

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 996**

51 Int. Cl.:
C08F 220/38 (2006.01) **C08F 222/38** (2006.01)
C08F 220/06 (2006.01)
C08L 33/14 (2006.01)
C08L 33/02 (2006.01)
C09D 133/14 (2006.01)
C09D 133/02 (2006.01)
C09D 7/12 (2006.01)
A61B 17/03 (2006.01)
A61B 17/04 (2006.01)
A61B 17/064 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05787818 .3**
96 Fecha de presentación: **16.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778752**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Copolímeros hinchables en el agua y artículos y revestimiento hechos a partir de los mismos**

30 Prioridad:
19.08.2004 US 602689 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**TYCO HEALTHCARE GROUP LP
MAIL STOP: 8 N-1 555 LONG WHARF DRIVE
NEW HAVEN, CONNETICUT 06511, US**

72 Inventor/es:
**HADBA, Ahmad R.;
CUEVAS, Brian J.;
SCHIRETZ, Frank Richard, Jr. y
STOPEK, Joshua B.**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 996 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 hinchables en el agua y artículos y revestimiento hechos a partir de los mismos

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de, y la prioridad a, la Solicitud Provisional de EE.UU. N° de serie 601602,689, presentada el 24 de agosto de 2004.

Campo técnico

Esta descripción se refiere, de forma general, a las técnicas médicas. Más concretamente, se refiere a dispositivos y composiciones para sellar aberturas en un tejido.

Antecedentes de la técnica relacionada

10 En un tejido se pueden formar aberturas por numerosos medios. Por ejemplo, se puede crear intencionadamente una abertura en un tejido durante un procedimiento médico (por ejemplo, mediante el uso de una aguja, trocar, escalpelo, etc.), o puede crearse accidentalmente mediante un trauma. En general, no es deseable la existencia de una abertura en un tejido durante un cierto tiempo y requiere su cierre.

15 Se han desarrollado muchas técnicas para el cierre quirúrgico de las aberturas. Por ejemplo, hace mucho tiempo se inventaron las suturas. Habitualmente, si se usa una sutura para cerrar una abertura en un tejido, queda habitualmente una abertura más pequeña como resultado del hecho de que el paso de la aguja a través del tejido crea una abertura que tiene el mismo diámetro que la aguja, cuya abertura no está ocupada completamente por la sutura que tiene, habitualmente, un diámetro más pequeño que la aguja. Por eso, en algunas aplicaciones pueden surgir pérdidas en el punto de sutura.

20 Otra técnica para cerrar aberturas en tejidos incluye el uso de grapas. Como apreciarán los expertos en la técnica, la aplicación de grapas puede dar como resultado aberturas más pequeñas que se forman en el punto de aplicación de la grapa al pasar las patillas de las grapas a través del tejido.

Sería ventajoso proporcionar medios para cerrar, de forma fácil y fidedigna, las aberturas en los tejidos, sin dejar aberturas adicionales, aunque sean pequeñas.

25 Resumen

Las composiciones según esta descripción son hinchables en el agua y, por eso, se pueden usar para cerrar aberturas en los tejidos. Las composiciones incluyen un copolímero que contiene unidades, que se repiten, de dos o más monómeros que son la sal de 3-sulfopropil-acrilato de potasio ("KSPA"), y el acrilato de sodio ("NaA"). Las composiciones se pueden formar de una manera deseada, o se pueden usar para revestir al menos una porción de un dispositivo médico, como por ejemplo una malla para hernias, una sutura o una grapa quirúrgica. Después de secarse, el copolímero se hinchará al contacto con la humedad, como por ejemplo con la sangre u otro fluido corporal.

Breve descripción de los dibujos

35 Para una comprensión más completa del material objeto aquí descrito, se deberá hacer referencia a la siguiente descripción aquí detallada, junto con los dibujos esquemáticos que la acompañan, en los que:

La Figura 1 muestra una sutura que tiene un revestimiento de una composición hinchable con el agua, según esta descripción; y

La Figura 2 muestra una grapa que tiene un revestimiento de una composición hinchable con el agua, según esta descripción.

40 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Aquí se describen composiciones hinchables con el agua que son útiles en el cierre de aberturas en tejidos. Las composiciones incluyen un copolímero que contiene unidades que se repiten de dos o más monómeros que son una sal de 3-sulfopropil-acrilato de potasio ("KSPA"), y acrilato de sodio ("NaA"). Por eso, el copolímero incluye un primer monómero y un segundo monómero. El primer monómero puede ser del 5 al 96 por ciento del monómero total usado para formar el copolímero, y el segundo monómero puede ser del 95 al 5 por ciento del monómero total usado para formar el copolímero. En realizaciones particularmente útiles, el primer monómero puede ser del 25 al 75 por ciento del monómero total usado para formar el copolímero, y el segundo monómero puede ser del 75 al 25 por ciento del monómero total usado para formar el copolímero. Se contempla además que la composición puede incluir monómeros copolimerizables con ellos, que modifiquen la hidrofilia. Los monómeros adecuados que modifican la hidrofilia incluyen, pero no se limitan a, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de ciclohexilo, estireno, ácido estireno-sulfónico, etc.

