

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 161**

51 Int. Cl.:

A61L 17/04 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

C08J 5/00 (2006.01)

D01F 2/00 (2006.01)

D01F 4/00 (2006.01)

D01F 6/00 (2006.01)

D01F 9/00 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2010 E 10713514 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2398511**

54 Título: **Dispositivo médico y procedimiento de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

21.02.2009 US 154384 P

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

24.07.2013

73 Titular/es:

SOFRADIM PRODUCTION (50.0%)

116 avenue du Formans

01600 Trévoux, FR y

COVIDIEN LP (50.0%)

72 Inventor/es:

HADBA, AHMAD, ROBERT y

LADET, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 415 161 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

Dispositivo médico y procedimiento de fabricación del mismo.

5 **Antecedentes****Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a dispositivos implantables que presentan una superficie activada.

10

Antecedentes de la técnica relacionada

Los procedimientos para preparar monofilamentos que resultan adecuados para fabricar artículos quirúrgicos, tales como suturas, generalmente incluyen las etapas de extruir por lo menos un polímero bioabsorbible o no bioabsorbible, proporcionando filamentos, trefilando o estirando los filamentos solidificados para conseguir la orientación molecular, y recociendo los filamentos trefilados para aliviar tensiones internas.

Pueden utilizarse diversos procedimientos de centrifugación, tales como el hilado por centrifugación, el hilado de gel, el hilado en húmedo o en seco y el hilado por reacción. El hilado por centrifugación utiliza calor y potencialmente cizalla para fundir el polímero formador de fibra hasta una viscosidad adecuada para la extrusión por una matriz o hilera. Tras salir de la matriz, la fibra se solidifica por enfriamiento en el aire o en un baño de líquido refrigerado adecuado. En el hilado en solvente, el polímero formador de fibra se disuelve en solventes orgánicos o mezcla de solventes adecuado, resultando en un líquido de viscosidad adecuada para la extrusión por una hilera. La diferencia entre el hilado en húmedo y en seco son los medios por los que se solidifica la fibra. En el hilado en seco, la fibra se solidifica a medida que el solvente se evapora bajo un flujo de aire o gas inerte. En el hilado en húmedo, la fibra se forma mediante precipitación a partir de una solución como resultado de la dilución en un baño no de solvente o una reacción química con un reticulante en el baño de solvente. El hilado de gel se refiere a un procedimiento similar al del hilado en solvente, excepto en que el polímero no se disuelve por completo en el solvente; se utiliza un contenido elevado de polímero en este procedimiento. Las cadenas de polímero parcialmente solvatado se alinean debido a la cizalla durante el procedimiento de extrusión. Los filamentos se trefilan adicionalmente a medida que pasan por una etapa de secado con gas y después un baño de precipitación en húmedo. Las fibras resultantes presentan un grado inusualmente alto de alineación y una elevada resistencia ténsil respecto a las técnicas convencionales de hilado por centrifugación o el hilado en solvente. El hilado por reacción implica la formación de filamentos a partir de polímeros reactivos o prepolímeros y monómeros que se polimerizan adicionalmente y se reticulan durante el procedimiento de extrusión o después de formarse la fibra o filamento.

La química "click" se refiere a un grupo de reacciones capaces de formar una conexión molecular altamente fiable en solución o a granel. Las reacciones de la química click pueden ser reacciones altamente selectivas y de alto rendimiento que no deben interferir entre sí, así como con otras reacciones.

40

El documento EP nº 2 014 308 A2 da a conocer un procedimiento para injertar una heparina en un poliéster biocompatible mediante un procedimiento de química click. El documento nº US2008/0314289 da a conocer una amida de poliéster (APE) que comprende grupos colgantes de ácido carboxílico libres. El documento nº WO2008/031525 da a conocer la preparación de un hidrogel mediante reacciones de química click. El documento nº US2007/0178133 da a conocer un dispositivo médico que comprende un material de base en combinación con un primer grupo funcional curable y un segundo grupo funcional curable. El documento nº WO2007/035296 da a conocer una composición de hidrogel que comprende un residuo polímero hidrofílico y un residuo reticulante.

45

Resultaría deseable preparar filamentos útiles para preparar dispositivos quirúrgicos mediante extrusión de una mezcla que contiene primer y segundo precursores funcionalizados para la reticulación mediante química click y ayudados por los controles de procedimiento del procedimiento de hilado, tales como la temperatura, la presión y el tiempo.

50

Sumario

55

Un primer aspecto de la invención es un procedimiento para formar un dispositivo médico, que comprende:

formar una forma deseada a partir de un polímero que presenta un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click, en la que se produce un dispositivo médico con una superficie activada.

60

En la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, las expresiones "grupo funcional", "grupo funcional conocido por presentar una reactividad click" y "miembro reactivo" se utilizan intercambiabilmente para referirse a un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click.

65

En la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, la expresión "polímero funcionalizado" se refiere al polímero que presenta el grupo funcional definido en la presente memoria.

