en secar y permanecen pegajosas durante períodos prolongados. Pueden agregarse disolventes polares, como el etanol, etanol del 95%, isopropanol, N-metilpirrolidona, propilenglicol o glicerina al sistema de disolventes para extender la cadena del polímero o proporcionar la incorporación de otras sustancias.

Otras sustancias pueden añadirse al material líquido o formulación para plastificar, o mejorar la adherencia, o el control de reología y similares. Promotores de plastificante/adhesión típicos incluyen, pero no está limitado a, ftalato

de dibutilo, citrato de tributilacetilo, isobutirato de acetato de sacarosa, benzoato de sacarosa, citrato de acetiltriethyl, aceite mineral, decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, polisiloxanos que contienen fenilo como feniltrimeticona y glicolato de butilo y otros. Aditivos de reología típicos que pueden añadirse al material líquido o formulación son sílice pirogenada, bentonita y otros derivados de arcilla y ácidos grasos saturados, tales como el ácido ricinoleico hidratado.

Medicamentos

Los medicamentos puede incorporarse en los vendajes de película líquida o sólida para liberación inmediata o continua ya que la invención proporciona componentes de materiales líquidos adhesivos hidrófobos e hidrófilos que permiten la incorporación de una variedad de medicamentos polares y no polares, y que son muy permeables y de larga duración. Tales medicamentos pueden ser solubles o insolubles en el sistema de disolvente. Son ejemplos de medicamentos útiles fungicidas, agentes antiprototzoos, agentes antibacterianos, agentes antiinfecciosos, antiinflamatorios, antivirales, antitumorales, agentes de control de la natalidad, agentes anti tabaco, reguladores de la presión arterial y reguladores del corazón, esteroides, agentes promotores del crecimiento de tejido y muchos más.

Ejemplos representativos de antibióticos que pueden incluirse en los materiales de revestimiento descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a las penicilinas; cefalosporinas como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor; aminoglucósidos como la gentamicina y tobramicina; sulfonamidas como sulfametoxazol; y metronidazol. Ejemplos representativos de los antiinflamatorios incluyen: esteroides tales como la prednisona, prednisolona, hidrocortisona, hormona adrenocorticotropa y sulfasalazina; y los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) como la aspirina, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, indometacina y fenilbutazona. Representantes de ejemplos de agentes antivirales incluyen aciclovir, ganciclovir, zidovudina. Ejemplos representativos de agentes antimicóticos incluyen: nistatina, ketoconazol, griseofulvina, flucitosina, miconazol, cotrimazol. Ejemplos representativos de agentes antiprototzoos incluyen: isetionato de pentamidina, quinina, cloroquina y mefloquina. Ejemplos representativos de agentes antiinfecciosos incluyen las sales de plata y la plata, clorhexidina, alexidina, y poli(hexametileno biguanida).

Agentes que promueven el crecimiento de tejidos pueden incorporarse en los polímeros líquidos o anfífilos de esta invención para alentar la producción de tejido nuevo, la adhesión de nuevos tejidos, migración celular, angiogénesis, etc. Por ejemplo, citoquinas, tales como el factor de crecimiento epidérmico, angiopoietina-1, factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento de transformación (TGF)-alfa, TGF-beta y similares, incorporados en el vendaje de película líquido o sólido de esta invención pueden facilitar el rebrote de áreas heridas.

Pueden utilizarse una amplia variedad de moléculas en el ámbito de la invención presente incluyendo por ejemplo el factor anti-invasivo, ácidos retinoicos y sus derivados, paclitaxel incluyendo análogos y sus derivados, suramina, inhibidor de tejido de la metaloproteinasa-1, inhibidor de tejido de la metaloproteinasa-2, inhibidor 1 del activador del plasminógeno e inhibidor 2 del activador del plasminógeno y metales de transición más ligeros "grupo d". Asimismo, puede utilizarse una gran variedad de vehículos poliméricos, ejemplos representativos de los cuales incluyen poli(etileno-acetato de vinilo) (40% entrecruzado), oligómeros y polímeros del poli(D,L-ácido láctico), oligómeros y polímeros del poli(L-ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, poli(caprolactona), poli(valerolactona), polianhidridos, copolímeros de poli(caprolactona) o poli(ácido láctico) con poli(etilenglicol) y sus mezclas. El ácido retinoico, así como sus derivados también pueden utilizarse en el contexto de la invención presente.

El paclitaxel (que en este contexto debe entenderse que incluye análogos y derivados como, por ejemplo, el TAXOL™, TAXOTERE™, análogos 10-desacetil del paclitaxel y análogos 3'-N-desbenzoil-3'-N-t-butoxi carbonilo del paclitaxel) es un diterpenoide muy derivatizado que se ha obtenido de la corteza cosechada y seca del *Taxus brevifolia* (tejo del Pacífico) y *Taxomyces Andreanae* y hongos endófitos del tejo del Pacífico. Generalmente, el paclitaxel actúa estabilizando las estructuras microtubulares uniéndose a la tubulina para formar ejes mitóticos anormales.

La suramina es un compuesto de naftilurea polisulfonada que se utiliza normalmente como un agente tripanocida. Brevemente, la suramina bloquea la unión específica a la superficie celular de diversos factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas ("PDGF"), factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), factor de crecimiento de transformación ("TGF-β"), factor de crecimiento tipo insulina ("IGF-1") y factor de crecimiento del fibroblasto ("βFGF").

Pueden también utilizarse una amplia variedad de otros factores antiangiogénicos en el contexto de la invención presente. Ejemplos representativos incluyen el factor 4 de plaquetas; sulfato de protamina (Clupeine); derivados del sulfato de quitina (preparado de conchas de cangrejo reina); complejo de polisacárido peptidoglicano sulfatado (SP-PG) (la función de este compuesto puede ser mejorada por la presencia de esteroides como el estrógeno y citrato de tamoxifeno); estaurosporina; moduladores del metabolismo de la matriz, como por ejemplo, análogos del ácido L-azetidina-2-carboxílico (LACA) de prolina, cis-hidroxiprolina, D,L-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, α,α-dipiridilo, fumarato de β-aminopropionitrilo; MDL 27032 (4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona); metotrexato; mitoxantrona; heparina; interferones; suero de 2-macroglobulina; ChIMP-3; quimostatina; tetradecasulfato de β-ciclodextrina;

eponemicina; canfotecina; fumagilina; tiomalato de oro y sodio ("GST"); D-penicilamina ("CDPT"); suero de β -1-anticolagenasa; α 2-antiplasmina; bisantreno; lobenzarit disódico (sal disódica del ácido N-(2)-carboxifenil-4-cloroantranílico o "CCA"); talidomida; esteroides angostáticos; AGM-1470; carboxiaminimidazol; e inhibidores de metaloproteinasas como BB94.