El copolímero puede estar reticulado. Un reticulador adecuado, si está presente, es por ejemplo un agente reticulante di-, o poli-, vinílico de bajo peso molecular, como por ejemplo diacrilato o dimetacrilato de etilenglicol, diacrilato o dimetacrilato de di-, tri- o tetra-etilenglicol, (met)acrilato de alilo, diacrilato o dimetacrilato de alquilen- (C₂-C₈), divinil-éter, divinil-sulfona, di- y trivinilbenceno, triacrilato o trimetacrilato de trimetilpropano, tetracrilato o tetrametacrilato de pentaeritrol, diacrilato o dimetacrilato de bisfenol A, metileno-bisacrilamida o -bismetacrilamida, etileno-bisacrilamida o etileno-bistetacrilamida, ftalato de trialilo o ftalato de dialilo. El peso molecular medio ponderado del reticulador es de, por ejemplo, hasta 1000, preferiblemente hasta 750, y muy preferiblemente hasta 500. Un agente reticulante particularmente útil es la N,N'-metileno-bisacrilamida ("MBAA"). Cuando se usa, se puede usar un agente reticulante en cantidades del 0,1 al 20 por ciento, en peso, del copolímero, más preferiblemente del 0,1 al 10 por ciento, en peso, del copolímero.

El copolímero se puede formar usando cualquier técnica que esté dentro del conocimiento de un experto en la materia. Las condiciones adecuadas de polimerización serán evidentes para los expertos en la materia, dados los concretos materiales de partida elegidos. En ciertas realizaciones, el copolímero se prepara con el uso de un iniciador de la polimerización. Los iniciadores de la polimerización son, habitualmente, aquellos que inician una polimerización por radicales libres de compuestos etilénicamente insaturados. La polimerización por radicales libres se puede inducir térmicamente o por radiación (por ejemplo, UV, visible, IR, α , haz de electrones, y similares). En realizaciones particularmente útiles, se usa luz UV o visible para inducir la polimerización. También se puede usar una iniciación redox.

Los iniciadores adecuados de las polimerizaciones térmicas son conocidos por los técnicos expertos, e incluyen, por ejemplo, peróxidos, hidroperóxidos, azobis(alquil- o cicloalquilnitrilos), persulfatos, percarbonatos, o sus mezclas. Son ejemplos el peróxido de benzoilo, el peróxido de terc-butilo, el peroxibenzoato de terc-butilo, el diperoxifalato de diterc-butilo, el hidroperóxido de terc-butilo, el 2,2'-azo-bis-isobutílnitrilo, el 1,1'-azo-bis(ciclohexanocarbonitrilo), el 4,4'-azo-bis(ácido 4-cianovalérico), y similares.

Los iniciadores para la polimerización inducida por radiación, denominados fotoiniciadores, caen dentro de dos grupos basados en el proceso fotoquímico que conduce a la producción de radicales. Estos dos grupos son fotoiniciadores por n segmentaciones y fotoiniciadores por abstracción de hidrógeno. Los ejemplo de iniciadores por n segmentaciones incluyen éteres de benzoína, hidroxialquil-fenil-cetonas, hidroxi-acetofenonas, metil-tiofenil-morfolino-cetonas, derivados del óxido de fosfina, morfolino-fenil-aminocetonas y benzoil-cliclohexanol. Ejemplos de iniciadores por abstracción de H incluyen benzofenonas, tioxantonas, bencilos, canforquinonas y cetocumarinas.

En esta solicitud son particularmente útiles los fotoiniciadores solubles en agua. Estos se preparan habitualmente introduciendo sobre la cadena principal del iniciador grupos que se solubilizan en agua, de forma que no alteren significativamente la actividad del iniciador. Estos grupos incluyen sales de amonio cuaternario, grupos sulfonato, grupos tiosulfato, grupos ácido carboxílico o cadenas hidrófilas. Algunos iniciadores útiles solubles en agua están basados en benzofenonas, tioxantonas, bencilos, hidroxil-alquil-cetonas, tiosulfato de metil-benzoilo, y fenil-trimetil-benzoil-fosfinatos. Véase, de forma general, Photoinitiator Polymerization and Photo curing: Fundamentals and Applications (Polimerización por fotoiniciadores y fotocurado: Principios fundamentales y aplicaciones. J.P. Fouassier. Hanson/Gardner Publications, Inc., 1995. Los fotoiniciadores útiles incluyen, por ejemplo, benzofenonas sustituidas con un resto iónico, un resto hidrófilo, o ambos, tales como hidrocloreto de 4-trimetilaminometil-benzofenona o 4-metanosulfonato de benzofenona y sodio; benzoín-alquil(C₁-C₄)-éter, como por ejemplo benzoín-metil-éter; tioxantonas sustituidas con un resto iónico, un resto hidrófilo, o ambos, tales como hidrocloreto de 3-(2-hidroxi-3-trimetilaminopropoxi)tioxantona, hidrocloreto de 3-(3-trimetilaminopropoxi)tioxantona, sal sódica de tioxantona-3-(ácido 2-etoxisulfónico) o sal sódica de tioxantona-3-(ácido 3-propoxisulfónico); o fenil-cetonas tales como la 1-hidroxiciclohexilfenil-cetona, (2-hidroxi-2-propil)(4-dietilenglicol-fenil)cetona, (2-hidroxi-2-propil)(fenil-4-butanocarboxilato)cetona; o productos comerciales tales como los que se pueden conseguir bajo las marcas de fábrica Darocure® o Irgacure®. Usando estos iniciadores, se polimerizar copolímeros mediante luz ultravioleta de longitud de onda larga o, por ejemplo, mediante luz de aproximadamente 514 nm. En la técnica de la fotopolimerización se sabe usar una longitud de onda de luz que sea apropiada para la activación de un iniciador en particular. Son bien conocidas las fuentes de luz de longitudes de onda concretas, o bandas, y se pueden conseguir comercialmente de una diversidad de fuentes.

