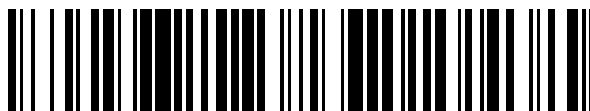


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 719**

51 Int. Cl.:
C08G 63/08 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/16 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
C08G 65/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08252691 .4**
96 Fecha de presentación: **14.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2028208**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Copolímeros de fosfolípidos**

30 Prioridad:
15.08.2007 US 964856 P
25.06.2008 US 145605

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
Tyco Healthcare Group LP
Mailstop 8 N-1 555 Long Wharf Drive
New Haven, CT 06511 , US

72 Inventor/es:
Stopek, Joshua

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 719 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

Copolímeros de fosfolípidos

CAMPO TÉCNICO

5 La presente descripción se refiere a copolímeros formados utilizando fosfolípidos como iniciadores, composiciones que contienen tales copolímeros y artículos fabricados o recubiertos con tales copolímeros o composiciones.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA RELACIONADA

10 Se conoce el uso de materiales biocompatibles en la formación de dispositivos médicos y revestimientos en los mismos. Se pueden utilizar materiales biocompatibles para mejorar las propiedades superficiales de los dispositivos. Los ejemplos de propiedades superficiales que se pueden mejorar incluyen, pero no se limitan a, adhesión de células y proteínas, lubricidad, suministro de fármacos, suministro de proteínas o ADN y similares. Estos materiales también pueden minimizar la respuesta inmunitaria del cuerpo a un implante. Yasuhiko Iwasaki et al, 'Reduced adhesion of blood cells to biodegradable polymers by introducing phosphorylcholine moieties' describen un método para sintetizar nuevos polímeros biodegradables por introducción de restos de fosforilcolina en poliésteres alifáticos.

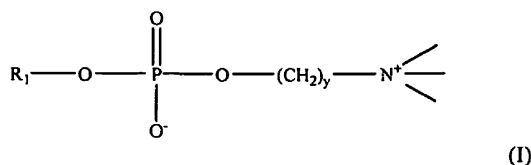
15 Aunque los materiales y revestimientos biocompatibles presentes en los dispositivos médicos realizan de manera satisfactoria, se puede mejorar con respecto a los polímeros que tienen propiedades mejoradas para la formación de dispositivos médicos y revestimientos en los mismos.

RESUMEN

20 Se proporcionan métodos para formar copolímeros así como los copolímeros resultantes. En realizaciones, los métodos de la presente descripción incluyen poner en contacto al menos un monómero cíclico con un iniciador incluyendo al menos un fosfolípido que tenga al menos un grupo hidroxilo, polimerizar al menos un monómero cíclico y recuperar un copolímero resultante, en el que al menos un monómero cíclico comprende una lactona.

Ejemplos específicos de monómeros cíclicos adecuados pueden incluir, en las realizaciones, carbonato de trimetileno, caprolactona, valerolactona, 1,4-dioxan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, glicolida, lactida y combinaciones de los mismos.

25 Los copolímeros de la presente descripción pueden incluir, en las realizaciones, al menos un fosfolípido incluyendo un fosforilcolina-poliol de la fórmula siguiente:



en la que R₁ es un polioli que tiene al menos un grupo hidroxilo e y es un número de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 y al menos un monómero cíclico.

30 En las realizaciones, los copolímeros de la presente descripción pueden incluir al menos un monómero adicional tal como un polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, monómeros vinílicos, siliconas y combinaciones de los mismos.

35 También se describen composiciones, incluyendo un copolímero de la presente descripción. También se describen artículos incluyendo dispositivos médicos que se pueden fabricar a partir de, o revestir con, un copolímero de la presente descripción o una composición que incluye un copolímero de la presente descripción.

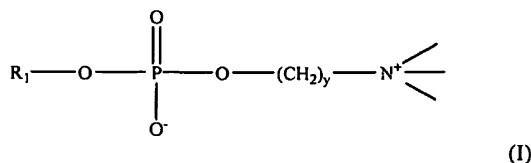
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción proporciona copolímeros, incluyendo al menos un monómero de fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo junto con al menos un monómero cíclico, que comprende una lactona y composiciones que incluyen tales copolímeros.

40 Los copolímeros de la presente descripción pueden tener, como un primer monómero, al menos un fosfolípido que tenga al menos un grupo hidroxilo. Tales fosfolípidos están dentro del ámbito de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, fosforilcolina-dioles, fosforilcolina-poliolios, fosforilcolina-macrodioles y combinaciones de los mismos.