- 5 Las composiciones de la invención presente también pueden contener una gran variedad de otros compuestos, incluyendo por ejemplo: agentes bloqueadores α -adrenérgicos, antagonistas del receptor de la angiotensina II y antagonistas del receptor de la histamina, serotonina, endotelina; inhibidores del antiporter de sodio/hidrógeno (por ejemplo, la amilorida y sus derivados); agentes que modulan el transporte intracelular del Ca^{2+} tales como los bloqueadores del canal de Ca^{2+} tipo L (por ejemplo, diltiacem, nifedipina, verapamil) o tipo T (por ejemplo, amilorida), antagonistas de la calmodulina (por ejemplo, H7) e inhibidores del antiporter de sodio/calcio (por ejemplo, la amilorida); inhibidores de la ap-I (para tirosinaquinasas, proteínquinasa C, miosinaquinasas de cadena ligera, Ca^{2+} /calmodulinaquinasas II, caseínaquinasas II); los antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, fluoxetina, LUVOXTM y PAXILTM); citoquinas y/o factores de crecimiento, así como sus respectivos receptores, (por ejemplo, las interleuquinas, α -, β - o γ -IFN, GM-CSF, G-CSF, factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento de transformación alfa y beta, TNF, y antagonistas del factor de crecimiento epitelial vascular, factor de crecimiento endotelial, factores de crecimiento de fibroblastos ácidos o básicos y factor de crecimiento derivado de las plaquetas); inhibidores del receptor IP3 (por ejemplo, la heparina); inhibidores de las proteasas y colagenasas (por ejemplo, TIMPs, mencionados anteriormente); nitrovasodilatadores (por ejemplo, dinitrato de isosorbida); agentes anti-mitóticos (por ejemplo, la colchicina, antraciclina y otros antibióticos, antagonistas de folato y otros antimetabolitos, alcaloides de la vinca, nitrosoureas, agentes alquilantes de ADN, inhibidores de la topoisomerasa, antagonistas y análogos de purina, antagonistas y análogos de pirimidina, sulfonatos de alquilo); agentes inmunosupresores (por ejemplo, los adrenocorticosteroides, ciclosporina); oligonucleótidos de sentido o antisentido (por ejemplo, ADN, ARN, análogos de ácidos nucleicos (por ejemplo, los ácidos nucleicos de péptidos) o cualquier combinación de éstos); y los inhibidores de la actividad del factor de transcripción (por ejemplo, los metales de transición de grupo d más ligeros).

Otros tipos de agentes activos que puedan ser convenientes para incorporar incluyen perfumes, olores, reguladores del crecimiento de las plantas, insecticidas de las plantas, absorbentes de UV e IR, etc.

Otros usos y ventajas

- 30 Los materiales de revestimiento líquidos de esta invención pueden ser útiles para proteger o tratar la piel, uñas y membranas mucosas, por ejemplo en casos de erupciones, cortes de la piel, abrasiones, escaras, incisiones y ampollas, irritación de la hiedra venenosa, picaduras de mosquitos, eccema, urticaria, piel seca agrietada, encías erosionadas y otras superficies orales desgastadas, hemorroides y áreas del cuerpo erosionadas, inflamación del tracto digestivo y otras incisiones y heridas de membranas de mucosas. El material de revestimiento es particularmente útil en superficies secas y húmedas; y especialmente útil en las superficies expuestas a altos niveles de movimiento, por ejemplo, nudillos, rodillas, codos y similares.

- Ya que la venda líquida no es picante y cubre instantáneamente las terminaciones nerviosas expuestas, el dolor se reduce inmediatamente. La venda permanece adherida a la superficie de la piel/mucosas hasta 10 días, aliviando el dolor y gradualmente levantándose sin crear daños o más irritación. Para la piel y superficies de mucosas dañadas, la curación parece ocurrir más rápidamente en comparación con la ausencia de la venda líquida. Esto puede ser debido a la mayor permeabilidad al oxígeno de la película y su capacidad para transmitir el vapor de agua, así como su capacidad para prevenir la contaminación microbiana.

- Ya que los materiales de revestimiento de la invención presente pueden ser elásticos, pueden proporcionar mejor adherencia en zonas de alta flexibilidad como nudillos, rodillas, dedos de la mano, dedos del pie, etc. En algunas realizaciones de la invención presente, los materiales de revestimiento pueden ser capaces de una elongación del 50% o más sin romperse. En una realización preferida, los materiales de revestimiento pueden ser capaces de elongación del 100% o más sin romperse. En una realización aún más preferida, los materiales de revestimiento pueden ser capaces de elongación del 200% o más sin romperse.

- La piel normal no erosionada pierde vapor de humedad a una tasa promedio de 200 g/m²/día en la mayoría de sus áreas; la palma de las manos y la planta de los pies transpiran en un promedio 500 g/m²/día. El material adhesivo líquido de esta invención tiene tasas de transmisión de vapor de humedad de 100-300 g/m²/día dependiendo del espesor de la película protectora 0,0127 - 0,254 mm (0,0005 - 0,010 pulgadas) evitando de esta forma tanto la deshidratación del área herida como la oclusión de fluidos corporales.

- La velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR) se determinó poniendo una película del material adhesivo líquido en agua desionizada, contenida en un recipiente de vidrio, por ejemplo, un frasco de Mason o matraz Erlenmeyer de 10 ml, para formar una película de polímero continua con la evaporación del disolvente del material adhesivo líquido. Se midió la pérdida de agua a través de la película durante un período de 4 a 7 días y se calculó la MVTR basándose en el área superficial de la película de polímero y la pérdida de agua durante 24 horas. Se midieron también los espesores de las películas de polímero y se registraron en mils (unidades de 0,001 pulgadas).

Los materiales de revestimiento líquido de esta invención ayudan a la adhesión de al menos dos tipos de células, queratinocitos humanos epidérmicos y fibroblastos de piel humana. Basado en estudios de crecimiento de cultivos celulares de cinco días, se adhirieron de dos a veinte veces más queratinocitos o fibroblastos a los polímeros de esta invención, en comparación con el colágeno tipo I. Se postula que las composiciones adhesivas líquidas de esta invención pueden ayudar en la curación puesto que las composiciones aplicadas funcionan como sustratos para que se adhieran las células epidérmicas y para que emigren a través de la superficie superior de las heridas. Otras heridas internas y lugares quirúrgicos podrían beneficiarse de la aplicación de los recubrimientos adhesivos líquidos de esta invención para ayudar en la adhesión celular y migración para la curación.

En otra aplicación, pueden revestirse dispositivos médicos con los materiales de revestimiento de la invención presente para proporcionar un mejor entorno celular en cuanto a la aceptación del dispositivo por el cuerpo humano. Este resultado se deduce del hecho de que los materiales de revestimiento de esta invención no son tóxicos, apoyan la adhesión celular, y contienen concentraciones de oxígeno relativamente altas (documento de patente de Estados Unidos 5.103.812; Macromoléculas, **1999**, 32:7370-9).

Los dispositivos médicos que pueden ser cubiertos con los materiales de revestimiento de la invención incluyen dispositivos médicos adherentes al cuerpo, dispositivos médicos implantables y dispositivos médicos que son tanto implantables como adherentes al cuerpo. Ejemplos de dispositivos médicos implantables a los que se puede aplicar los materiales de revestimiento de la invención incluyen, pero no están limitados a, cánulas, catéteres, reemplazamientos de articulaciones y huesos, bombas implantadas y marcapasos cardíacos. Ejemplos de dispositivos médicos adherentes al cuerpo a los que se puede aplicar los materiales de revestimiento de la invención incluyen, pero no están limitados a, vendas, parches y recubrimientos de heridas, tales como hidrogeles, hidrocoloideos, espumas y alginatos. Ejemplos de dispositivos médicos que son tanto implantables como adherentes al cuerpo a los que se puede aplicar los materiales de revestimiento de la invención incluyen, pero no están limitados a, dispositivos médicos usados en procedimientos como colostomías, ileostomías, ileostomías de Kock, enterostomías y yeyunostomías.

El recubrimiento adhesivo líquido de esta invención podría utilizarse para otras aplicaciones médicas de cuidado corporal. Por ejemplo, el recubrimiento podría utilizarse como una membrana, o parte de la misma y, como tal, podría contener aditivos conductores u otros aditivos para aumentar la eficacia de la membrana. El recubrimiento podría utilizarse como portador de un catalizador, de respuesta térmica o no, tales como los descritos en Bergbreiter, David et al, Angew. Chem. Int. Ed. **2000**, 39, N° 6, págs. 1040-1042. El revestimiento incorporando un agente contra el moho podría utilizarse para proteger la lechada en superficies de azulejos y baldosas. El recubrimiento podría utilizarse como una película permeable al vapor de agua para proteger a las plantas y flores de la deshidratación o para protegerlas de las enfermedades. El material adhesivo líquido cuando se moldea como una película puede utilizarse como una plataforma para el sostenimiento de las células. Además la película seca puede utilizarse para impedir que las superficies se empañen, tal como el cristal frontal del coche o las máscaras de buceo. La película seca puede utilizarse como sensor de humedad y rocío mediante la supervisión de la captación de agua, hinchamiento o transparencia/opacidad. Además, el recubrimiento adhesivo líquido es además útil como un protector solar con la incorporación de absorbentes de UV. Aún otros usos incluyen formar películas para su uso en la eliminación de labios agrietados, tratamiento de la piel y superficies internas del cuerpo, y proporcionar protección a la piel y otras superficies que pueden recibir medicación antes de la aplicación.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención sin limitación a los mismos.