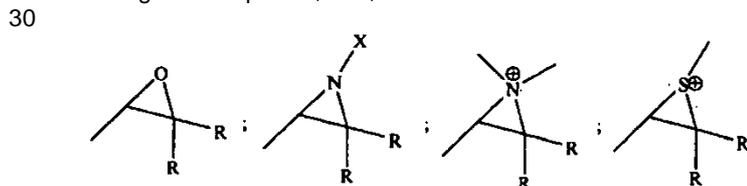
5 Otro aspecto de la invención es un dispositivo médico que comprende un polímero que presenta un núcleo y un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click.

10 En las formas de realización, el núcleo comprende materiales sintéticos seleccionados de entre ácidos α -hidroxi (por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico y similares), lactida, glicólido, ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonatos (por ejemplo carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno y similares), dioxanonas (por ejemplo 1,4-dioxanona), 1-dioxepanonas (por ejemplo 1,4-dioxepán-2-ona y 1,5-dioxepán-2-ona), etilenglicol, óxido de etileno, esteramidas, hidroxialcanoatos (por ejemplo, γ -hidroxivalerato, β -hidroxipropionato, 3-hidroxibuterato y similares), poli(ortoésteres), carbonatos de tirosina, carbonatos de poliimida, carbonatos de poliimino, tales como poli(bisfenol A-iminocarbonato) y poli(hidroquinona-iminocarbonato), poliuretanos, polianhídridos, fármacos poliméricos (por ejemplo polidiflunisol, poliaspirina y terapias proteicas) y copolímeros y combinaciones de los mismos.

15 En las formas de realización, el núcleo comprende polímeros biodegradables seleccionados de entre colágeno, celulosa, poli(aminoácidos), polisacáridos, ácido hialurónico, gut, copolímeros y combinaciones de los mismos.

20 En formas de realización, el núcleo comprende polímeros no degradables seleccionados de entre polímeros fluorados (por ejemplo fluoroetilenos, propilenos, fluoroPEG), poliolefinas, tales como polietileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET), nilones, poliamidas, poliuretanos, siliconas, polietileno de peso molecular ultraelevado (UHMWPE), polibutésteres, poliariletercetona, copolímeros y combinaciones de los mismos.

25 En formas de realización, el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click se selecciona de entre el grupo que consiste de amina, sulfato, tioles, hidroxilo, azidas, alquinos, alquenos, grupos carboxilo, grupos aldehído, grupos sulfona, grupos vinilsulfona, grupos isocianato, grupos de anhídrido ácido, grupos epóxido, grupos aziridina, grupos episulfuro, grupos tales como $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CHOCH}_2$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{COCH})_2$, $-\text{S}-\text{S}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ y/o grupos de las estructuras siguientes, en las que X es halógeno y R es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 :



35 Por ejemplo, el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click se selecciona de entre el grupo que consiste en tioles, azidas, alquinos y alquenos. El grupo funcional conocido por presentar una reactividad click puede ser un tiol. El grupo funcional conocido por presentar una reactividad click puede ser una azida.

El grupo funcional conocido por presentar una reactividad click puede ser un alquino.

40 El grupo funcional conocido por presentar una reactividad click puede ser un alqueno.

En formas de realización, la forma o el dispositivo médico se selecciona de entre una fibra, lámina, barra, grapa, clip, aguja, tubo, espuma y combinaciones de los mismos.

45 En formas de realización, el polímero fundido se extruye para formar una fibra.

En formas de realización, siendo el polímero quitosano, el polímero se forma en una fibra mediante centrifugación de una solución anisotrópica de quitosano. El término "quitosano" se refiere en la presente memoria a quitosano o a un derivado de quitina o de quitosano.

50 En formas de realización, siendo el núcleo de colágeno, el polímero se forma en una fibra mediante hilado en gel. El término "colágeno" se refiere en la presente memoria a colágeno o a derivados de colágeno.

En formas de realización, el dispositivo médico es una fibra.

55 Los dispositivos médicos implantables con una superficie activada según la presente exposición se fabrican a partir de un polímero que presenta un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click. En formas de realización, el dispositivo médico implantable se moldea, extruye o troquela a partir de dicho polímero, y presenta una pluralidad de grupos funcionales conocidos por presentar una reactividad click en la superficie de los mismos.

60 Otro aspecto de la invención es un procedimiento que comprende:

formar una forma deseada a partir de un polímero que presenta un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click, de manera que se produce un dispositivo médico con una superficie activada.

- 5 Otro aspecto de la invención es un dispositivo médico preparado a partir de un polímero que presenta un grupo funcional que presenta reactividad click.

Breve descripción de los dibujos

- 10 Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la presente memoria, ilustran formas de realización de la exposición y, conjuntamente con una descripción general de la exposición proporcionada anteriormente, y la descripción detallada de las formas de realización proporcionada a continuación, sirven para explicar los principios de la exposición.

- 15 La fig. 1 es una ilustración esquemática de un aparato que resulta adecuado para llevar a cabo un procedimiento de fabricación de fibras según la presente exposición.

- 20 Las figs. 2 y 3 ilustran esquemáticamente un aparato que resulta adecuado para llevar a cabo un procedimiento alternativo de fabricación de fibras según la presente exposición.

- La fig. 4 ilustra esquemáticamente un aparato que resulta adecuado para llevar a cabo todavía otro procedimiento de fabricación de fibras según la presente exposición.