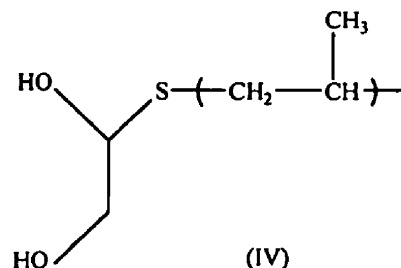
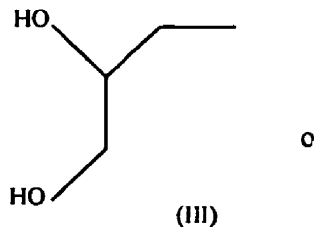
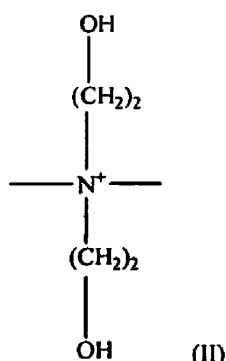
En las realizaciones, fosfolípidos adecuados para uso como el primer monómero incluyen fosforilcolina-poliolios de la

fórmula siguiente:



5 en la que R₁ es un poliol que tiene al menos un grupo hidroxilo tal como cualquier grupo que contenga hidroxilo, incluyendo cualquier alcohol, diol, poliol y similares, así como cualquier monómero, oligómero polímero y similares que tengan al menos un grupo hidroxilo, e y es un número de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, en realizaciones de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 y al menos un monómero cíclico que comprende una lactona.

En las realizaciones, R₁ puede ser de las fórmulas siguientes:



10 Ejemplos que pueden estar basados en otras fosforilcolinas cuyo fosfolípido tiene al menos un grupo hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, fosforilcolinas tales como 2-metacriloiloxietilfosforilcolina (MPC), 2-acriloiloxietilfosforilcolina y similares y combinaciones de las mismas.

Se pueden utilizar otras fosforilcolinas, incluyendo fosforilcolinas basadas en monómeros incluyendo, pero no limitándose a, etilfosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(tripropilamonio), etilfosfato 2-(met)acriloiloxietil-2'-(tributilamonio), etilfosfato de 2-(met)acriloiloxipropil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 2-(met)acriloiloxibutil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 2-(met)acriloiloxipentil-2'-(trimetilamonio), etilfosfato de 2-(met)acriloiloxihexil-2'-(trimetilamonio), propilfosfato de 2-(met)acriloiloxietil-3'-(trimetilamonio), propilfosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-3'-(trimetilamonio), propilfosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-3'-(trimetilamonio), propilfosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-3'-(trimetilamonio), propilfosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-3'-(trimetilamonio), butilfosfato de 2-(met)acriloiloxietil-4'-(trimetilamonio), butilfosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-4'-(trimetilamonio), butilfosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-4'-(trimetilamonio), butilfosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-4'-(trimetilamonio), butilfosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-4'-(trimetilamonio) y combinaciones de los mismos. Como se usa en la presente memoria, "(met)acril" incluye grupos tanto metacrililo como/o acrililo.

Los copolímeros de la presente descripción se pueden formar por polimerización del fosfolípido anterior que tiene al menos un grupo hidroxilo con un monómero cíclico, que comprende una lactona. Monómeros cíclicos adecuados que se pueden utilizar para formar los copolímeros de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, lactonas tales como carbonato de trimetileno, caprolactona, valerolactona, dioxanonas incluyendo 1,4-dioxan-2-ona y 1,5-dioxepan-2-ona, glicolida, lactida y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, por ejemplo con caprolactona y 1,5-dioxepan-2-ona, se pueden usar sus dímeros cíclicos, que son anillos de lactona de 14 miembros, en vez de los respectivos monómeros.

Las condiciones para realizar la copolimerización del fosfolípido anterior que tiene al menos un grupo hidroxilo con los monómeros cíclicos descritos anteriormente están dentro del ámbito de los expertos en la materia. Las condiciones en las que se puede hacer reaccionar al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo, con el monómero cíclico, pueden variar ampliamente dependiendo del fosfolípido específico, empleándose el monómero

cíclico específico y el grado deseado de polimerización que se tiene que conseguir. La cantidad de fosfolípido en el copolímero resultante puede ser de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% en peso del copolímero, en las realizaciones de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso del copolímero, con el monómero cíclico presente en cantidades de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en peso del copolímero, en las realizaciones de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso del copolímero.

En las realizaciones, el monómero cíclico y el fosfolípido que tienen al menos un grupo hidroxilo se pueden combinar en presencia de un catalizador tal como octoato estannoso, a veces en una atmósfera inerte tal como gas nitrógeno.

En las realizaciones, los copolímeros de la presente descripción pueden prepararse a partir de disoluciones de monómeros preparadas por disolución del monómero cíclico en un disolvente adecuado, que en las realizaciones puede incluir al menos un fosfolípido que tenga al menos un grupo hidroxilo. Disolventes adecuados que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, mezclas de lo anterior y similares. En otras realizaciones, se puede formar una disolución o suspensión acuosa del monómero cíclico junto con al menos un fosfolípido que tenga al menos un grupo hidroxilo. En otras realizaciones más, el monómero cíclico se puede combinar con un disolvente orgánico y la disolución resultante se puede mezclar o emulsionar después con una disolución acuosa compatible o incompatible que contenga al menos un fosfolípido que tenga al menos un grupo hidroxilo. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, cloruro de metileno, combinaciones de los mismos y similares.