Los ejemplos 1-5 demuestran la copolimerización de un monómero de siloxilano y un monómero de amida, incluyendo la ilustración del comportamiento de respuesta térmica

EJEMPLO 1: Preparación de poli[(3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano-co-N-isopropilacrilamida] poli(TRIS/NIPAM) - 3/1 partes en peso

Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 18 g de acetato de etilo, 1,5 g (0,004 moles) de 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), 0,5 g (0,004 moles) de N-isopropilacrilamida y 0,039 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 6,5 horas a 63–66° C. El polímero en el líquido de reacción se precipitó en agua, se disolvió en acetona, se precipitó de nuevo en agua, se filtró, se lavó varias veces, y se secó a temperatura ambiente (20° C). Una película (0,051–0,066 mm de grosor) del polímero purificado formada de hexametildisiloxano (HMDS) produjo una tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR) de 60 g/m²/24 horas. Películas del polímero formadas de HMDS secadas al aire absorbieron 394% de su peso de solución salina a 20° C y 127% de su peso de solución salina a 30° C, demostrando el comportamiento de respuesta térmica a temperaturas superiores. El polímero pudo ser disuelto en HMDS hasta concentraciones del 50% en peso. Películas moldeadas de 10% en peso del polímero en HMDS (10 µl) permanecieron intactas en la piel del antebrazo humano durante 3 días.

EJEMPLO 2: Preparación de poli(TRIS/NIPAM) – 2,5/1 partes en peso

5 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 18 g de acetato de etilo, 1,42 g (0,003 moles) de TRIS, 0,57 g (0,005 moles) de NIPAM, y 0,039 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 10 horas a 64–71° C. El polímero en el líquido de reacción se precipitó en agua, se disolvió en acetona, se precipitó de nuevo en agua, se filtró y se lavó varias veces, y se secó a temperatura ambiente (20° C). Películas moldeadas de 10% en peso del polímero en HMDS (10 µl) permanecieron intactas en la piel del antebrazo humano hasta 10 días.

EJEMPLO 3: Preparación de poli(TRIS/NIPAM) - 1/1 partes en peso

10 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 18 g de acetato de etilo, 1,0 g (0,002 moles) de TRIS, 1,0 g (0,009 moles) de NIPAM, y 0,039 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 6 horas a 70–73° C. El polímero se precipitó en agua, se disolvió en acetona, se precipitó de nuevo en agua, se filtró y se lavó varias veces, y se secó a temperatura ambiente (20° C). Películas del polímero secadas al aire formadas de acetato de etilo absorbieron 1,071% de su peso de solución salina a 20° C y 367% de su peso de solución salina a 30° C, demostrando el comportamiento de respuesta térmica del copolímero de TRIS/NIPAM.

15 *EJEMPLO 4: Preparación de poli(TRIS/NIPAM) - 1/3 partes en peso*

20 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 18 g de acetato de etilo, 0,5 g (0,001 moles) de TRIS, 1,5 g (0,013 moles) de NIPAM, y 0,039 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 6 horas a 70–73° C. El polímero se precipitó en agua, se disolvió en acetona, se precipitó de nuevo en agua, se filtró y se lavó varias veces, y se secó a temperatura ambiente (20° C). Películas del polímero secadas al aire formadas de acetato de etilo absorbieron 664% de su peso de solución salina a 20° C y 501% de su peso de solución salina a 30° C, lo que ilustra de nuevo el comportamiento de respuesta térmica del copolímero de TRIS/NIPAM.

EJEMPLO 5: Preparación de poli(TRIS/NIPAM) - 1/1 partes en peso

25 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 18 g de HMDS, 1,0 g (0,002 moles) de TRIS, 1,0 g (0,009 moles) de NIPAM, y 0,039 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 17 horas a 71–72° C. El polímero se precipitó en agua y se secó a temperatura ambiente (20° C). Una película formada de HMDS produjo una tasa de transmisión de vapor de humedad de 322 g/m²/24 horas.

30 *Los ejemplos 6 y 7 demuestran la copolimerización de un siloxisilano, una amida y un monómero hidrófobo agregado.*

EJEMPLO 6: Preparación de poli(TRIS/NIPAM/metacrilato de tridecilo) - 3/1/0,2 partes en peso

35 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12 g de HMDS, 2,85 g (0,007 moles) de TRIS, 0,95 g (0,008 moles) de NIPAM, 0,21 g (0,0008 moles) de metacrilato de tridecilo y 0,078 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 17,5 horas a 76° C. El polímero se precipitó en agua desionizada, se secó a temperatura ambiente (20° C), se disolvió en acetona y se precipitó en agua desionizada. El polímero purificado se calentó a 50° C para eliminar el agua unida. Después de mezclar el polímero con HMDS y formar una película, la película tuvo una elongación del 10%. Después de añadir 2% de isobutirato de acetato de sacarosa al polímero (10% en peso) en HMDS, la película formada tuvo una elongación superior al 250% sin un aumento de la pegajosidad.

EJEMPLO 7: Preparación de poli(TRIS/NIPAM/metacrilato de metilo) - 1,4/1/0,2 partes en peso

45 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 36 g de acetato de etilo, 2,15 g (0,005 moles) de TRIS, 1,58 g (0,016 moles) de metacrilato de metilo, 0,32 g (0,003 moles) de NIPAM, y 0,078 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 18 horas a 61–65° C. El polímero se precipitó en agua y se secó a temperatura ambiente (20° C). El polímero fue soluble en HMDS.

Los ejemplos 8-10 demuestran la polimerización de un siloxisilano y una amida en un disolvente hidrófobo, incluyendo la adición de un plastificante promotor de la adhesión.

EJEMPLO 8: Preparación de poli(TRIS/NIPAM) en 2,2,4-trimetilpentano - 3/1 partes en peso

50 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12 g de 2,2,4-trimetilpentano, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,009 moles) de NIPAM, y 0,082 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 5 horas a 69–74° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C. El

polímero fue parcialmente soluble en HMDS a 10% en peso del polímero y contenía partículas de gel macroscópicas.

EJEMPLO 9: Polímero del ejemplo 8 con poli(N-vinilpirrolidona) (PVP)

5 Se lavó el polímero purificado del ejemplo 8 con agua a 50° C que contenía 0,6 g de poli(N-vinilpirrolidona) (PVP) predisuelta, a continuación, se filtró y se secó a 50° C durante varias horas. Posteriormente, se añadió el polímero (10% en peso) con PVP a hexametildisiloxano, lo que produjo muchas partículas de gel macroscópicas. *EJEMPLO 10: Sistema de polímero del ejemplo 9 con isobutirato de acetato de sacarosa*

El polímero (10% en peso) con PVP del ejemplo 9 se añadió a hexametildisiloxano que contenía 2% en peso de isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB). La mezcla se tornó azulada con pocas partículas de gel macroscópicas.

10 *Los ejemplos 11-24 demuestran la copolimerización de un monómero de siloxisilano, una amida y un monómero hidrófobo, con o sin la adición del plastificante promotor de la adhesión.*

EJEMPLO 11 Preparación de poli(TRIS/NIPAM/acrilato de feniletilo) - 3/1/0,1 partes en peso

15 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 11,86 g de acetato de etilo, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,009 moles) de NIPAM, 0,14 g (0,0008 moles) de acrilato de 2-feniletilo y 0,082 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 5 horas a 69–74° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C. El polímero fue compatible con HMDS a 10% en peso del polímero en el líquido.