Descripción detallada de las formas de realización

- 25 Se prepararon dispositivos médicos implantables según la presente exposición a partir de un polímero que presentaba por lo menos un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click. Tras fabricarse en una forma deseada, el dispositivo médico implantable presentará una pluralidad de grupos funcionales conocidos por presentar una reactividad click en la superficie de los mismos.

- 30 El polímero utilizado para preparar dispositivos médicos implantables según la presente divulgación presenta un núcleo que se encuentra funcionalizado con uno o más miembros reactivos.

- 35 El núcleo del polímero puede ser cualquier polímero biocompatible adecuado. El núcleo puede ser un homopolímero o un copolímero, incluyendo un copolímero aleatorio, copolímero en bloque o copolímero injertado. El núcleo puede ser un polímero lineal, un polímero ramificado o un dendrímero. El núcleo puede ser un material natural o un material sintético y puede ser bioabsorbible o no bioabsorbible. Debe entenderse que puede utilizarse cualquier combinación de materiales naturales, sintéticos, bioabsorbibles y no bioabsorbibles para formar el dispositivo médico implantable.

- 40 Entre algunos de los ejemplos no limitativos de materiales sintéticos a partir de los cuales puede prepararse el núcleo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros tales como los preparados a partir de ácidos α -hidroxi (por ejemplo el ácido láctico, el ácido glicólico, y similares), lactida, glicólido, ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, carbonatos (por ejemplo carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno y similares), dioxanonas (por ejemplo 1,4-dioxanona), 1-dioxepanonas (por ejemplo 1,4-dioxepán-2-ona y 1,5-dioxepán-2-ona), etilenglicol, óxido de etileno, esteramidas, hidroxialcanoatos (por ejemplo γ -hidroxivalerato, β -hidroxipropionato, 3-hidroxibuterato y similares), poli(orto-ésteres), carbonatos de tirosina, carbonatos de poliimida, carbonatos de poliimino, tales como poli(iminocarbonato de bisfenol A) y poli(iminocarbonato de hidroquinona), poliuretanos, polianhídridos, fármaco poliméricos (por ejemplo polidiflunisol, poliaspirina y terapias proteicas) y copolímeros y combinaciones de los mismos. Entre los polímeros biodegradables naturales adecuados se incluyen colágeno, celulosa, poli(aminoácidos), polisacáridos, ácido hialurónico, gut, copolímeros y combinaciones de los mismos.

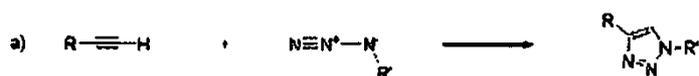
- 50 Entre los ejemplos de polímeros no degradables adecuados a partir de los que puede prepararse el sustrato de los dispositivos médicos indicados en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros fluorados (por ejemplo fluoroetilenos, propilenos y fluoroPEG), poliolefinas tales como polietileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET), nilones, poliamidas, poliuretanos, siliconas, polietileno de peso molecular ultraelevado (UHMWPE), polibutésteres, poliariletercetona, copolímeros y combinaciones de los mismos.

- 55 Durante la preparación de los dispositivos médicos implantables según la presente invención, el polímero puede ser un núcleo prefuncionalizado disponible comercialmente o puede sintetizarse. Se encuentra contemplado que pueda encontrarse presente una pluralidad de diferentes miembros reactivos y que pueda encontrarse situado terminalmente, o alternativamente encontrarse situado a lo largo de la longitud de la cadena polimérica. En formas de realización, el polímero presenta entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 miembros reactivos.

- 60 La química click se refiere a un grupo de miembros reactivos que presentan una elevada energía potencial química capaz de producir reacciones de alto rendimiento altamente selectivas. Los miembros reactivos reaccionan formando conexiones moleculares extremadamente fiables en la mayoría de solventes, incluyendo líquidos

fisiológicos, y con frecuencia no interfieren con otros reactivos y reacciones. Entre los ejemplos de reacciones de química click se incluyen las cicloadiciones de Huisgen, las reacciones de Diels-Alder, las reacciones de tiol-alqueno y las reacciones de maleimida-tiol.

5 La cicloadición de Huisgen es la reacción de un dipolarófilo con un compuesto 1,3-dipolar que conduce a (hetero)ciclos de 5 elementos. Son ejemplos de dipolar-arófilos, alquenos y alquinos y moléculas que presentan grupos funcionales relacionados con heteroátomos (tales como carbonilos y nitrilos). Los compuestos 1,3-dipolares contienen uno o más heteroátomos y pueden describirse como presentando por lo menos una estructura mesomérica que representa un dipolo cargado. Incluyen óxidos de nitrilo, azidas y diazoalcanos. La química click catalizada por metales es una variante extremadamente eficiente de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas de alquilo-aril-sulfonilo, triples enlaces C-N y triples enlaces C-C, que resulta muy adecuada en la presente memoria. Los resultados de estas reacciones son 1,2-oxazolas, 1,2,3-triazolas o tetrazolas. Por ejemplo, las 1,2,3-triazolas se forman en una reacción de Huisgen catalizada por cobre entre alquinos y azidas de alquilo/arilo. Las reacciones de Huisgen catalizadas por metales transcurren a temperatura ambiente, no son sensibles a solventes, es decir, solventes no polares, polares y semipolares, y son altamente tolerantes de grupos funcionales. Las reacciones de Huisgen con no metales (también denominadas de cicloadición inducida por tensión) que implican la utilización de un ciclooctino sustituido, las cuales presentan tensionado de anillos y sustituyentes aceptores de electrones, tales como flúor, que conjuntamente inducen una cicloadición dipolar [3+2] con azidas, resultan especialmente adecuadas para la utilización en la presente memoria debido a su baja toxicidad en comparación con las reacciones catalizadas por metales. Entre los ejemplos se incluyen DIFO y DIMAC. La reacción de los alquinos y azidas es muy específica y esencialmente inerte en el ambiente químico de los tejidos biológicos. Puede representarse un esquema de reacción como:



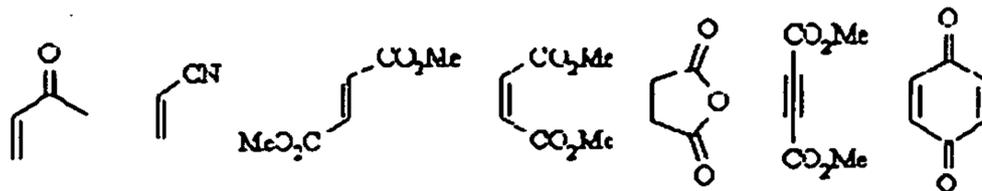
25 en el que R y R' son el núcleo del polímero.

La reacción de Diels-Alder combina un dieno (una molécula con dos dobles enlaces alternantes) y un dienófilo (un alqueno) para formar anillos y compuestos bicíclicos. Entre los ejemplos se incluyen:

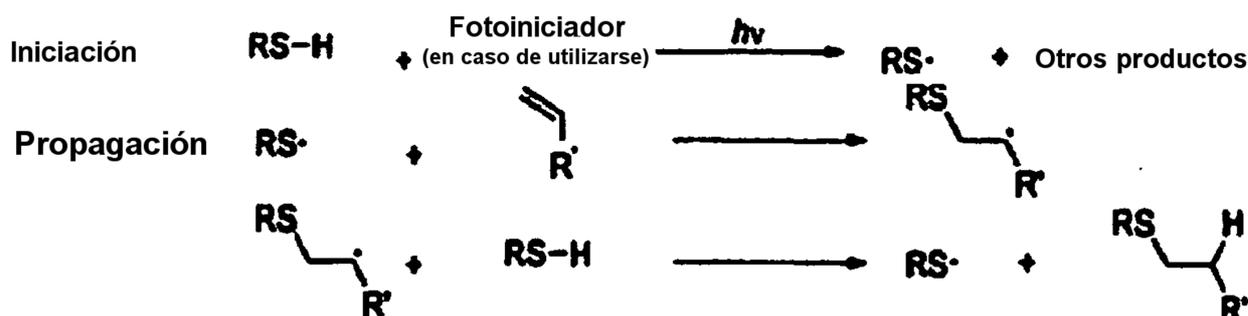
Dienos



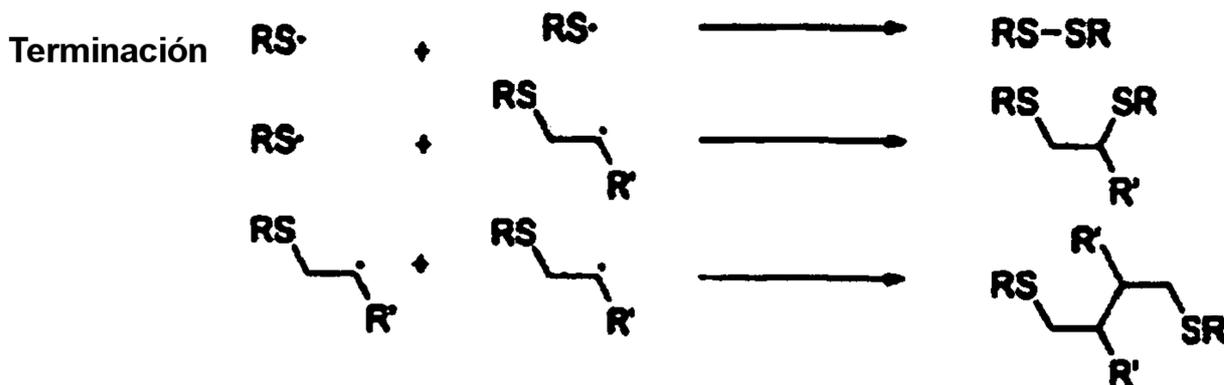
Dienófilos



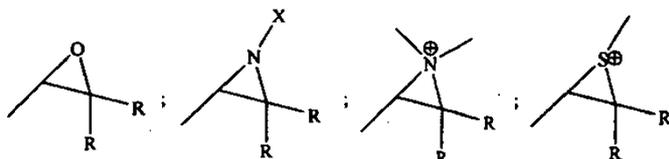
35 La reacción de tiol-alqueno (tiol-eno) es una hidrotiolación, es decir, la adición de RS-H en un enlace C=C. La reacción de tiol-eno se produce mediante un mecanismo en cadena por radicales libres. El inicio se produce mediante la formación de radicales tras la excitación por UV de un fotoiniciador o del tiol mismo. Los sistemas tiol-eno forman complejos de transferencia de carga de estado basal y por lo tanto se fotopolimerizan incluso en ausencia de iniciadores en tiempos de polimerización razonables. Sin embargo, la adición de luz UV incrementa la velocidad a la que se produce la reacción. La longitud de onda de la luz puede modularse según resulte necesario, dependiendo del tamaño y naturaleza de los constituyentes unidos al tiol o alqueno. Se representa a continuación un mecanismo general de reacción de acoplamiento de tiol-eno:



45



De esta manera, entre los miembros reactivos adecuados que pueden aplicarse al núcleo se incluyen, por ejemplo, grupos amina, sulfato, tiol, hidroxilo, azida, alquino, alqueno, carboxilo, aldehído, sulfona, vinilsulfona, isocianato, anhídrido ácido, epóxido, aziridina, episulfuro, grupos tales como $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CHOCH}_2$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{COCH})_2$, $-\text{S}-\text{S}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ y/o grupos que presentan las estructuras siguientes, en las que X es halógeno y R es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 :



En particular, el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click se selecciona de entre el grupo que consiste de tioles, azidas, alquinos y alquenos.

El núcleo del polímero puede proporcionarse con miembros de reactividad click utilizando cualquiera de entre una diversidad de procedimientos químicos adecuados.

Por ejemplo, los monómeros a partir de los que se forma el núcleo pueden funcionalizarse de manera que los miembros reactivos aparezcan a lo largo de la longitud del núcleo. En dichas formas de realización, los monómeros pueden funcionalizarse inicialmente con un grupo, tal como un halógeno, proporcionando un sitio reactivo en el que el primer miembro de reactividad click deseado puede unirse tras la polimerización. De esta manera, por ejemplo, puede halogenarse una lactona cíclica (por ejemplo glicólido, lactida, caprolactona, etc.) y después polimerizarse utilizando técnicas conocidas de polimerización por apertura de anillos. Tras la polimerización, los sitios halogenados a lo largo de la cadena poliéster resultante pueden funcionalizarse con el primer miembro reactivo. Por ejemplo, el poliéster halogenado puede hacerse reaccionar con azida sódica, proporcionando grupos azida a lo largo de la cadena polimérica, o con alcohol propargílico, proporcionando grupos alquino a lo largo de la cadena del polímero. Ver R. Riva et al., *Polymer* 49:2023-2028, 2008, para una descripción de dichos esquemas de reacción. En otro ejemplo, puede introducirse un grupo propargilo en un monómero de carbonato cíclico para formar 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxán-2-ona (MPC), que es polimerizable con lactida para formar p(LA-co-MPC). Ver Q. Shi et al., *Biomateriales* 29:1118-1126, 2008. Alternativamente, el esqueleto del polímero o copolímero puede halogenarse utilizando procedimientos similares a los descritos por Nottelet et al., *Biomateriales* 27:4948-4954, 2006. Tras la halogenación, el esqueleto puede funcionalizarse con una funcionalidad de reactividad click mediante la reacción del mismo con un hidroxíácido bajo las condiciones indicadas por Shi et al., *Biomateriales* 29:1118-1126, 2008, seguido de la reacción con azida sódica. El halógeno también puede convertirse directamente en el alquino mediante su reacción con un alquino alcohólico, tal como alcohol propargílico.

El experto en la materia a partir de la presente exposición podrá apreciar fácilmente las reacciones químicas para activar otros materiales de núcleo de manera que resulten adecuados para su utilización como precursores en los procedimientos actualmente descritos.

Los polímeros pueden fabricarse en cualquier forma física deseada. El sustrato polimérico puede fabricarse, por ejemplo, mediante hilado, troquelado, moldeo o cualquier otra técnica de fabricación conocida por el experto en la materia. El polímero puede fabricarse en cualquier forma, tal como, por ejemplo, una fibra, lámina, barra, grapa, clip, aguja, tubo, espuma o cualquier otra configuración adecuada para un dispositivo médico. En el caso de que el polímero presente la forma de una fibra, ésta puede formarse en un tejido utilizando cualquier técnica conocida, incluyendo, aunque sin limitación, la tejeduría de punto, la tejeduría plana, el frivolidé y similares. Se encuentra contemplado además que el polímero puede presentar una estructura fibrosa no tejida.

El polímero puede ser parte de cualquier dispositivo médico implantado en una localización diana. Entre algunos ejemplos no limitativos se incluyen monofilamentos, multifilamentos, mallas quirúrgicas, ligaduras, suturas, grapas,

parches, eslingas, espumas, cáscaras, películas, barreras, estents, catéteres, derivaciones, injertos, hélices, balones inflables y similares. El dispositivo implantable puede estar destinado a la implantación permanente o temporal.