Además de preparar los copolímeros de la presente descripción, también se pueden utilizar estos métodos, en las realizaciones, para modificación superficial/volumétrica de dispositivos impregnando un dispositivo médico con disoluciones monoméricas del fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo y/o monómero cíclico, por ejemplo por inmersión y polimerización in situ de las disoluciones monoméricas para preparar copolímeros de injerto o una red de interpenetración de los copolímeros de la presente descripción sobre o dentro del dispositivo médico.

También se pueden usar disoluciones con acopladores químicos, por ejemplo silanos, vinil siloxanos y similares, no sólo para injertarse o compenetrarse con la superficie de un dispositivo médico, sino también para ligar mediante enlaces covalentes los copolímeros de la presente descripción a la superficie de un dispositivo.

La copolimerización con otros monómeros también puede iniciarse sometiendo los monómeros, en las realizaciones que tienen grupos vinilo, con, por ejemplo, al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo, a energía incluyendo irradiación, tal como radiación de alta energía incluyendo gamma y/o haz de electrones, luz ultravioleta, deposición por ablación por láser pulsado, tratamiento por energía de plasma, iniciación química, fotoiniciación, iniciación por positrones y similares.

En las realizaciones, el uso de radiación de alta energía para iniciación puede ser beneficioso ya que no debería requerir el uso de un iniciador adicional tal como un iniciador químico o catalizador. Por ejemplo, en algunas realizaciones se puede aplicar radiación gamma en dosis bajas de aproximadamente 500 J/kg (0,05 Mrad) a aproximadamente 5.000 J/kg (0,5 Mrad), en las realizaciones de aproximadamente 1.000 J/kg (0,1 Mrad) a aproximadamente 3.000 J/kg (0,3 Mrad), para iniciar la polimerización.

Otros métodos para iniciar la polimerización están dentro del ámbito de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, los descritos en las Patentes de EE.UU. Nos. 5.290.548, 5.376.400, 5.804.263, 5.885.566 y 6.387.379.

Se puede realizar copolimerización en presencia de uno o más iniciadores de la polimerización, tales como peróxido de benzoílo, 2,2'-azo-bis(2-metilpropionitrilo), benzoin metil éter, combinaciones de los mismos y similares. Otros iniciadores de la polimerización que se pueden usar están dentro del ámbito de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, los descritos en "Polymer Handbook", 3ª edición, Ed. J. Brandrup y E. H. Immergut, Pub. Wiley-Interscience, Nueva York, 1.989.

En las realizaciones, el fosfolípido que tiene grupos hidroxilo puede actuar él mismo como iniciador en la formación de un copolímero de la presente descripción. Así, en tal realización, el fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo puede actuar como iniciador en una polimerización de abertura de anillo del monómero cíclico y polimerizarse con el mismo formando un copolímero de la presente descripción, sin necesidad de ningún iniciador adicional.

En otras realizaciones, el copolímero resultante de la presente descripción puede tener el fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento en peso del copolímero, en las realizaciones de aproximadamente 15 a aproximadamente 85 por ciento en peso del copolímero. Así, el copolímero de la presente descripción puede tener el monómero cíclico en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento en peso del copolímero, en las realizaciones de aproximadamente 15 a aproximadamente 85 por ciento en peso del copolímero.

Los copolímeros de la presente descripción tienen muchas propiedades deseables, incluyendo propiedades antimicrobianas, adsorción de proteínas y adhesión celular reducidas, compatibilidad con sangre y tejido biológico y activación reducida de células inmunitarias.

En las realizaciones, el fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo y el monómero cíclico también se puede copolimerizar en presencia de monómeros adicionales, incluyendo monómeros vinílicos, polietilenglicol ("PEG"), polipropilenglicol ("PPG"), copolímeros PEG/PPG, siliconas, combinaciones de los mismos y similares, para obtener copolímeros con excelente solubilidad, humectabilidad, propiedades térmicas, propiedades formadoras de película y similares.

Por ejemplo, en algunas realizaciones un copolímero de la presente descripción puede incluir un copolímero aleatorio del fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo, el monómero cíclico y un monómero o prepolímero a base de PEG adicional.

Además de la formación de copolímeros con el fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo y el monómero cíclico, en algunas realizaciones estos componentes adicionales se pueden combinar con los copolímeros de la presente descripción como una mixtura o mezcla. Así, en las realizaciones, los materiales que se pueden mezclar con los copolímeros de la presente descripción incluyen: monómeros cíclicos, monómeros vinílicos, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, siliconas y combinaciones de los mismos descritas anteriormente, así como otros fosfolípidos, incluyendo fosforilcolinas tales como las descritas anteriormente. En el caso de que los copolímeros de la presente descripción se combinen con estos otros monómeros y/o fosfolípidos, tales como fosforilcolinas, para producir mezclas, los copolímeros de la presente descripción pueden actuar como compatibilizadores para mejorar la mezcla además.