EJEMPLO 12: Preparación de poli(TRIS/NIPAM/metacrilato de bencilo) - 3/1/0,1 partes en peso

20 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 11,86 g de acetato de etilo, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,009 moles) de NIPAM, 0,14 g (0,0008 moles) de metacrilato de bencilo y 0,082 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 6 horas a 70–78° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C. El polímero fue compatible con HMDS a 10% en peso del polímero en el líquido con presencia de partículas de gel macroscópicas.

EJEMPLOS 13 -14: Comparación del polímero del ejemplo 12 con y sin el isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB)

Se preparó el polímero del ejemplo 12 como el 10% del peso en HMDS con (ejemplo 14) y sin (ejemplo 13) 2% en peso de isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB). Se depositó con una pipeta 50 µl de cada preparación en cinco portaobjetos de vidrio y se dejó secar.

30 Durante el secado, se hicieron observaciones microscópicas. El polímero en HMDS desarrolló dominios discretos microscópicos comenzando alrededor de 2 minutos de secado que siguieron aumentando en número hasta 20 minutos del secado. No se observaron más cambios en el dominio, tamaño o cantidad durante un periodo de 3 días. El polímero en HMDS con SAIB, cuando se puso en el vidrio, produjo pequeños dominios microscópicos inmediatamente y después de 35 minutos las películas secas aparecían turbias a la vista. No se observaron más cambios en el dominio, tamaño o cantidad durante un periodo de 3 días. Los dominios que se formaron en el secado de la película de polímero que contenía SAIB fueron más uniformes en tamaño que los que se formaron en la película de polímero sin SAIB.

40 Después de 3 días de secado al aire de las películas poliméricas, se colocaron los portaobjetos de vidrio recubiertos en un baño de solución salina a temperatura ambiente (alrededor de 20° C) para determinar la absorbancia salina de las películas con y sin SAIB. Los resultados, que son un promedio de cinco réplicas en paralelo, se muestran a continuación. Se señala que aunque se produjo absorción de solución salina, las películas siguen siendo insolubles en solución salina.

<u>Promedio de la captación salina de poli(TRIS/N-isopropilacrilamida/metacrilato de bencilo)</u>				
	2 minutos	10 minutos	2 horas	48 horas
Polímero (Ej. 13)	191%	285%	280%	276%
Polímero con SAIB (Ej. 14)	566%	159%	256%	343%

EJEMPLOS 15-24: Preparación y comparaciones de poli(TRIS/NIPAM/metacrilato de bencilo)

45 Se hicieron los polímeros de los ejemplos 15-24 por polimerización de radicales libres en acetato de etilo a 25% de monómeros sólidos usando el iniciador 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo) y manteniendo la solución de la reacción a

5 67,5-72° C durante 18,5 horas. Los monómeros utilizados fueron 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano (TRIS), N-isopropilacrilamida (NIPAM), y metacrilato de bencilo (BMA). El producto de la polimerización se purificó por precipitación en agua desionizada a temperatura ambiente para eliminar los oligómeros y monómeros no reaccionados, se filtró, se disolvió en acetona, se volvió a precipitar en agua a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua a 50° C y se secó a 50° C durante alrededor de 6 horas.

Para preparar las soluciones de prueba, el polímero sólido seco se disolvió en HMDS para hacer una solución de 10% de sólidos. Se añadió SAIB a la solución al 2% en peso de solución total. Se determinó la observación microscópica de dominios tras el secado de aproximadamente 20 minutos.

10 Se determinó la pegajosidad frotando un dedo índice ligeramente sobre la película de polímero seca en el portaobjetos y se evaluó con una escala de 0 a 5. (0 = resbaladizo, 1 = liso, 2 = suave con ligera resistencia, 3 = resistencia, 4 = resistencia con leve adherencia, 5 = pegajoso).

15 La adhesión a la piel se determinó por pipeteado de 10 µl de solución de polímero en un antebrazo humano, que previamente había sido cubierto con colorante de alimentos azul. La apariencia del tinte azul determinó la longitud de adherencia del polímero en días. Todas las películas probadas estuvieron adheridas durante al menos 4 días. Las pruebas de elongación se realizaron pipeteando 3 µl de cada solución de polímero en una longitud de 1 cm de una goma elástica de 18 cm x 0,5 cm. Después del secado durante 15 minutos, la banda de goma se estiró manualmente. El punto de rotura del polímero se anotó como la máxima longitud de extensión.

Nº de ejemplo	Composición % relación monómeros TRIS/NIPAM/BMA	Dominios en la película	Pega- jidad	Adhesión a la piel (días)	Elongación (%)
15	45moles/55moles/0	conjuntos no uniformes	2	< 7	35
16	nº 15 con SAIB	más uniformes	2	10	> 200
17	44 / 55 / 1	poligonal	2	< 7	37
18	nº 17 con SAIB	más dominios que el ejemplo 18	2	10	> 200
19	43 / 53 / 4	muy pequeño	1	< 7	35
20	nº 19 con SAIB	pocos dominios	1	10	> 200
21	41 / 50 / 9	muy pequeños	1	< 7	35
22	nº 21 con SAIB	muchos, diminutos	2	10	> 200
23	37 / 46 / 17	muchos, pequeños	2	7	30
24	nº 23 con SAIB	muchos, diminutos	1	10	> 200

El ejemplo 25 muestra la copolimerización de un monómero de siloxisilano con un monómero de aminoácido.

20 **EJEMPLO 25: Preparación de poli(TRIS/metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo) - 3/1-partes en peso**

25 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 6,0 g de acetato de etilo, 1,5 g (0,004 moles) de TRIS, 0,5 g (0,006 moles) de metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo (DMAEMA) y 0,078 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 16 horas a 66-76° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C. El polímero fue compatible con HMDS a 10% en peso del polímero en el líquido. Cuando se extendió sobre el vidrio la película transparente seca tenía un número moderado de dominios de dos tamaños, menos de 0,05 mm y alrededor de 0,1 mm. Cuando se extendió sobre el antebrazo humano la película no fue pegajosa y fue totalmente adherente durante 3 días y continuó proporcionando una cubierta parcial durante más de 6 días.

El ejemplo 26 muestra la copolimerización de un monómero de siloxisilano con un monómero de lactama.

EJEMPLO 26: Preparación de poli(TRIS/N-vinilpirrolidona) - 3/1 partes en peso

Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12,0 g de acetato de etilo, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,009 moles) de N-vinilpirrolidona (NVP) y 0,041 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 17 horas a 68–72° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C. El polímero se disolvió parcialmente en HMDS a 10% en peso del polímero en el líquido para dar una suspensión estable. Cuando se extendió sobre el vidrio la película transparente seca tenía muchos dominios menores de 0,01 mm de tamaño. Cuando se extendió sobre el antebrazo humano la película no fue pegajosa y fue adherente durante más de 6 días.

Los ejemplos 27-31 demuestran las copolimerizaciones adicionales de un siloxisilano con una amina, una lactama y una amida, con y sin agentes plastificantes.

Ejemplo 27: Preparación de poli(TRIS/N,N-dimetilacrilamida) - 3/1 partes en peso

Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 36,0 g de acetato de etilo, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,010 moles) de N,N-dimetilacrilamida (DMA) y 0,08 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 20 horas a 62–66° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 20° C. El polímero fue soluble en HMDS a 10% en peso del polímero en el líquido. Cuando se extendió sobre el vidrio la película transparente seca tenía un número moderado de dominios redondos uniformes alrededor de 0,05 mm de tamaño. Cuando se extendió sobre el antebrazo humano la película no fue pegajosa y fue adherente durante más de 6 días.