5 Durante la fabricación del dispositivo médico, el polímero puede adoptar la forma de cualquier solución, suspensión, material semisólido o sólido que permite fabricar el polímero en una forma deseada. El polímero puede encontrarse en forma granular, de gránulo o de polvos, o alternativamente puede encontrarse en una solución diluida. Entre los solventes adecuados que pueden utilizarse para formar una solución diluida se incluyen cualquier solvente biocompatible comprendido dentro de los conocimientos del experto en la materia, que no interferirá con la reacción de los miembros reactivos del primer y segundo precursores. Entre los solventes adecuados que pueden utilizarse se incluyen, por ejemplo, solventes polares, tales como agua, etanol, trietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicinas (tales como diglicina, triglicina, tetraglicina y similares), polietilenglicoles, metoxi-polietilenglicoles, dimetilformamida, dimetilacetamida, γ -butirolactona, n-metilpirrolidona, cetonas tales como metiletilcetona, ciclohexanona, acetato de monometiléter de dietilenglicol, acetato de monobutiléter de dietilenglicol, monometiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, monobutiléter de dietilenglicol, monoisobutiléter de dietilenglicol, diisobutilcetona, alcohol diacetona, cetona etilamílica, lactato de etilo y similares. En otras formas de realización, pueden utilizarse solventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, isopropanol, butanol, acetona y similares. En formas de realización, pueden utilizarse combinaciones de cualquiera de los solventes anteriormente indicados para formar una solución diluida. La cantidad de solvente utilizada dependerá de varios factores, incluyendo el primer precursor particular, el segundo precursor o una combinación de los mismos que se utilicen y el uso final pretendido de la composición.

25 En formas de realización, el polímero fundido se extruye para formar una fibra. Pueden utilizarse aparatos de hilado conocidos para la producción de filamentos, según la presente exposición. La fig. 1 ilustra esquemáticamente una operación de fabricación de filamentos según la exposición. La unidad extrusora 110 es de tipo conocido o convencional y está dotada de controles para regular la temperatura del barril 111 en diversas zonas del mismo, por ejemplo temperaturas progresivamente más altas en tres zonas consecutivas, A, B y C, a lo largo de la longitud del barril. Los primer y segundo precursores que deben hilarse formando filamentos se introducen en el extrusor mediante una tolva 112. Antes o durante la introducción en la tolva 112, el primer precursor se combina con el segundo precursor y se mezcla en un procedimiento de un solo paso ("one pot"). La aplicación de calor durante las etapas de mezcla y/o extrusión ayuda en el tiempo de curado del primer y segundo precursores, debido a que se observan tasas de curado más rápidas a temperaturas más altas.

35 Una bomba motorizada de dosificación 113 administra a una tasa constante y a alta presión la mezcla de los primer y segundo precursores extruída en fundido al cabezal de hilado 114 y posteriormente a la hilera 115, que presenta uno o más orificios del diámetro deseado para proporcionar un monofilamento fundido 116 que seguidamente entra en el baño de enfriamiento 117, por ejemplo que contiene agua, en el que solidifica el monofilamento. El monofilamento largo 116 se desplaza tras salir de la hilera 115 hasta el punto en el que entra en el baño de enfriamiento 117, es decir, el espacio de aire puede variar. Si se desea, puede proporcionarse una chimenea (no representada) o campana para aislar el monofilamento 116 del contacto con corrientes de aire que podrían afectar de otro modo al enfriamiento del monofilamento de una manera impredecible. En general, la zona A del barril del extrusor puede mantenerse a una temperatura de entre aproximadamente 100°C y 220°C, la zona B entre aproximadamente 160°C y 230°C, y la zona C entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 240°C. Entre los parámetros térmicos adicionales se incluyen: bloque de bomba dosificadora 113 a una temperatura de entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C, cabezal de hilado 114 a una temperatura de entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C, hilera 115 entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C y baño de enfriamiento entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 80°C.

50 Se pasa el monofilamento 116 por el baño de enfriamiento 117 en torno a un rodillo accionado 118 y sobre un rodillo intermedio 119. Opcionalmente, un limpiador (no representado) puede eliminar el exceso de agua del monofilamento a medida que sale del baño de enfriamiento 117. A medida que sale del baño de enfriamiento, el monofilamento se enrolla en torno a un primer rodillo de godet 121 dotado de rodillo de presión 122 para evitar el deslizamiento, que de otra manera podría resultar de la operación posterior de estiramiento, y posteriormente se enrolla en torno a los godets 101, 102, 103 y 104 ó cualquier otra disposición de godets. El monofilamento 116 que pasa por el godet 104 se estira, por ejemplo con proporciones de estiramiento del orden de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 10:1, y preferentemente de entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 7:1, para orientarlo y de esta manera incrementar su resistencia ténsil.

60 Durante la operación de estiramiento, el monofilamento 116 puede estirarse por el baño de estiramiento de agua caliente (o cualquier otro medio líquido adecuado) 123 mediante los godets 124, 105, 106, 107 y 108 o cualquier otra disposición adecuada de godets que giran a una velocidad más elevada que el godet 104, dando lugar a la proporción de estiramiento deseada. La temperatura del baño de estiramiento de agua caliente 123 ventajosamente es de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 90°C, y preferentemente es de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 50°C. En una operación de estiramiento alternativa, generalmente preferente para tamaños de sutura menores, por ejemplo tamaños 3/0 a 8/0, el monofilamento 116 puede ser estirado por los godets 124, 105, 106, 107 y 108 o cualquier otra disposición de godets adecuada por una cámara de horno de convección de aire caliente 123 a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 140°C, y

preferentemente de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 130°C, proporcionando el grado deseado de estiramiento.