Los copolímeros de la presente descripción se pueden utilizar para formar dispositivos médicos, dispositivos para el suministro de fármacos, materiales de embalaje para dispositivos médicos, revestimientos en los mismos y similares. En las realizaciones, los copolímeros de la presente descripción se pueden combinar con otros materiales poliméricos para formar dispositivos médicos, dispositivos para el suministro de fármacos, materiales de embalaje para dispositivos médicos, revestimientos en los mismos y similares. Ejemplos de otros materiales poliméricos con los que se pueden combinar los copolímeros de la presente descripción incluyen, por ejemplo, cualquier combinación de materiales naturales, sintéticos, bioabsorbible y/o no bioabsorbibles. Algunos ejemplos no limitantes de materiales que se pueden combinar con los copolímeros de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidroxi butirato), poli(fosfazina), poliésteres, polietilenglicoles, poli(óxidos de etileno), poli(acrilamidas), poli(acrilato de hidroxietilmetilo), polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, poli(ácido acrílico), poli(acetato), policaprolactona, polipropileno, poliésteres alifáticos, gliceroles, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), poli(oxalatos de alquileo), poliamidas, poli(iminocarbonatos), polioxaésteres, poliortoésteres, polifosfazenos y copolímeros, copolímeros de bloque, homopolímeros, mezclas y combinaciones de los mismos.

En las realizaciones, materiales adecuados que se pueden combinar con los copolímeros de la presente descripción incluyen homopolímeros, copolímeros y/o mezclas que tienen: ácido glicólico, ácido láctico, glicolida, lactida, dioxanona, carbonato de trimetileno, caprolactona y diversas combinaciones de lo anterior. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un copolímero de glicolida y carbonato de trimetileno se puede combinar con el copolímero de la presente descripción. Métodos para formar estos copolímeros adicionales están dentro del ámbito de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, los métodos descritos en la Patente de EE.UU. N° 4.300.565.

Los copolímeros adecuados de glicolida y carbonato de trimetileno pueden tener glicolida en cantidades de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% en peso del copolímero, en las realizaciones, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70% en peso del copolímero, estando presente el carbonato de trimetileno en cantidades de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% en peso del copolímero, en las realizaciones de aproximadamente 30% a aproximadamente 35% en peso del copolímero.

Otros materiales adecuados que se pueden combinar con los copolímeros de la presente descripción incluyen, en las realizaciones, copolímeros de glicolida, dioxanona y carbonato de trimetileno. Tales materiales puede incluir, por ejemplo, copolímeros que tienen glicolida en cantidades de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 58% a aproximadamente 62% en peso del copolímero, en algunas realizaciones aproximadamente 60% en peso del copolímero; dioxanona en cantidades de aproximadamente 10% a aproximadamente 18% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% en peso del copolímero, en algunas realizaciones aproximadamente 14% en peso del copolímero; y carbonato de trimetileno en cantidades de aproximadamente 17% a aproximadamente 35% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 22% a aproximadamente 30% en peso del copolímero, en realizaciones aproximadamente 26% en peso del copolímero.

En otras realizaciones, un copolímero de glicolida, lactida, carbonato de trimetileno y ϵ -caprolactona se puede combinar con los copolímeros de la presente descripción. Tales materiales pueden incluir, por ejemplo, un copolímero aleatorio que tiene caprolactona en cantidades de aproximadamente 14% a aproximadamente 20% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 16% a aproximadamente 18% en peso del copolímero, en algunas realizaciones aproximadamente 17% en peso del copolímero; lactida en cantidades de aproximadamente 4% a aproximadamente 10% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 6% a aproximadamente 8% en peso del copolímero, en algunas realizaciones aproximadamente 7% en peso del copolímero; carbonato de trimetileno en cantidades de aproximadamente 4% a aproximadamente 10% en peso del copolímero, en

realizaciones de aproximadamente 6% a aproximadamente 8% en peso del copolímero, en realizaciones aproximadamente 7% en peso del copolímero; y glicolida en cantidades de aproximadamente 60% a aproximadamente 78% en peso del copolímero, en realizaciones de aproximadamente 66% a aproximadamente 72% en peso del copolímero, en realizaciones aproximadamente 69% en peso del copolímero.

5 Los copolímeros de la presente descripción pueden encontrar muchos usos en la formación de dispositivos médicos, dispositivos para el suministro de fármacos, materiales de embalaje para dispositivos médicos y revestimientos en los mismos. En las realizaciones, se pueden fabricar artículos quirúrgicos a partir de los copolímeros descritos en la presente memoria. Ejemplos de dispositivos médicos y/o dispositivos quirúrgicos incluyen, pero no se limitan a, abrazaderas y otros cierres, grapas, suturas, clavos, tornillos, dispositivos protésicos, apósitos para heridas, vendas, 10 dispositivos para el suministro de fármacos, anillos de anastomosis, cuchillas quirúrgicas, lentes de contacto, dispositivos anti-adhesión, lentes intraoculares, mallas quirúrgicas, stents, revestimientos de stents, injertos, catéteres, stent/injertos, cierres de heridas sin nudos, obturadores, adhesivos, andamios de tejido, grapadoras quirúrgicas, refuerzos, bandas gástricas, hardware ortopédico, espaciadores, marcapasos y otros dispositivos implantables. Las fibras se pueden fabricar a partir de los copolímeros de la presente descripción. En las 15 realizaciones, las fibras fabricadas a partir de los copolímeros de la presente descripción se pueden hacer de punto o tejer con otras fibras, incluyendo fibras absorbibles o no absorbibles, para formar textiles. Las fibras también se pueden fabricar de materiales no tejidos para formar géneros, tales como mallas y fieltros.