EJEMPLOS 28-30: Comparaciones de los polímeros de los ejemplos 25-27 con y sin isobutirato de acetato de sacarosa

Los polímeros de los ejemplos 25-27 se disolvieron en HMDS al 10% de sólidos en peso. Se añadió a estas soluciones 2% de isobutirato de acetato de sacarosa en peso (SAIB). Se encontraron los siguientes resultados, basados en los métodos de prueba definidos en los ejemplos 15 - 24.

Además, para determinar el tamaño de dominio y cantidad dentro de las películas secas, se pipetearon 25 µl de cada solución de polímero en un portaobjetos de vidrio limpio. Después de 30 minutos de secado, los tamaños de dominio se midieron con un micrómetro utilizando un microscopio de 30 X. La cantidad de dominios se registró como muy pocos (VF) = menos de 5 dominios en toda la película seca, pocos (F) = 6-15 dominios, moderados (M) = 16-50 dominios y muchos (Mm) = más de 50 dominios en toda la película seca. Cabe señalar que todavía se produjo adhesión cuando dominios microscópicos fueron observables.

Nº de ejemplo	Composición	Dominios en la película [cantidad, tamaño (mm)]	Pega- jidad	Adhesión a la piel (días)	Elongación (%)
25	TRIS/DMAEMA	M 0,05	1	6	> 250
		M 0,1			
26	TRIS/NVP	Mm 0,01	1	> 8	> 250
27	TRIS/DMA	F 0,01	1	> 7	> 250
		M 0,05			
		F 0,1			
28	TRIS/DMAEMA SAIB	M 0,05	5	8	> 250
		F 0,1			
29	TRIS/NVP SAIB	Mm 0,01-0,05	3	> 8	> 250
		M 0,1-0,2			
		M 0,1-0,2			

30	TRIS/DMA SAIB	M	0,05	5	> 7	> 250
		F	0,1			

Ejemplo 31: Preparación en duplicado de poli(TRIS/NIPAM) - 3/1 partes en peso

5 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 16,0 g de acetato de etilo, 3 g (0,007 moles) de TRIS, 1 g (0,009 moles) de NIPAM, y 0,08 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 17 horas a 68–72° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 20° C. El polímero fue compatible con HMDS al 10% en peso del polímero en el líquido.

El ejemplo 32 muestra adicionalmente el comportamiento de respuesta térmica de un recubrimiento de un monómero de siloxisilano copolimerizado con NIPAM.

10 **EJEMPLO 32: Características de respuesta térmica del poli(TRIS/NIPAM)**

15 Se disolvieron en HMDS poli(TRIS/NIPAM) (10% en peso) del ejemplo 31 y SAIB (2% en peso). Esta fórmula fue aplicada a la piel humana del antebrazo y probada para la adhesión, tal como se define en ejemplos 15 - 24. A continuación se probó la eliminación de la película seca de polímero con acetona, frotando la película de polímero con una toalla de papel empapada con acetona. En condiciones de temperatura ambiente (~20 ° C), la película fue eliminada fácilmente con 3-4 frotos. Sin embargo, la eliminación de la película de polímero después de exposición a condiciones calientes de ducha/baño requirió más de 20 frotos con acetona, por lo tanto, demostrando la contracción de poli(TRIS-co-NIPAM), adhesión más fuerte a la piel y expulsión de agua con la exposición a temperaturas más cálidas.

20 *Los ejemplos 33-37 ilustran los efectos de varios agentes complementarios añadidos a un copolímero de siloxisilano con NIPAM.*

EJEMPLOS 33-37: comparación del polímero del ejemplo 31 con agentes complementarios adicionales

25 Se añadieron complementos hidrófobos enlazadores de hidrógeno al polímero del ejemplo 31, que se disolvió en HMDS al 10% en peso de sólidos. Los complementos se añadieron a una concentración de 1% en peso. Se sabe que al menos tres de estos complementos tienen valor medicinal, a saber la 2-etilhexilglicerina, vitamina E y rifampicina. El monolaurato de polioxietileno-20-sorbitano a menudo se utiliza como un emulsionante y agente dispersante. El talowato de butiloctilo, un éster de alto peso molecular promotor de adherencia, se obtuvo de Jarchem Industries Inc., Jarester I-1202. Se encontraron los siguientes resultados. Las técnicas de prueba se definen en los ejemplos 15-24 y 28-30.

Nº de Ejemplo	Complemento	Dominios en la película [cantidad, tamaño (mm)]	Pegajosidad	Adhesión a la piel (días)	Elongación (%)	MVTR (g/m ² /día)
31	ninguno	M 0,05-0,1 VF 0,3	2	4	20	132
33	2-etilhexilglicerina	M 0,05-1	3	4	> 250	
34	vitamina E	M 0,05-0,1 F 0,10-0,15	3	> 7	70	
35	rifampicina	Mm 0,05-0,1 F 0,1-0,2	2	---	20	
36	Monolauratode polioxietileno-20-sorbitano	VF 0,05-0,1 M 0,1-0,2	2	6	10	149
37	Talowatode butiloctilo	F 0,05-0,1	2	6	20	144

bucilactilo

VF 0,1-0,2

El ejemplo 38 demuestra un recubrimiento en una mezcla de disolventes hidrófobos volátiles.

EJEMPLO 38: Polímero del ejemplo 31 disuelto en pentafluoropropano

5 Se mezcló el polímero del ejemplo 31 al 10% de sólidos en peso en una mezcla de disolventes 50/50 de hexametildisiloxano y pentafluoropropano. La solución resultante fue transparente y cuando se depositó sobre el vidrio produjo una película de polímero seca con pocos dominios pequeños (0,05-0,10 mm) (prueba definida, ejemplos 28-30). La pegajosidad de esta película seca estuvo en un nivel de 2 (prueba definida, ejemplos 15-24).

El ejemplo 39 demuestra la copolimerización de un monómero de siloxisilano con monómeros de amida y lactama mezclados.

10 *EJEMPLO 39: Preparación de poli(TRIS/N-isopropilacrilamida/N-vinilpirrolidona) (TRIS/NIPAM/NVP) - 6/1/1 partes en peso*

15 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12,41 g de acetato de etilo, 3,04 g (0,007 moles) de TRIS, 0,51 g (0,005 moles) de NVP, 0,51 g (0,005 moles) de NIPAM, y 0,078 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 15 horas a 71° C. El polímero se precipitó en agua, se secó a temperatura ambiente (20° C), se disolvió en acetona, se precipitó en agua desionizada, y se secó a 50° C para eliminar el agua unida. Cuando se mezcló el polímero con HMDS (al 10% en peso) produjo un líquido translúcido. Cuando este recubrimiento se aplicó a la piel humana del antebrazo produjo una película que se adhirió durante 8 días. Una película de 0,254 mm de espesor del polímero de este ejemplo tuvo una tasa de transmisión de vapor de humedad de alrededor de 180 g/m²/24 horas.

El ejemplo 40 demuestra la copolimerización de un siloxisilano con un monómero de lactama y un monómero hidrófilo, mucoadhesivo.

EJEMPLO 40: Preparación de poli(TRIS/N-vinilpirrolidona/ácido metacrílico) (TRIS/NVP/MAA) - 14/1/1 partes en peso

25 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12 g de acetato de etilo, 3,54 g (0,008 moles) de TRIS, 0,26 g (0,002 moles) de NVP, 0,21 g (0,002 moles) de ácido metacrílico (MA), y 0,08 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 16 horas a 63-82° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua, y se secó a 50° C para dar un rendimiento del 58%. El polímero fue parcialmente soluble en HMDS al 10% en peso del polímero en el líquido. Cuando se aplicó al vidrio la película seca tenía un número moderado de dominios entre 0,01 mm y 0,5 mm (prueba definida, ejemplos 28-30). Una película de 0,254 mm de espesor del polímero seca tuvo una tasa de transmisión de vapor de humedad de alrededor de 199 g/m²/24 horas. La película seca tuvo una elongación de 87% (prueba definida, ejemplos 15-24). Cuando se aplicó a la piel humana del antebrazo la película de polímero seca se adhirió durante 3 días.