Tras la operación de estiramiento, el monofilamento 116 opcionalmente puede someterse a un recocido en línea y/o un estiramiento adicional sin contracción o relajación con operación de contracción, como resultado de la cual se encoge el monofilamento. En el procedimiento de la fig. 1, el recocido en línea con o sin relajación en caso de que se desee puede llevarse a cabo pasando el monofilamento por los godets 126, 129, 130, 131 y 132 o cualquier otra disposición adecuada de godets por una segunda cámara de horno de aire caliente 125 a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 130°C. Durante el procedimiento de relajación, a estas temperaturas, el monofilamento 116 generalmente se recupera hasta un grado de entre aproximadamente 80 y aproximadamente 97 por ciento, y preferentemente hasta aproximadamente 95 por ciento de su longitud previa al recocido, proporcionando la sutura acabada. Para la relajación, el tercer godet gira a una velocidad menor a la del segundo godet, aliviando de esta manera la tensión del filamento.

El recocido de la sutura también puede llevarse a cabo sin contracción de la sutura. Durante la realización de la operación de recocido, puede enrollarse la longitud deseada de sutura en torno a un bastidor y éste introducirse en una cámara calorífica mantenida a la temperatura deseada, por ejemplo entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 130°C. Tras un periodo de residencia adecuado en la cámara calorífica, por ejemplo de aproximadamente 180°C, la sutura no habrá experimentado esencialmente ninguna contracción. Algunas variables tales como las temperaturas de recocido, el tiempo y la presión también pueden afectar al tiempo de curado de las fibras. El bastidor puede hacerse girar dentro de la cámara calorífica con el fin de garantizar un calentamiento uniforme del monofilamento o la cámara puede ser de tipo de aire caliente circulante, en cuyo caso se consigue el calentamiento uniforme del monofilamento sin necesidad de hacer girar el bastidor. A continuación, el bastidor con su sutura recocida se extrae de la cámara calorífica y tras devolver a la temperatura ambiente, se retira la sutura del bastidor, convenientemente mediante corte del monofilamento bobinado en extremos opuestos del bastidor. Las suturas recocidas ya se encuentran listas para ser empaquetadas y esterilizadas.

En formas de realización, las fibras de superficie activada se forman a partir de polímeros funcionalizados que presentan quitina o núcleos de derivado de quitina que han sido funcionalizados con miembros de reactividad click. Dichos polímeros pueden formarse en fibras según la presente exposición mediante hilado a partir de una solución anisotrópica. Se dan a conocer procedimientos adecuados para el hilado en solución de fibras de quitina o de derivado de quitina en general en las patentes europeas nº EP0328050A2 y nº EP0077098A2, las exposiciones completas de las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia. Dichas fibras pueden presentar propiedades ténsiles que típicamente se encuentran comprendidas entre 4 y 8 g/d de tenacidad y entre 150 y 250 g/d de módulo inicial.

Pueden prepararse fibras de quitosano de alta resistencia mediante hilado de una solución anisotrópica de quitosano o de un derivado de quitina o quitosano a través de un gas inerte y hacia el interior de un baño de coagulación, eliminando la fibra hilada y tratándola con álcali para eliminar N-acetilos, O-acetilos u otros grupos colgantes en las posiciones de carbonos 2, 3 y 6 de la unidad glucosamina repetitiva. El tratamiento de las fibras se lleva a cabo mediante inmersión de las fibras en una solución de NaOH. Con las fibras de denier finas, por ejemplo de entre 4 y 5 dpf, una inmersión de 5 minutos a 70°C en una solución al 50% en peso de NaOH resulta satisfactoria. Una exposición de 2 a 3 horas a 80°C en una solución al 30% en peso resulta útil con fibra de acetato/formato de quitosano. Con el acetato de quitosano, las temperaturas comprendidas en el intervalo de entre 80°C y 116°C a una concentración de NaOH de 30% se ha encontrado que resultan útiles a las temperaturas más altas, requiriendo menos tiempo para completar la reacción. Generalmente se evitan los tratamientos severos ya que pueden causar una fusión excesiva entre filamentos y un producto de calidad inferior. La conversión de la fibra inicial en una fibra de quitosano se confirma en el caso de que la fibra de quitosano sea fácilmente soluble en ácido acético diluido (al 3-20% en peso).

Al utilizar el aparato de la fig. 2, se introduce una solución anisotrópica de quitina o de un derivado de quitina en la celda de hilado (G). Un pistón (D) activado por una prensa hidráulica (F) y asociada a un indicador de recorrido (E) del pistón se sitúa sobre la superficie de la solución, se expulsa el exceso de aire del tope de la celda y ésta se sella. La celda de hilado se dota en el fondo con los tamices siguientes (A) para la filtración de la solución: cuatro a seis tamices de malla 325. A continuación, la solución filtrada se pasó al interior de un bloque de hilera (B) que contenía dos o tres tamices de malla 325. Las soluciones se extruyeron por un espacio de aire a una tasa controlada hasta el interior de un baño estático (C) utilizando una bomba dosificadora para proporcionar presión al pistón (D). La fibra se pasó en torno a una púa (H), se tiró de ella a través del baño, se pasó bajo una segunda púa (I) y se enrolló en una bobina. El espacio de aire entre la cara de la hilera y el baño de coagulación típicamente era de entre 0,6 y 2,0 cm. La temperatura del baño de coagulación generalmente se mantuvo inferior a 100°C.