Los presentes copolímeros pueden conformarse en artículos usando cualquier técnica dentro del ámbito de los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, extrusión, moldeo y/o fundición por disolvente. Los copolímeros se 20 pueden usar solos o mezclados con otros polímeros, que pueden ser absorbibles o no absorbibles. Los copolímeros de la presente descripción combinados con otros materiales se pueden referir, en las realizaciones, como composiciones de la presente descripción.

Los materiales de embalaje que se pueden conformar con los copolímeros o las composiciones de la presente descripción incluyen embalaje para productos tales como dispositivos médicos, productos farmacéuticos, textiles, 25 bienes de consumo, alimentos y similares.

Los copolímeros de la presente descripción también se pueden usar para formar revestimientos para artículos, incluyendo textiles, dispositivos médicos y materiales para embalaje. En las realizaciones, se puede aplicar un revestimiento formado con un copolímero o composición de la presente descripción como una disolución y evaporar el disolvente para dejar los componentes del revestimiento, en las realizaciones, el copolímero de la presente 30 descripción, y opcionalmente otros materiales. Los disolventes adecuados que se pueden utilizar en la formación de la disolución incluyen cualquier disolvente o combinación de disolventes adecuados para la composición de revestimiento elegida. Para que sea adecuado, el disolvente debe (1) ser miscible con los componentes del revestimiento incluyendo el copolímero y (2) no afectar apreciablemente a la integridad de cualquier material usado para conformar el artículo que se está revistiendo. Algunos ejemplos de disolventes adecuados incluyen: alcoholes, 35 cetonas, éteres, aldehidos, acetonitrilo, ácido acético, cloruro de metileno, cloroformo y agua. En las realizaciones, se puede usar cloruro de metileno como disolvente.

Los dispositivos médicos y los materiales de embalaje según la presente descripción se pueden esterilizar entonces según técnicas dentro del ámbito de los expertos en la materia.

Preparar una disolución de revestimiento de la presente descripción puede ser un procedimiento relativamente simple y se puede realizar por mezcla, mixtura y similares. En una realización, en el caso de que se utilicen un 40 copolímero de la presente descripción y cloruro de metileno para formar la disolución de revestimiento, la cantidad deseada de copolímero se puede poner en un envase, seguido por la adición de la cantidad deseada de cloruro de metileno. Los dos ingredientes se pueden mezclar después cuidadosamente para combinar los ingredientes.

Se puede emplear cualquier técnica dentro del ámbito de los expertos en la materia para aplicar la disolución o suspensión de revestimiento a un artículo. Las técnicas adecuadas incluyen: inmersión, pulverización, limpieza y barnizado con pincel. El artículo humedecido con la disolución o suspensión de revestimiento se puede hacer pasar 45 con posterioridad por, o mantener en, una estufa de secado durante un periodo de tiempo y a una temperatura suficiente para vaporizar y expulsar el disolvente.

Un dispositivo médico que posee un revestimiento de la presente descripción también se puede conformar a partir 50 de copolímeros de la presente descripción. En otras realizaciones, se pueden conformar dispositivos médicos de otros materiales absorbibles, materiales no absorbibles y combinaciones de los mismos. Materiales absorbibles adecuados que se pueden utilizar para conformar el dispositivo médico incluyen: carbonato de trimetileno, caprolactona, dioxanona, ácido glicólico, ácido láctico, glicolida, lactida, homopolímeros de los mismos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Materiales no absorbibles adecuados que se pueden utilizar para 55 conformar el dispositivo médico incluyen poliolefinas, tales como polietileno, polipropileno, copolímeros de polietileno y polipropileno, mezclas de polietileno y polipropileno, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), polímidas, poliamidas, combinaciones de los mismos y similares.

Textiles que se pueden revestir con revestimientos de copolímeros de la presente descripción incluyen fibras hechas de los copolímeros de la presente descripción, así como otras fibras naturales, fibras sintéticas, mezclas de fibras naturales, mezclas de fibras sintéticas y mezclas de fibras naturales con fibras sintéticas. Otros materiales adecuados utilizados para formar textiles incluyen: poliésteres, poliamidas, poliolefinas, polímeros halogenados, poliéster/poliéteres, poliuretanos, homopolímeros de los mismos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de materiales adecuados incluyen: polietileno, polipropileno, polibutileno, poli(cloruro de vinilo), poli(tereftalato de etileno), nailon 6 y nailon 6,6.

Como se indicó anteriormente, en las realizaciones se pueden formar composiciones según la presente descripción por combinación de los copolímeros con otros componentes adicionales. En las realizaciones, se pueden combinar composiciones de revestimiento que contienen copolímeros de la presente descripción con un componente de ácido graso, tal como un ácido graso o una sal de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso. Los ácidos grasos adecuados pueden ser saturados o insaturados y pueden incluir ácidos grasos superiores con más de aproximadamente 12 átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados adecuados incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico.

Los ácidos grasos insaturados adecuados incluyen: ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. Además, se puede usar un éster de ácidos grasos, tal como triestearato de sorbitán o aceite de ricino hidrogenado.