35 *El ejemplo 41 muestra la copolimerización de un monómero de siloxisilano con un monómero de imida.*

EJEMPLO 41: Poli(TRIS/maleimida) - 6/1partes en peso

40 Se cargó un recipiente de reacción de 50 ml con 12 g de acetato de etilo, 1,5 g de etanol (de grado 190), 3,44 g (0,008 moles) de TRIS, 0,57 g (0,006 moles) de maleimida y 0,04 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se encendió la manta calentadora. La polimerización se realizó durante 5 horas a 70-74° C. El polímero se precipitó en metanol, se filtró y se secó a aproximadamente 37° C para dar un rendimiento del 80%. El polímero fue soluble en HMDS y formó una película adherente no pegajosa y transparente sobre la piel humana.

Los ejemplos 42 y 43 muestran la copolimerización de un monómero de siloxisilano con un monómero de amida, incluyendo un fluoromonómero hidrófobo.

45 *EJEMPLO 42: Preparación de poli(Tris/N-isopropilacrilamida/metacrilato de trifluoroetilo) (TRIS/NIPAM/TFEMA) - 3/1/0,3 partes en peso*

50 Se cargó un recipiente de reacción de 100 ml con 12,4 g de acetato de etilo, 2,84 g (0,007 moles) de TRIS, 1,00 g (0,009 moles) de NIPAM, 0,30 g (0,002 moles) de metacrilato de trifluoroetilo (TFEM) y 0,08 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 22 horas a 63-74° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró,

se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C para dar un rendimiento del 83%. El polímero fue soluble en HMDS y formó una película flexible cuando se aplicó sobre una lámina de Teflón.

EJEMPLO 43: preparación de poli(TRIS/N-isopropilacrilamida/metacrilato de dodecafluoroheptilo) (TRIS/NIPAM/DFHMA) - 3/1/0,7 partes en peso

5 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 15 g de acetato de etilo, 3,23 g (0,008 moles) de TRIS, 1,09 g (0,010 moles) de NIPAM, 0,69 g (0,002 moles) del metacrilato de 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluoroheptilo (DFHMA) y 0,101 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 15,5 horas a 63-79° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C para dar un
10 rendimiento del 83%. El polímero fue compatible con HMDS al 10% en peso del polímero en el líquido. Cuando se aplicó al vidrio la película seca transparente tuvo un número moderado de dominios entre 0,02 mm y 0,05 mm de tamaño (prueba definida, ejemplos 28-30).

El ejemplo 44 muestra una copolimerización adicional de un monómero de siloxisilano y un monómero de lactama.

EJEMPLO 44: Preparación de poli(TRIS/NVP) - 4,5/1 partes en peso

15 Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 16 g de acetato de etilo, 4,91 g (0,012 moles) de TRIS, 1,11 g (0,010 moles) de N-vinilpirrolidona (NVP) y 0,12 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó durante 15,5 horas a 69° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C para dar un rendimiento del 83%. El polímero fue parcialmente soluble en HMDS al 10% en peso del polímero en el líquido. Cuando se aplicó al vidrio la película seca tuvo muchos dominios entre 0,01 mm y 0,02 mm y unos pocos dominios entre 0,03 mm y 0,4 mm de tamaño (prueba definida, ejemplos 28-30). La película seca tuvo
20 una elongación mayor de 250% (prueba definida, ejemplos 15-24). Cuando se aplicó al antebrazo humano la película de polímero seca se adhirió durante 5 días.

25 *Los ejemplos 45 y 46 demuestran la adhesión celular a los copolímeros de siloxisilano con un monómero de amida o lactama.*

EJEMPLO 45: Estudios de adhesión celular

El polímero del ejemplo 31 [poli(TRIS/NIPAM)] se disolvió en HMDS al 10% de sólidos en peso con 2% en peso de isobutirato de acetato de sacarosa. A continuación, se evaluó la solución de polímero, después de la aplicación, en cuanto a la capacidad de fibroblastos de piel humana (HSF) y queratinocitos epidérmicos humanos (HEK) para adherirse a la película de polímero. Los medios de cultivo celular fueron adquiridos junto con las células de la American Type Culture Collection (ATCC) y Cell Applications Inc. respectivamente. Las células se incubaron a 37° C con 5% de CO₂. Placas de 96 pocillos se llenaron con 10 µl de Colágeno Tipo I (adquirido de Sigma Aldrich) por cada pozo (0,01 mg/ml en ácido acético al 1%), y a continuación, se secaron durante la noche en una vitrina cerrada de flujo laminar (alrededor de 24 a 28 horas). Se pipetearon 10 µl de la solución de polímero del ejemplo 31 en el colágeno seco y se secó al aire durante 2 minutos para permitir la evaporación del hexametildisiloxano. Luego se pipetearon 150 µl de medio de cultivo celular en el polímero. Dentro de cada placa de pocillos, se utilizaron ocho repeticiones de cada tipo de célula y las series de pruebas se realizaron dos veces en un período de tres semanas. Las pruebas se produjeron en cada día de una serie de cinco días. Utilizando un método de ensayo SRB (ensayo de citotoxicidad y crecimiento celular de Sulforodamina B), las muestras en cada una de las placas de pocillos se fijaron con 10% formaldehído (concentrado de Formal Fixx adquirido de Thermo Shandon) y se prepararon para la prueba de concentración celular utilizando un Fluorímetro de GENios Microplate en la absorbancia de 520 nm. Se usó colágeno, sin solución de polímero, como el control de adhesión celular. Cuanto mayor sea la lectura de la absorbancia, mayor es la concentración celular.

45 En todos los ensayos se repitió la tendencia de que se encontró mejor adhesión celular con poli(TRIS/NIPAM) (del ejemplo 31 como se formuló en el ejemplo 45) que con el Colágeno Tipo I solo. Con células HEK (queratinocitos), la película de poli(TRIS/NIPAM) demostró aproximadamente de 2 a 10 veces mejora en la adhesión celular basada en valores de absorbancia. Con células HSF (fibroblastos), la película de poli(TRIS/NIPAM) demostró aproximadamente de 2 a 20 veces mejora en adhesión celular basada en valores de absorbancia.

Concentración de células HEK medida por la absorbancia a 520 nm

Polímero	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
<i>ENSAYO UNO</i>					
Colágeno	0,0072	-0,0010	-0,0021	0,00243	0,0008
Poli(TRIS/NIPAM)	0,02315	0,02458	0,01081	0,0155	0,0524

ENSAYO DOS

Colágeno	0,01473	0,00719	0,0089	0,0123	0,01165
Poli(TRIS/NIPAM)	0,04986	0,01424	0,03975	0,02669	0,02679

Concentración de células HSF medida por la absorbancia a 520 nm

Polímero	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
<i>ENSAYO UNO</i>					
Colágeno	0,0122	0,00478	0,0114	0,02867	0,05176
Poli(TRIS/NIPAM)	0,07799	0,02985	0,02615	0,5689	0,17875
<i>ENSAYO DOS</i>					
Colágeno	0,00338	0,00094	0,00265	0,00185	0,00476
Poli(TRIS/NIPAM)	0,04499	0,03894	0,04884	0,04455	0,04549

EJEMPLO 46: Estudio de adhesión celular con perfluorobutilamina

- 5 Los polímeros del ejemplo 31 [poli(TRIS/NIPAM)] y del ejemplo 43 [poli(TRIS/NIPAM/DFHMA)] se disolvieron en HMDS al 10% de sólidos en peso con 2% en peso de isobutirato de acetato de sacarosa. El polímero del ejemplo 44 [poli(TRIS/NVP)] se disolvió en HMDS al 10% de sólidos en peso. A cada una de estas tres formulaciones, se añadió perfluoro-t-butilamina hasta la saturación (< 1% en peso). Se sabe que la perfluoro-t-butilamina incorpora oxígeno; por lo tanto, se añadió este producto químico a la formulación para proporcionar potencialmente más oxígeno a las
- 10 células proliferantes. Se evaluaron las soluciones de polímero, después de la aplicación, en cuanto a la capacidad de los fibroblastos de piel humana (HSF) y queratinocitos epidérmicos humanos (HEK) para adherirse a las películas de polímero según los procedimientos del ejemplo 45.