El iniciador de la polimerización puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, 0,05 a aproximadamente 5% en peso, basado en la cantidad completa de monómero usado. Un fotoiniciador particularmente útil es la 2-hidroxi-1-(4(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-1-propanona ("HEMP"), que se puede conseguir de Ciba Specialty Chemicals bajo la marca de fábrica IRGACURE® 2959. En tales realizaciones, se prepara una solución acuosa que contiene los monómeros (y opcionalmente un agente reticulante) y el fotoiniciador. La solución es expuesta luego a una fuente de radiación adecuada, como por ejemplo una lámpara UV, para efectuar la polimerización.

Antes de la exposición a la fuente de radiación, la solución se puede verter sobre una superficie, de manera que con la polimerización se forme una lámina. Como alternativa, la solución se puede verter en un molde para conseguir con la polimerización cualquier forma deseada.

En otra realización, la solución se aplica sobre al menos una porción de la superficie de un dispositivo médico antes de la polimerización. Los dispositivos médicos a los que se puede aplicar las presentes composiciones incluyen,

pero no necesariamente se limitan a: clavos ortopédicos, abrazaderas, tornillos y placas; pinzas; grapas; ganchos; tapones; botones; resortes; tornillos; anclajes; anillos para anastomosis; dispositivos protésicos; sustitutos óseos, tales como prótesis mandibulares; agujas; dispositivos intrauterinos no permanentes, tales como espermicidas; dispositivos de suministro de fármacos; drenajes temporales o tubos de ensayo o capilares; instrumentos quirúrgicos; implantes o soportes vasculares y oculares; discos vertebrales; productos fibrilares, reticulares o tejidos, incluyendo terciopelo, tales como apósitos para quemaduras; parches para hernias; papel absorbente o torundas; apósitos medicados; sustitutos faciales; gasas, telas, láminas; fieltros; espuma o película o gel o partículas o esponjas para hemostasia, como por ejemplo del hígado u otros órganos internos; vendas de gasa; y paquetes dentales. Otros productos incluyen escamas o polvos para quemaduras y abrasiones; espuma como una prótesis reabsorbible; sustitutos de alambres en fijaciones; rociadores de películas para dispositivos protésicos. Las presentes composiciones se pueden usar solas o en combinación con otros materiales para producir productos que incluyen los aquí listados anteriormente, así como productos de materiales compuestos tales como clavos óseos reforzados, agujas, injertos o sustitutos arteriales, y similares.

Opcionalmente, a las presentes composiciones se pueden incorporar compuestos terapéuticamente beneficiosos y, después de la aplicación o implantación del artículo o dispositivo revestido, liberarlos de ellos. El agente biológicamente activo puede ser soluble en la solución del polímero para formar una mezcla homogénea, o insoluble en la solución del polímero para formar una suspensión o dispersión. Con el tiempo, el agente biológicamente activo se libera del artículo o del dispositivo revestido hacia los fluidos de los tejidos adyacentes, preferiblemente en una tasa controlada. La liberación del agente biológicamente activo a partir de la presente composición se puede variar, por ejemplo, mediante la solubilidad del agente biológicamente activo en un medio acuoso, la distribución del agente dentro de la composición, el cambio iónico, el pH del medio, el tamaño, forma, porosidad, solubilidad y biodegradación del artículo o del revestimiento, y similares.

El término "compuesto terapéuticamente beneficioso" abarca agentes terapéuticos tales como fármacos, y también materiales genéticos y materiales biológicos. Se pueden incluir una diversidad de compuestos terapéuticamente beneficiosos, que incluyen materiales que funcionan de forma pasiva, tales como el ácido hialurónico, así como agentes activos tales como hormonas del crecimiento. Están incluidas la totalidad de las clases químicas comunes de tales agentes: proteínas (incluyendo enzimas, factores de crecimiento, hormonas y anticuerpos), péptidos, moléculas orgánicas sintéticas, compuestos inorgánicos, extractos naturales, ácidos nucleicos (incluyendo genes, genes inhibidores de telomerasa, nucleótidos antisentido, ribozimas y agentes formadores de triplex), lípidos y esteroides, carbohidratos (incluyendo heparina), glucoproteínas, fármacos poliméricos, por ejemplo poli(ácido salicílico), profármacos y sus combinaciones. Los agentes que se van a incorporar pueden tener una diversidad de actividades biológicas, tales como agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, antibióticos, antivirales, o puede tener propiedades aglutinantes específicas tales como ácidos nucleicos antisentido, antígenos, anticuerpos, fragmentos anticuerpos o un receptor. También se pueden suministrar proteínas que incluyen anticuerpos o antígenos. Las proteínas se caracterizan por constar de 100 restos de aminoácidos o más; los péptidos tienen menos de 100 restos de aminoácidos. A menos que se establezca otra cosa, el término proteína se refiere tanto a proteínas como a péptidos. Los ejemplos incluyen insulina y otras hormonas.