Las sales de ácido graso adecuadas incluyen las sales de ión metálico polivalente de C_6 y ácidos grasos superiores, en particular los que tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono y mezclas de los mismos. Las sales de ácido graso incluyendo las sales de calcio, magnesio, bario, aluminio y cinc de los ácidos esteárico, palmítico y oleico pueden ser útiles en algunas realizaciones de la presente descripción. Algunas sales útiles incluyen estearato de calcio de "grado alimentario" comercial que contiene una mezcla de ácidos grasos de aproximadamente un tercio de 16 átomos de carbono y dos tercios de 18 átomos de carbono, con pequeñas cantidades de los ácidos grasos de 14 átomos de carbono y 22 átomos de carbono.

Las sales de ésteres de ácidos grasos adecuadas que se pueden incluir en las composiciones de la presente descripción incluyen: estearoil-lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o cinc; palmitil-lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o cinc y/u oleil-lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o cinc. En las realizaciones, se puede utilizar el estearoil-2-lactilato de calcio (tal como el estearoil-2-lactilato de calcio comercialmente disponible con el nombre comercial VERV de American Ingredients Co., Kansas City, Mo.). Otras sales de ésteres de ácidos grasos que se pueden utilizar incluyen estearoil-lactilato de litio, estearoil-lactilato de potasio, estearoil-lactilato de rubidio, estearoil-lactilato de cesio, estearoil-lactilato de francio, palmitil-lactilato de sodio, palmitil-lactilato de litio, palmitil-lactilato de potasio, palmitil-lactilato de rubidio, palmitil-lactilato de cesio, palmitil-lactilato de francio, oleil-lactilato de sodio, oleil-lactilato de litio, oleil-lactilato de potasio, oleil-lactilato de rubidio, oleil-lactilato de cesio y oleil-lactilato de francio. También se pueden utilizar combinaciones de lo anterior en las realizaciones.

En las realizaciones, un componente de ácido graso como se describió anteriormente, incluyendo un estearoil-lactato de calcio, se puede combinar con un copolímero de la presente descripción o incluir en cualquier disolución de revestimiento utilizada para aplicar un copolímero de la presente descripción a un artículo médico, embalaje, textil y similares.

En el caso de que se utilice, el componente de ácido graso puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 60 por ciento en peso de la composición total incluyendo el copolímero de la presente descripción. En las realizaciones, el componente de ácido graso puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 55 por ciento en peso de la composición total.

En las realizaciones, el copolímero puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la composición y el componente de ácido graso, tal como una sal de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 55 por ciento en peso de la composición. En otras realizaciones, el copolímero puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 55 por ciento en peso de la composición y el componente de ácido graso puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 por ciento en peso de la composición.

En otras realizaciones, los copolímeros de la presente descripción se pueden combinar con materiales poliméricos adicionales, tales como oligómeros y/o polímeros. Los materiales poliméricos adicionales pueden ser bioabsorbibles o no absorbibles. Los polímeros bioabsorbibles que se pueden utilizar en las composiciones, incluyendo los copolímeros de la presente descripción, están dentro del ámbito de los expertos en la materia e incluyen los que contienen uniones procedentes de monómeros incluyendo, por ejemplo, glicolida, lactida, ácido glicólico, ácido láctico, caprolactona, carbonato de trimetileno, dioxanonas, dioxepanonas y similares y homopolímeros, copolímeros y combinaciones de los mismos. Similarmente, se pueden añadir poliortoésteres, polihidroxitbutiratos, politirosinacarbonatos, polihidroxialcanoatos, combinaciones de los mismos y similares. Los materiales poliméricos adicionales se pueden mezclar con o unir a (por ejemplo, para crear un copolímero de bloque) los copolímeros de la presente descripción.

En las realizaciones, los copolímeros de la presente descripción se pueden combinar con poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxidos de etileno), polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de los mismos y similares, incluyendo los que tienen grupos acrilato tales como acrilato los copolímeros de acrilato y PEG y/o acrilato y PEG/PPG. Tales combinaciones pueden incluir mezclas o copolímeros de los copolímeros de la presente descripción con los oligómeros o polímeros de poli(óxido de alquileo) u otros tensioactivos no tóxicos. La composición resultante puede tener así propiedades antimicrobianas debido a la presencia de los copolímeros descritos anteriormente. En otras realizaciones, los copolímeros se pueden combinar con acrilatos de silicona.

Si se desea, además de los copolímeros de la presente descripción, las composiciones descritas en la presente memoria pueden contener opcionalmente componentes adicionales, por ejemplo, tintes, agentes antimicrobianos, factores de crecimiento, agentes anti-inflamatorios y similares. La terminología "agente antimicrobiano" como se usa en la presente descripción incluye: antibióticos, antisépticos, desinfectantes y combinaciones de los mismos. En las realizaciones, el agente antimicrobiano puede ser un antiséptico, tal como triclosán o uno de los monómeros cíclicos descritos anteriormente.