- 15 Todas las formulaciones demostraron más adhesión celular de colágeno durante el ENSAYO II infra, pero los resultados no se duplicaron en una prueba posterior excepto con poli(TRIS/NIPAM), como se muestra en los datos del ejemplo 45 así como en el gráfico II de este ejemplo. Además, los queratinocitos consistentemente mostraron mejor crecimiento en las películas de polímero secas que los fibroblastos. En consecuencia, en un aspecto de la invención presente, el material de revestimiento sirve como un agente curativo, promoviendo el crecimiento celular.

- 20 En los gráficos siguientes (gráficos I y II) el polímero 1 = poli(TRIS/NIPAM) formulación del ejemplo 45, polímero 2 = poli(TRIS/NIPAM) formulación del ejemplo 46, polímero 3 = poli(TRIS/NIPAM/DFHMA) formulación del ejemplo 46, polímero 4 = poli(TRIS/NVP) formulación del ejemplo 46 sin perfluoro-t-butilamina, polímero 5 = poli(TRIS/NVP) formulación del ejemplo 46, y el polímero 6 = 3M NexCare™ No Sting Liquid Bandage. 3M NexCare™ No Sting Liquid Bandage contiene hexametildisiloxano, terpolímero de acrilato y polifenilmetilsiloxano. Los resultados indican que la perfluoro-t-butilamina actúa como un agente curativo promoviendo el crecimiento celular.

Gráfico 1: Absorbancia de fibroblastos de la piel humana

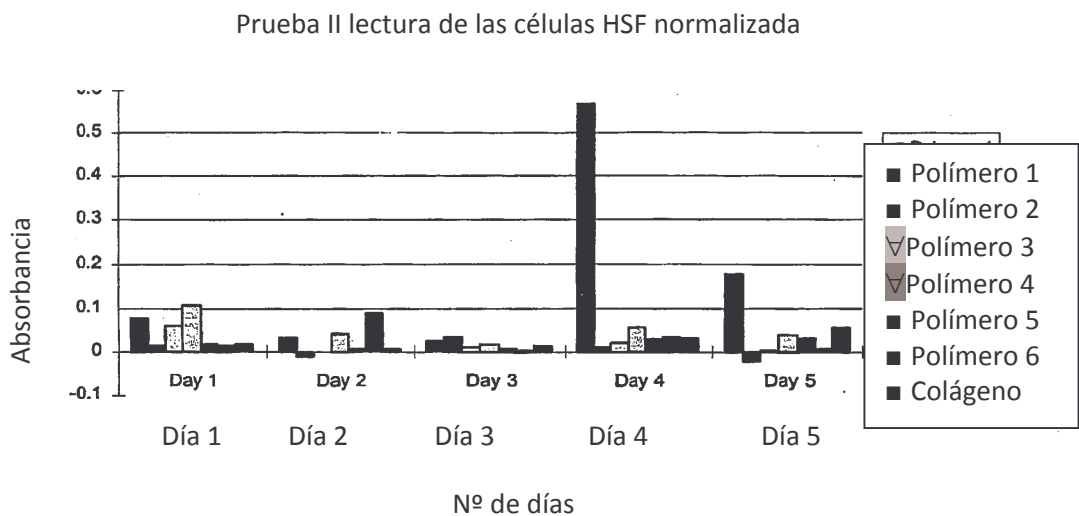
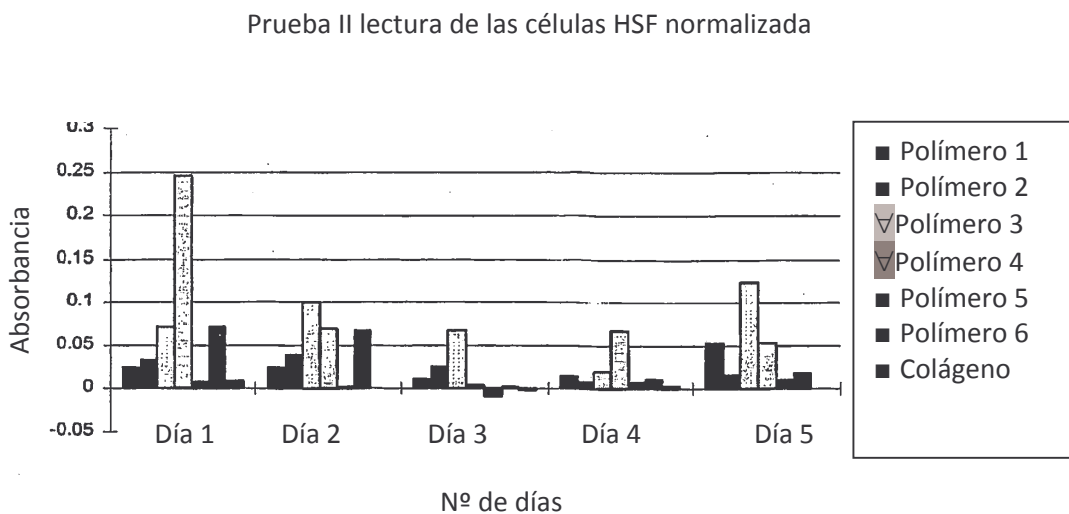


Gráfico 2: Absorbancia de queratinocitos de la epidermis humana



5

El ejemplo 47 demuestra la copolimerización de un monómero de siloxisilano con un monómero de amida, con un polímero que contiene siloxi añadido como un agente plastificante complementario, promotor de la adhesión.

EJEMPLO 47: poli(TRIS/NIPAM) con Dow Corning® 556 Fluido de grado cosmético)

10 Se añadió al 2% en peso Dow Corning® 556 fluido de grado cosmético, feniltrimeticona y un agente plastificante al polímero del ejemplo 31 [poli(TRIS/NIPAM)], que se disolvió en HMDS al 10% en peso. Cuando se aplicó a la piel del antebrazo humano, la película de polímero seca (0,127 mm de espesor) tuvo una tasa de transmisión de vapor de humedad de 1130 g/m²/24 horas a 37° C y 342 g/m²/24 horas a 20° C. La película seca exhibió una elongación de 233% (pruebas definidas en los ejemplos 15 -24).

15 El ejemplo 48 demuestra el copolímero de un monómero de siloxisilano con un monómero de lactama que contiene un agente plastificante complementario antimicrobiano.

EJEMPLO 48: Poli(TRIS/NVP) con agente antimicrobiano

Se cargó un recipiente de reacción de 25 ml con 12 g de acetato de etilo, 3,33 g (0,008 moles) de TRIS, 0,667 g (0,006 moles) de N-vinilpirrolidona (NVP) y 0,08 g de 2,2'-azobis(2-metilbutanonitrilo). Después de purgar con nitrógeno durante 3 minutos, se cerró el recipiente y se colocó en un baño de aceite. La polimerización se realizó

durante 19 horas a 61-71° C. El polímero se precipitó en agua, se filtró, se disolvió en acetona, se precipitó en agua y se secó a 50° C para dar un rendimiento del 64%. Se mezclaron el polímero (10% en peso) y 2-etilhexilglicerina (Sensiva 50 de Schülke & Mayr) (1,5% en peso) en HMDS. La formulación resultante fue biocida hacia *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Serratia marcescens*. La formulación sin 2-etilhexilglicerina no fue biocida.

5

Los ejemplos 49-51 demuestran reducción del dolor y mejor curación de la piel.