Los materiales específicos incluyen antibióticos, antivirales, antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, antineoplásicos, antiespasmódicos incluyendo bloqueadores de canales, moduladores de las interacciones de la matriz celular-extracelular, que incluyen inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadherentes, enzimas e inhibidores de enzimas, agentes anticoagulantes y/o antitrombóticos, factores del crecimiento, ADN, ARN inhibidores de la síntesis del ADN, ARN o proteínas, compuestos que modulan la migración celular, la proliferación y/o el crecimiento, agentes vasodilatadores, y otros fármacos comúnmente usados para el tratamiento de lesiones de los tejidos. Ejemplos específicos de estos compuestos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, prostaciclina, heparina, salicilatos, nitratos, fármacos bloqueadores de los canales del calcio, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA) y activador de plasminógeno anisoilado (TPA) y complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisoilado (APSAC), colchicina y agentes quelantes, y aptómeros. Ejemplos específicos de moduladores de interacciones celulares incluyen interleucinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico (FGF) ácido y básico, factor de crecimiento y transformación β (TGF β), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento similar a la insulina, y sus anticuerpos. Ejemplos específicos de ácidos nucleicos incluyen genes y cADN que codifican proteínas, vectores de expresión, oligonucleótidos antisentido y otros oligonucleótidos, tales como ribozimas que se pueden usar para regular o impedir la expresión del gen. Los ejemplos específicos de otros agentes bioactivos incluyen componentes de la matriz extracelular modificada o sus receptores, y secuestrantes de lípidos y del colesterol. Los ejemplos de proteínas incluyen además citocinas tales como interferones e interleucinas, poetas, y factores estimulantes de colonias. Los carbohidratos incluyen ligandos de carbohidrato sialilado (sialyl-Lewis X), una estructura hallada sobre glucolípidos y glucoproteínas neutrófilas de la superficie celular que se ha mostrado y que se unen a los receptores para selectinas para inhibir la inflamación. Se puede usar un "Factor de crecimiento equivalente administrable" (abreviadamente DGFE), un factor de crecimiento para una célula o tejido, que se interpreta de forma amplia como que incluye factores del crecimiento, citocinas, interferones, interleucinas, proteínas, factores estimulantes de colonias, giberlinas, auxinas, y vitaminas; que incluyen además fragmentos de péptidos u otros fragmentos activos de los anteriores; y que incluyen además vectores, es decir construcciones de

ácidos nucleicos capaces de sintetizar tales factores en las células buscadas, bien por transformación o por expresión transitoria; y que incluyen además efectores que estimulan o reducen la síntesis de tales factores en el tejido, incluyendo moléculas señalizadoras naturales, ácidos nucleicos antisentido y triplex, y similares. Los DGFE que sirven de ejemplo son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento celular endotelial (ECGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), la proteína morfogenética ósea (BMP), y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y los ADN que los codifican. Los agentes disolventes de coágulos que sirven de ejemplo son el activador de plasminógeno tisular, estreptocinasa, urocinasa y heparina. Se pueden usar fármacos que tienen actividad antioxidante (es decir, que destruyen o evitan la formación de oxígeno activo), que son útiles, por ejemplo, en la prevención de adherencias. Los ejemplos incluyen superóxido dismutasa, u otros fármacos proteínicos que incluyen catalasas, peroxidasas y oxidasas generales o enzimas oxidativas tales como citocromo P450, glutatión peroxidasa, y otras hemoproteínas nativas o desnaturalizadas; agentes antiinflamatorios tales como glucocorticoides, betametasona, dexametasona, prednisolona, coricosterona, budenosida, estrógeno, sulfasalazina, y mesalamina; agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimióticos, tales como paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, metotrexato, azatioprina, adriamicina y mutamicina; endostatina, angiostatina e inhibidores de la timidina cinasa, taxol y sus análogos o derivados; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína, y ropivacaína; anticoagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, un compuesto que contiene péptidos RGD, heparina, compuestos de antitrombina, antagonistas de receptores plaquetarios, anticuerpos antitrombina, anticuerpos antirreceptores plaquetarios, aspirina (las aspirina se clasifica también como un fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio), dipiridamol, protamina, hirudina, inhibidores de la prostaglandina, inhibidores plaquetarios y péptidos antiplaquetarios de la garrapata ; agentes vasodilatadores; y agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; antioxidantes, tales como probucol; agentes antibióticos, tales como penicilina, cefoxitina, oxacilina, tobramicina; sustancias angiogénicas, tales como factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico, estrógenos que incluye estradiol (E2), estriol E3 y 17-beta estradiol; y fármacos para el fallo cardiaco, tales como digoxina, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima que convertidora de angiotensina (ACE) que incluyen captoprilo y enalaprilo. En la técnica se conocen otros compuestos terapéuticamente beneficiosos, como se describe en *Pharmaceutical Sciences (Ciencias farmacéuticas)*, de Remington, 14ª Edición, Mack Publishing Co. (1079); *The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook (El fármaco, la enfermera, el paciente, Manual que incluye los fármacos actuales)*, de Falconer y colaboradores, Saunder Company (1974-76); y *Medicinal Chemistry (Química medicinal)*, 3ª Edición, Volumen 1 y 2, de Burger, Wiley-Interscience Co.