Las clases de antibióticos que se pueden combinar con los copolímeros incluyen tetraciclinas como minociclina; rifamicinas como rifampina; macrólidos como eritromicina; penicilinas como nafcilina; cefalosporinas como cefazolina; antibióticos beta-lactámicos como imipenem y aztreonam; aminoglicósidos como gentamicina y TOBRAMICYN®; cloranfenicol; sulfonamidas como sulfametoxazol; glicopéptidos como vancomicina; quinolonas como ciprofloxacina; ácido fusídico; trimetoprim; metronidazol; clindamicina; mupirocina; polienos como anfotericina B; azoles como fluconazol e inhibidores de beta-lactama como sulbactam. Otros antimicrobianos que se pueden añadir incluyen, por ejemplo, péptidos y/o proteínas antimicrobianos, fármacos quimioterapéuticos, inhibidores de la telomerasa, otros monómeros cíclicos incluyendo monómeros 5-cíclicos, mitoxantona, furanonas, furanonas halogenadas, polímeros y/o copolímeros con funciones furanona y similares.

Ejemplos de antisépticos y desinfectantes que se pueden combinar con los copolímeros incluyen: hexaclorofeno; biguanidas catiónicas como clorhexidina y ciclohexidina; yodo y yodóforos como povidona-yodo; compuestos fenólicos halo-sustituidos como PCMX (es decir, p-cloro-m-xilenol) y triclosán (es decir, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter); preparaciones médicas de furano como nitrofurantoína y nitrofurazona; metenamina; aldehídos como glutaraldehído y formaldehído; y alcoholes. En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes antimicrobianos puede ser un antiséptico, tal como triclosán.

En otras realizaciones, se pueden utilizar fármacos poliméricos, es decir, las formas poliméricas de tales compuestos, por ejemplo, antibióticos poliméricos, antisépticos poliméricos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos poliméricos (los AINE) y similares. En las realizaciones, se pueden utilizar fármacos poliméricos con éster, anhídrido, nailon o uniones uretano.

Los copolímeros de la presente descripción se pueden combinar con diversos ingredientes opcionales, tales como agentes estabilizantes, espesantes, colores, etc. Los ingredientes opcionales pueden representar hasta aproximadamente 10% del peso total de las composiciones formadas con copolímeros de la presente descripción.

En las realizaciones, un dispositivo médico según la presente descripción puede ser una sutura. Las suturas según la presente descripción pueden ser monofilamento o multifilamento y se pueden fabricar con los copolímeros de la presente descripción o cualquier material convencional, incluyendo materiales tanto bioabsorbibles como no biabsorbibles. Los materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, tripa quirúrgica, seda, algodón, poliolefinas tales como: polipropileno, poliamidas, poli(ácidos glicólicos), poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) y copolímeros de glicolida y lactida y similares.

En las realizaciones, la sutura se puede fabricar a partir de una poliolefina. Las poliolefinas adecuadas incluyen: polietileno, polipropileno, copolímeros de polietileno y polipropileno y mezclas de polietileno y polipropileno. En algunas realizaciones, se puede utilizar polipropileno para formar la sutura. El polipropileno puede ser polipropileno isotáctico o una mezcla de polipropileno isotáctico y sindiotáctico o atáctico.

En otras realizaciones, la sutura se puede fabricar de polímeros absorbibles sintéticos tales como los fabricados a partir de glicolida, lactida, caprolactona, carbonatos de alquileo (es decir, carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno y similares), dioxanonas, ortoésteres, hidroxialcanoatos, hidroxibutiratos, tirosinacarbonatos, polimida carbonatos, poliiminocarbonatos tales como poli(bisfenol A-iminocarbonato) y poli(hidroquinona-iminocarbonato) y copolímeros y combinaciones de los mismos. Una combinación que se puede utilizar incluye poliésteres a base de glicolida y lactida, incluyendo copolímeros de glicolida y lactida.

Como se indicó anteriormente, la sutura puede ser monofilamento o multifilamento. En el caso de que la sutura sea un monofilamento, los métodos para producir tales suturas están dentro del ámbito de los expertos en la materia. Tales métodos incluyen conformar un material de sutura, tal como un copolímero de la presente descripción u otro material adecuado, por ejemplo una resina poliolefínica y extrusión, estirado y recocado de la resina para conformar el monofilamento.

En el caso de que la sutura se fabrique de múltiples filamentos, la sutura se puede fabricar usando cualquier técnica

dentro del ámbito de un experto en la materia tal como, por ejemplo, trenzado, tejeduría o fabricación de géneros de punto. Los filamentos también se pueden combinar para producir una sutura no tejida. Los propios filamentos se pueden estirar, orientar, arrugar, retorcer, mezclar o afieltrar por aire para formar hilos como partes del proceso de formación de la sutura.

5 En las realizaciones una sutura multifilamento de la presente descripción se puede producir por trenzado. El trenzado se puede hacer por cualquier método dentro del ámbito de los expertos en la materia. Por ejemplo, se describen construcciones de trenzado para suturas y otros dispositivos médicos en las Patentes de EE.UU. Nos. 5.019.093, 5.059.213, 5.133.738, 5.181.923, 5.226.912, 5.261.886, 5.306.289, 5.318.575, 5.370.031, 5.383.387, 5.662.682, 5.667.528 y 6.203.564. Una vez construida la sutura, se puede esterilizar por cualquier medio dentro del
10 ámbito de los expertos en la materia.