Ejemplo 49: Lesión de rasgado de piel

Una mujer caucásica de 56 años de edad se desgarró la piel de los nudillos de la mano derecha accidentalmente. Durante un período de aproximadamente 3 días con el tratamiento de un ungüento con antibióticos, la lesión continuó progresivamente más inflamada y dolorosa (picazón). Se aplicó a la piel desgarrada una formulación compuesta del polímero del ejemplo 31 al 10% en peso, feniltrimeticona (Dow Corning 556) al 2% en peso y 88% de hexametildisiloxano. La película de polímero seca resultante fue transparente y flexible y no fue pegajosa. El área lesionada dejó de doler inmediatamente y sanó completamente en 2 días.

10

EJEMPLO 50: Corte con cuchillo

Una mujer caucásica de 55 años accidentalmente se cortó en el dedo en el nudillo con un cuchillo de cocina. El corte fue sellado con 3 M NexCare™ Liquid Bandage (cianoacrilato de n-butilo) y, a continuación, recubierto con la formulación del ejemplo 32. La película de polímero seca resultante fue transparente y flexible y no fue pegajosa. El corte se curó completamente en 3 días. Con cortes similares anteriores, recurriendo a tratamientos tales como ungüentos antibióticos, la curación ocurrió en más de 10 días.

15

EJEMPLO 51: Ampolla de herpes

Un hombre caucásico de 66 años aplicó la formulación del ejemplo 32 o la formulación del ejemplo 49 a las ampollas de sus labios a medida que se desarrollaron durante un período de 6 meses. Con la aplicación de cualquiera de las formulaciones, desapareció la picazón. Las formulaciones se reaplicaron diariamente y proporcionaron una reducción de tamaño del herpes labial y una curación completa dentro de 7 días. Esto es en comparación con un periodo normal de 10 días para una ampolla sin tratar para que complete su ciclo [aparición de completamente curada]. Los ejemplos anteriores son representativos de realizaciones específicas de la invención presente. Sin embargo, muchas variaciones son posibles. De cualquier forma, el material de recubrimiento de esta invención contiene un polímero que comprende una amida, imida, lactama o amina hidrófila polimerizable, que contiene nitrógeno, y un alquilsiloxisiloxano o alquilarilsiloxisiloxano polimerizable e hidrófobo, y un sistema disolvente que comprende un líquido volátil, hidrófobo. En todos los casos la invención proporciona un método para formar un recubrimiento en una superficie aplicando una formulación o material líquido que contiene el polímero, a la superficie y volatizando el sistema disolvente que no pica para formar un recubrimiento que es adherente a la superficie, que puede ser húmeda o seca y/o flexible, y que puede proteger la superficie de insultos externos.

25

30

REIVINDICACIONES

- 1.- Un material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero que forma un recubrimiento adherente, moldeable, permeable al vapor de agua cuando se aplica a una superficie, caracterizado porque dicho material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero comprende de 1 a 50% en peso de polímero anfifílico y de 50 a 99% en peso de líquido volátil hidrófobo, que se selecciona del grupo que consiste en siloxanos volátiles, lineales y cíclicos, alcanos volátiles, fluorocarbonos volátiles y dióxido de carbono líquido y supercrítico; en donde dicho polímero anfifílico comprende de 15 a 85 moles% de componente monómero polimerizable que contiene nitrógeno que es hidrófilo y de 15 a 85 moles% de componente monómero polimerizable que contiene siloxi que es hidrófobo.
- 2.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente monómero polimerizable hidrófilo que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en amidas, imidas, lactamos y aminas polimerizables.
- 3.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente monómero hidrófilo polimerizable que contiene nitrógeno se selecciona de N-isopropilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, maleimida y N-vinilpirrolidona.
- 4.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicación anteriores, caracterizado porque dicho componente monómero polimerizable hidrófobo que contiene siloxi se selecciona del grupo que consiste en alquil-, alquilaril-, o aril-siloxisilanos polimerizables.
- 5.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicación anteriores, caracterizado porque dicho componente monómero polimerizable hidrófobo que contiene siloxi es el 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi) silano.
- 6.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho componente monómero polimerizable hidrófilo que contiene nitrógeno es la N-isopropilacrilamida y dicho componente monómero polimerizable hidrófobo que contiene siloxi es el 3-metacrililoiloxipropiltris(trimetilsiloxi)silano.
- 7.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho líquido volátil hidrófobo es el hexametildisiloxano.
- 8.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho polímero anfifílico comprende además un tercer componente monómero polimerizable.
- 9.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho polímero anfifílico comprende de 15 a 85 moles% de un componente monómero polimerizable que contiene nitrógeno, de 15 a 85 moles% de un componente monómero polimerizable que contiene siloxi y de 0,1 a 20 moles% de dicho tercer componente monómero polimerizable.
- 10.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho tercer componente monómero polimerizable se selecciona del grupo que consiste en metacrilato de bencilo, acrilato de 2-fenilo, ácido metacrílico, ácido acrílico y sus combinaciones.
- 11.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho tercer componente monómero polimerizable es el metacrilato de bencilo.
- 12.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque también comprende de 0,1 a 10% en peso de agente complementario, en el que dicho agente complementario se selecciona del grupo que consiste en un plastificante, un promotor de adhesión, un agente antimicrobiano, un agente curativo, un medicamento y sus combinaciones.
- 13.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho agente complementario comprende un plastificante seleccionado del grupo que consiste en un derivado sacárido hidrófobo, un derivado de glicol hidrófobo, un polisiloxano hidrófobo que contiene fenilo, 2-etilhexilglicerina, dibutilftalato, citrato de tributilacetilo, isobutirato de acetato de sacarosa, benzoato de sacarosa, citrato de acetiltriétilo, aceite mineral, decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, polisiloxanos que contienen fenilo y combinaciones de los mismos; o dicho agente complementario comprende un promotor de adhesión seleccionado del grupo que consiste en tallowato de butilooctilo, 2-etilhexilglicerina, un derivado de sacárido hidrófobo, dibutilftalato, citrato de tributilacetilo, isobutirato de acetato de sacarosa, benzoato de sacarosa, citrato de acetiltriétilo, aceite mineral, decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, un polisiloxano que contiene fenilo, y combinaciones de los mismos, o dicho agente complementario comprende un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en un derivado de glicol hidrófobo, 2-etilhexilglicerina, plata, sales de plata, biguanidas, neomicina, polimixina B, bacitracina y combinaciones de los mismos; o dicho agente complementario comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en un antibiótico, un

agente antiinfeccioso, un agente antiviral, un agente de curación de heridas, un desinfectante, un agente anti-picazón, un agente dermatológico, un esteroide, un agente contra el tabaco, un agente de control de la natalidad, un agente de transporte de electrones y combinaciones de los mismos.

- 5 14.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho agente complementario comprende un agente antimicrobiano, un medicamento o ambos.
- 15.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho agente complementario se selecciona del grupo que consiste en derivados sacáridos hidrófobos, polisiloxanos hidrófobos que contienen fenilo y combinaciones de los mismos.
- 10 16.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho agente complementario se selecciona del grupo que consiste en isobutirato de acetato de sacarosa, feniltrimeticona y combinaciones de los mismos.
- 17.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha superficie es una superficie de un dispositivo médico.
- 15 18.- El material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha superficie es la superficie de un dispositivo médico implantable, un dispositivo médico adherente al cuerpo o un dispositivo médico que es tanto implantable como adherente al cuerpo.
- 19.- Un método para formar una capa adherente, permeable al agua y al vapor, moldeable, sobre una superficie, que comprende los pasos de: aplicar un material de recubrimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, a una superficie; y evaporar dicho líquido volátil, hidrófobo para formar un recubrimiento adherente, permeable al agua y al vapor, moldeable.
- 20 20.- Un kit que comprende un material de revestimiento líquido, que contiene un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.