Las composiciones de esta descripción pueden incluir también, opcionalmente, un agente de contraste para facilitar la detección del artículo o dispositivo médico revestido mediante medios de formación de imágenes tales como formación de imagen por resonancia magnética, ultrasonidos, efecto Doppler, y medios roentgenológicos que incluyen rayos-X, escáner CT, mamografía, y fluoroscopia. De modo alternativo, la composición puede incluir, opcionalmente, una sustancia radioactiva detectable por medios que detectan las radiaciones, que incluyen un contador gamma y un contador de centelleo.

Se contempla que puede ser deseable incluir un tinte en las composiciones presentes con el fin de aumentar la visibilidad en el campo quirúrgico. Se pueden usar tintes conocidos que sean adecuados para su incorporación en dispositivos médicos. Estos tintes incluyen, pero no se limitan a, negro de carbón, negro de hueso, verde D&C Nº 6, violeta D&C Nº 2, como se describe en el manual de *U.S Colorants for Food, Drugs and Cosmetics, (Colorantes de EE.UU. para alimentación, fármacos y productos cosméticos)*, de Daniel M. Marrion (1979).

Después de la polimerización de la composición, el artículo conformado resultante o el dispositivo médico revestido, preferiblemente se seca, se envasa en materiales que son impermeables a la humedad, y se esterilizan antes de su uso bajo condiciones clínicas. El secado se puede llevar a cabo mediante secado a vacío del aparato, bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Después del secado, el aparato se puede sellar por calor en el interior de un material a prueba de humedad (por ejemplo, un material estratificado de hojas metálicas finas), y esterilizarse, por ejemplo mediante radiación γ , u otros medios, para esterilizar el artículo o el dispositivo médico revestido. El dispositivo se puede almacenar y transportar a partir de ese momento.

Los artículos o dispositivos médicos revestidos, hechos según la presente descripción, se pueden usar en una diversidad de formas para cerrar una abertura en un tejido. Por ejemplo, un catéter de administración que tenga un artículo deshidratado formado a partir de la presente composición hinchable con el agua se puede colocar en el lumen del catéter e introducirse en el sitio de la abertura que hay en el tejido. El artículo deshidratado se puede empujar desde el lumen del catéter hacia la abertura y retirarse el catéter del sitio. El artículo se expande al ser hidratado por los fluidos naturales presentes en el sitio. La expansión mantiene el artículo en el lugar y sirve para sellar la abertura.

En otra realización, se forma una sutura al menos en una parte de la presente composición hinchable con el agua. Por ejemplo, se puede revestir una sutura convencional (tanto bioabsorbible como no bioabsorbible; monofilamento o multifilamento) con una composición según esta descripción, y usarse de la misma manera que la sutura convencional. La Figura 1 describe una combinación 10 de sutura-aguja que incluye una aguja 12 y un hilo alargado de material de sutura 14 formado, al menos en parte, de una composición según esta descripción. La sutura 14 se adapta para que sea tirada por una aguja 12 para coser de forma ajustada una abertura del tejido. La sutura puede tener un diámetro ligeramente inferior al diámetro de la aguja, habiendo un espacio libre alrededor de la sutura, con

un diámetro igual al diámetro de la aguja menos el diámetro de la sutura. Debido a la presencia del revestimiento 15 hecho de la presente composición hinchable con el agua sobre la sutura 11 subyacente (en este caso un monofilamento), la sutura se expande al contacto con la humedad que está naturalmente presente en el fluido corporal hasta que la sutura sella el espacio libre. Por eso, la humedad natural del cuerpo, en la mayoría de las aplicaciones, originará de forma ventajosa que la sutura o el revestimiento de la sutura se expanda hasta llenar el espacio que hay alrededor, creado por el diámetro mayor de la aguja. Esto elimina la necesidad de aplicar un adhesivo sobre las suturas y eliminar así el paso de curar el adhesivo.

En otra realización mostrada en la Figura 2, se muestra una grapa 20 revestida. Como se ve aquí, una grapa 22 médica rígida está revestida con una composición según esta descripción. Debido a la presencia del revestimiento 25 hecho de la presente composición hinchable con el agua, la grapa se expande al contacto con la humedad que está naturalmente en el fluido corporal hasta que se rellena cualquier abertura hecha mediante el procedimiento de colocación de la grapa.