En algunos casos se puede construir una trenza tubular o funda alrededor de una estructura de núcleo que se alimenta por el centro de un trenzador. Se describen suturas trenzadas tubulares conocidas, incluyendo las que tienen núcleos, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. Nos. 3.187.752, 3.565.077, 4.014.973, 4.043.344 y 4.047.533.

15 En las realizaciones, una sutura según la presente descripción puede ser unida a cualquier aguja quirúrgica dentro del ámbito de los expertos en la materia para producir una sutura con aguja. Las heridas se pueden suturar haciendo pasar una sutura con aguja por tejido para crear cierre de la herida. La aguja se puede retirar después de la sutura y atar la sutura. La sutura puede permanecer en el tejido y ayudar a evitar la contaminación e infección de dicho tejido debido a sus propiedades antimicrobianas, fomentando de ese modo la curación de la herida y la minimización de
20 infección. El revestimiento de la sutura también mejora ventajosamente la habilidad del cirujano para pasar la sutura por el tejido y aumenta la facilidad y la seguridad con que ata la sutura.

En el caso de que se aplique un revestimiento, en algunas realizaciones la porción de monómero cíclico del copolímero de la presente descripción puede actuar como una ligadura para unir el componente de fosfolípido del copolímero al dispositivo médico. En las realizaciones, el monómero cíclico tal como una lactona puede ligar así el
25 fosfolípido a la superficie del dispositivo que, en las realizaciones, se puede proyectar por fuera desde la superficie del dispositivo médico a un entorno biológico.

Aunque la descripción anterior contiene muchas especificaciones, estas especificaciones no se deberían interpretar como limitaciones al alcance de la descripción en la presente memoria sino simplemente como ejemplificaciones de realizaciones particularmente útiles de la misma.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:

poner en contacto al menos un monómero cíclico con un iniciador que comprende al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo;

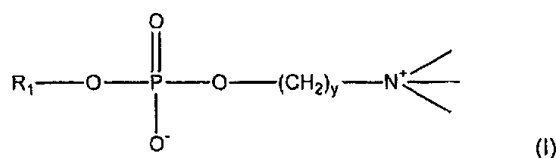
5 polimerizar al menos un monómero cíclico y

recuperar el copolímero resultante;

en el que al menos un monómero cíclico comprende una lactona.

10 2. El método según la reivindicación 1, en el que al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en: fosforilcolina-dioles, fosforilcolina-polioles, fosforilcolina-macrodiolés y combinaciones de los mismos.

3. El método según la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo comprende un fosforilcolina-poliol de la fórmula siguiente:

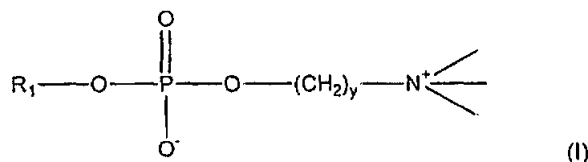


en la que R₁ es un polioliol que tiene al menos un grupo hidroxilo e y es un número de 1 a 10.

15 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además poner en contacto al menos un monómero cíclico y al menos un fosfolípido que tiene al menos un grupo hidroxilo con al menos un monómero adicional seleccionado del grupo que consiste en: polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, monómeros vinílicos, siliconas y combinaciones de los mismos.

5. Un copolímero que comprende:

20 al menos un fosfolípido que comprende un fosforilcolina-poliol de la fórmula siguiente:



en la que R₁ es un polioliol que tiene al menos un grupo hidroxilo e y es un número de 1 a 10 y al menos un monómero cíclico que comprende una lactona.

25 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el copolímero según la reivindicación 5, en el que al menos un monómero cíclico se selecciona del grupo que consiste en: caprolactona, valerolactona, 1,4-dioxan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona y combinaciones de los mismos.

7. El copolímero según la reivindicación 5 ó 6, en el que el copolímero tiene el fosfolípido en una cantidad de 5 por ciento en peso a 95 por ciento en peso del copolímero y el monómero cíclico en una cantidad de 5 por ciento en peso a 95 por ciento en peso del copolímero.

30 8. El copolímero según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además al menos un monómero adicional seleccionado del grupo que consiste en: polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, monómeros vinílicos, siliconas y combinaciones de los mismos.

9. Un dispositivo médico que comprende el copolímero según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

35 10. El dispositivo médico según la reivindicación 9, en el que el copolímero comprende un revestimiento sobre al menos una porción del dispositivo médico.

40 11. El dispositivo médico según la reivindicación 9 ó 10, en el que el dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en: suturas, mallas quirúrgicas, dispositivos anti-adhesión, lentes de contacto, lentes intraoculares, grapas, abrazaderas, refuerzos, bandas gástricas, catéteres, vendas, stents, injertos, stent/injertos, cierres de heridas sin nudos, obturadores, adhesivos, andamios de tejido, clavos, tornillos, hardware ortopédico, espaciadores y marcapasos.