En otra realización más, las presentes composiciones se usan para proporcionar hemostasia. Se contempla, por ejemplo, que las láminas secas de los presentes copolímeros se pueden moler hasta un tamaño de partícula adecuado (por ejemplo, 10 – 1.000 μm) y se rocían como un polvo seco sobre una herida sangrante o que, si no, esté supurando. Las partículas absorben líquido, se hinchan y rápidamente se detiene el sangrado. Se contempla además que las presentes composiciones de copolímeros hinchables con el agua se pueden aplicar sobre partículas de tamaño adecuado y las partículas revestidas se deshidratan. Las partículas pueden estar hechas de cualquier material biocompatible que pueda ser absorbido o no absorbido por el cuerpo. Los ejemplos no limitadores de materiales adecuados, a partir de los cuales se pueden hacer las partículas incluyen sílice, polisacáridos (por ejemplo, dextranos reticulados, tales como perlas de Sephadex, ácido hialurónico, alginato, carboximetil-celulosa, dextranos iónicamente modificados, por ejemplo dextranos sulfonados o aminados, microesferas de proteínas, tales como gelatina, colágeno y ADN, etc., y polímeros bioabsorbibles (tales como, por ejemplo, los formados a partir de uno o más de glucolida, lactida, pdioxanona, ϵ -caprolactona, carbonato de trimetileno, y similares). Las partículas revestidas y secadas se rocían luego como un polvo seco sobre una herida sangrante o que, si no, esté supurando. Debido al revestimiento según esta descripción, las partículas absorben líquido, se hinchan, y rápidamente detienen el sangrado y concentran o sobreconcentran factores de coagulación creando coágulos. Se contempla, además, que las presentes composiciones de copolímeros hinchables con el agua se pueden aplicar sobre un material en forma de lámina (por ejemplo, una película, malla, material no tejido, espuma o similares) y la lámina revestida se deshidrata. La lámina revestida y secada se aplica luego a una herida sangrante para conseguir la hemostasia o, si no, sobre la herida que está supurando para detener el supurado y ayudar a la curación. Debido al revestimiento según esta descripción, las láminas absorben líquido, se hinchan y rápidamente detienen el sangrado.

Se comprenderá también que puede haber aplicaciones en donde esperar a que los fluidos corporales naturales para activar el artículo deshidratado o el dispositivo médico revestido, preparados según esta descripción, esté contraindicado. En esas aplicaciones, se puede proporcionar una solución salina u otra fuente de humedad (por ejemplo, inyectado) al sitio en el que se le ha aplicado al tejido el artículo o el dispositivo médico revestido. De esta forma, se puede reducir el tiempo requerido para la expansión completa del artículo o del dispositivo médico revestido.

Ejemplos

Se prepararon soluciones de monómeros que contenían 0,5% (peso/peso) de HEMP y 2% (peso/peso) de MBAA. Las soluciones de monómeros se mezclaron en proporciones tales que la concentración de monómero total era del 20% (peso/peso) en agua. Las soluciones de los dos monómeros se combinaron para proporcionar composiciones que contenían cada monómero en cantidades que variaban del 25 al 75% en peso, en una combinación como se expone en la Tabla A. Se irradiaron muestras de cinco mililitros (x3) de cada composición de la Tabla A usando una lámpara de iluminación UV durante 1 a 5 minutos en todos los sitios. La mayoría de las composiciones se curaron en menos de 30 segundos. La Tabla A muestra la ganancia de peso medio ponderado para un $n = 3$, para cada una de las composiciones que parte del estado deshidratado en tiempo cero.

Tabla A

Composición ⁺	Tiempo en agua	KSPA-NaA	KSPA-Tris*	NaA-Tris*	AMPS-Tris*
25	10	873,9	432,95	202,0	370,3
25	30	2844,1	1114,2	308,7	547,7
25	60	4547,7	2046,9	437,2	706,2
25	90	5163,4	2326,0	1013,0	778,7
25	120	5552,6	2509,9	1234,0	823,1
50	10	511,2	406,9	239,9	1057,0
50	30	2794,0	1906,3	522,9	1543,5
50	60	5491,2	3374,1	778,2	1706,7
50	90	6179,9	3712,9	1450,5	1714,6
50	120	6422,15	4187,3	1925,7	1677,0
75	10	303,5	292,5	624,7	2677,4
75	30	778,96	2050,8	1958,3	3969,4
75	60	2926,5	4084,2	3729,1	3816,55
75	90	5933,8	5215,15	4537,1	3814,4
75	120	8428,9	6414,8	5146,1	3789,35

⁺ porcentaje del primero de los dos monómeros listados. Por ejemplo, (KSPA-NaA) con una composición = 25 se refiere a la composición KSPA/NaA 25/75.

5 * No es el objeto de la presente invención.

10 Se secaron las muestras durante una noche en una campana, y luego se secaron a vacío durante 24 horas. Se realizaron estudios de hinchamiento para determinar la ganancia de agua de cada muestra. El estudio consistió en pesar cada muestra secada, A continuación, se pusieron las muestras en vasos de precipitados y se añadió agua en exceso. Después de 10 minutos en el agua, se drenó el agua y las muestras se secaron usando un paño textil. Las muestras se volvieron a pesar. Se volvieron a poner las muestras en los vasos de precipitados, se añadió agua. Se repitió el procedimiento a diversos tiempos de inmersión en agua (es decir, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos y 120 minutos).

15 La información de la tasa de hinchamiento muestra que la tasa de hinchamiento, así como la cantidad del hinchamiento total depende de la composición de copolímero. Las composiciones de AMPS-Tris fueron las que menos se hincharon de todas las composiciones entonces sintetizadas, y mostraban un estancamiento del hinchamiento en composiciones que contenían más del 50% de AMPS. Además, cantidades crecientes de KSP en las composiciones KSPA-NaA y KSPA-Tris, aumentaban la cantidad total de la ganancia de peso, pero no necesariamente se cumplía que la tasa de ganancia de peso aumentaba también. En general, KSPA-NaA > KSPA-Tris > NaA-Tris > AMPS-Tris con respecto a la cantidad total de ganancia de peso.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un copolímero que incluye un primer monómero y un segundo monómero, en la que el primer monómero es la sal 3-sulfopropil-acrilato de potasio y el segundo monómero es acrilato de sodio.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el copolímero está reticulado.
- 5 3. Una composición según la reivindicación 1 que comprende además un compuesto terapéuticamente beneficioso.
4. Una composición según la reivindicación 1 que comprende además un agente de contraste.
5. Una composición según la reivindicación 1 que comprende además una sustancia radioactiva.
6. Una composición según la reivindicación 1 que comprende además un tinte.
- 10 7. Una composición según la reivindicación 1, en la que el copolímero comprende además un monómero que modifica la hidrofilia.
8. Una composición según la reivindicación 7, en la que el monómero que modifica la hidrofilia se selecciona del grupo consisten en metacrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de ciclohexilo, estireno, ácido estireno-sulfónico.
9. Un hemostático quirúrgico que comprende la composición de la reivindicación 1.
- 15 10. Un hemostático quirúrgico según la reivindicación 9, en el que la composición es una partícula, espuma, película, esponja, gel o sus combinaciones.
11. Un artículo conformado que comprende un copolímero según la reivindicación 1.
12. Una sutura que comprende al menos una fibra y un revestimiento sobre al menos una porción de la fibra, conteniendo el revestimiento un copolímero como el definido en la reivindicación 1.
- 20 13. Una sutura según la reivindicación 12, en la que el revestimiento comprende además un compuesto terapéuticamente beneficioso.
14. Una sutura según la reivindicación 13, en la que el revestimiento comprende además un agente de contraste.
15. Una sutura según la reivindicación 14, en la que el revestimiento comprende además una sustancia radioactiva.
16. Una sutura según la reivindicación 15, en la que el revestimiento comprende además un tinte.
17. Una sutura según la reivindicación 16, en la que el revestimiento comprende además un agente reticulante.
- 25 18. Una sutura según la reivindicación 16, que comprende además un monómero que modifica la hidrofilia, en la que el monómero que modifica la hidrofilia se selecciona del grupo consistente en metacrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de ciclohexilo, estireno, ácido estireno-sulfónico.
- 30 19. Una grapa quirúrgica que comprende un alambre adaptado para que pase por el tejido, y un revestimiento sobre al menos una porción del alambre, conteniendo el revestimiento un copolímero según se define en la reivindicación 1.
20. Una grapa quirúrgica según la reivindicación 19, en la que el revestimiento comprende además un compuesto terapéuticamente beneficioso.
21. Una grapa quirúrgica según la reivindicación 20, en la que el revestimiento 1 comprende además un agente de contraste.
- 35 22. Una grapa quirúrgica según la reivindicación 21, en la que el revestimiento comprende además una sustancia radioactiva.
23. Una grapa quirúrgica según la reivindicación 22, en la que el revestimiento comprende además un tinte.

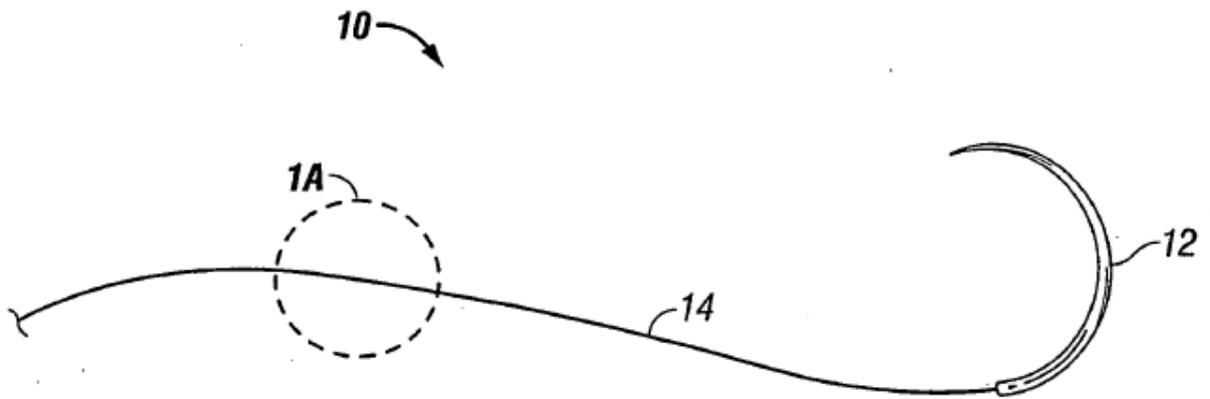


FIG. 1

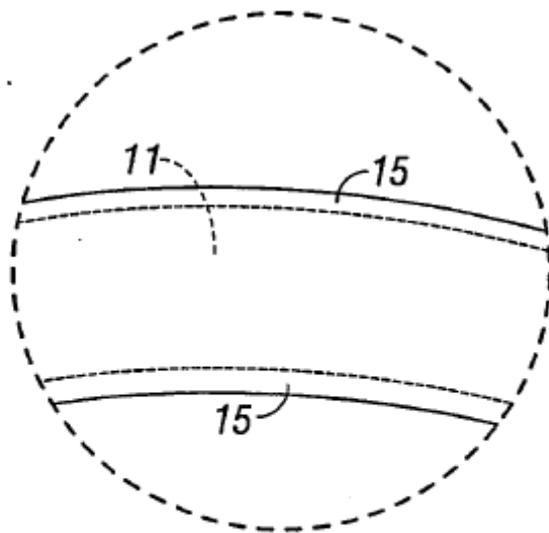


FIG. 1A

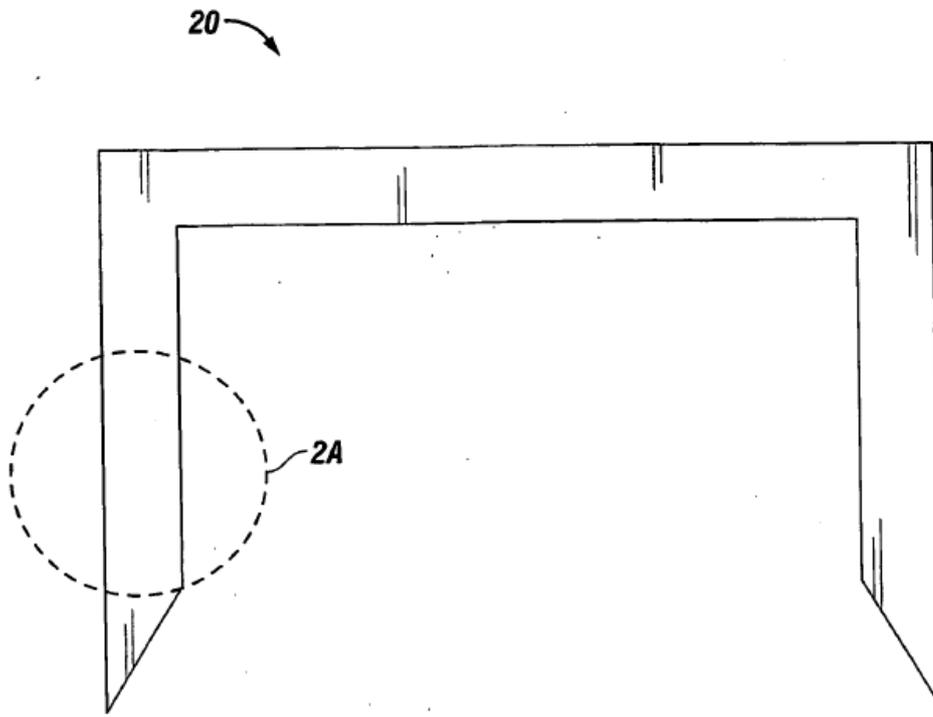


FIG. 2

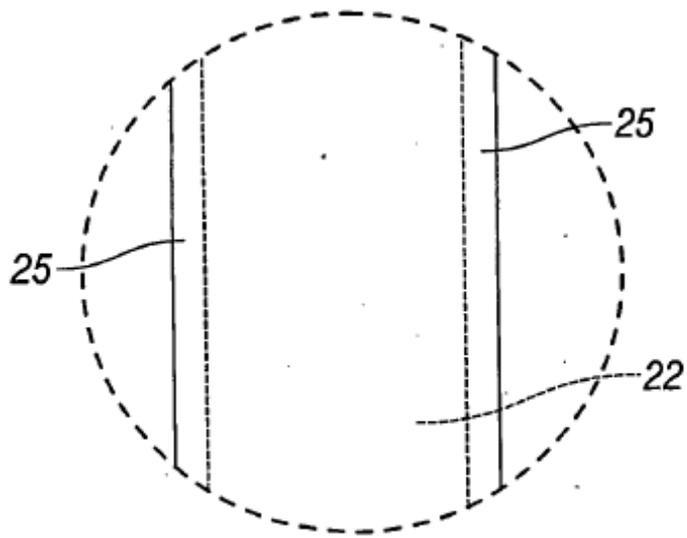


FIG. 2A