Durante la utilización del aparato de la fig. 3, se sustituyó la placa de filtro (J) por la placa de mezcla (R). Se introdujo la masa de polímero en el ánima (T) del cilindro y después se ajustó el pistón (D) y la placa de tapa (L) a la celda de hilado (G). Se bombeó un líquido impulsor (por ejemplo agua) en la parte superior del ánima (T) por la línea de alimentación (F). El pistón (D) fue desplazado por el líquido impulsor, empujando de esta manera la masa de

polímero por los pasos (W), (S) en la placa de mezcla (R) y después por el paso (K) en la placa de distribución (M) hacia el interior de la segunda ánima (U) del cilindro. A continuación, se invirtió este procedimiento mediante bombeo de líquido por la línea de alimentación (X). Los procedimientos directo e inverso anteriormente indicados se repitieron varias veces para llevar a cabo una mezcla de la masa de polímero. El componente (E) actúa detectando la posición del cilindro (D).

Tras completar la mezcla (aproximadamente 30 ciclos), se sustituyó la placa de mezcla (R) por la placa de filtración (J) y se extruyó la masa de polímero desde el ánima (T) por el paso (W), a través del bloque de filtración (A), que contiene 2 tamices de malla de trama sarga holandesa 165x800, por el paso (Y) en la placa de filtración (J) y el paso (Z) en la placa de montaje (O) de la hilera y hacia el exterior de la celda de hilado (G) por la hilera (B). La masa extruída se hila hacia el interior de un baño y se enrolla tal como se ha descrito para la fig. 2. La presión de la masa de polímero durante el hilado es medida por el transductor de presión (P).

En otras formas de realización, las fibras de superficie activada se forman a partir de polímeros funcionalizados que presentan núcleos de colágeno o de derivado de colágeno. Dichos polímeros pueden formarse como fibras según la presente exposición mediante hilado de gel. Los procedimientos adecuados para el hilado de gel de fibras de colágeno en general se dan a conocer en las patentes US nº 5.562.946 y nº 5.911.942, cuyas exposiciones completas se incorporan como referencia en la presente memoria.

En un aparato ilustrativo del hilado de gel de las fibras mostradas en la fig. 4, la cámara de reservorio de colágeno 10 contiene una solución líquida de colágeno. En una forma de realización, una cámara adecuada es una jeringa de acero inoxidable. El tubo de reservorio 12 se conecta a la cámara de reservorio de colágeno 10 para dirigir solución de colágeno desde la cámara de reservorio de colágeno 10 por la bomba de infusión 14 hasta la hilera 16. La bomba de infusión 14 es capaz de elevar la presión del material de colágeno, de manera que puede extruírse por la boquilla de hilado 17 de la hilera 16. En formas de realización, se utiliza una bomba dosificadora de desplazamiento positivo. La hilera 16 puede ser de un ánima o de múltiples ánimas para producir fibras monofilamento o multifilamento, respectivamente. Las ánimas de la hilera pueden ser de diversos diámetros o presentar perfiles cónicos para formar fibras de diferentes tamaños y resistencias ténsiles. Pueden producirse fibras de varios componentes con otras hileras especializadas, tal como son conocidas de la técnica. En una forma de realización, la boquilla de hilado 17 presenta diámetros comprendidos en el intervalo de entre aproximadamente 100 y 1.000 micrómetros.

El baño de coagulación 18 presenta una solución de coagulación 20 que puede causar que el colágeno líquido forme un gel de colágeno, tal como un ácido alginico alcalino al 0,75% en un tampón de ácido bórico o soluciones de azúcar o solución de polietilenglicol, que también presenta propiedades hidrofílicas. La abertura de la hilera se sumerge en un flujo de solución de coagulación 20. El baño de coagulación 18 se dimensiona adecuadamente para permitir la extrusión de fibra por la hilera 16 a través de la solución de coagulación 20, presentando simultáneamente un tiempo de residencia suficiente para que se forme fibra de gel de colágeno 22. El baño de coagulación 18 puede calentarse y dotarse de instrumentos para el seguimiento de las variables de procedimiento relevantes, tales como la temperatura, el pH y la velocidad. El baño de coagulación 18 permite formar fibra de gel de colágeno 22 en una canaleta horizontal o en un tubo, o verticalmente en un tubo. El baño de coagulación 18 se configura para permitir la circulación de solución de coagulación 20 por el bucle de recirculación 26 gracias a la bomba de circulación 28. El flujo del baño de coagulación puede seguir la misma dirección 30 de desplazamiento de la fibra. Al final del baño de coagulación 18, el rodillo 32 sirve para dirigir la fibra hacia el exterior del baño de coagulación. El rodillo 32 se encuentra motorizado y puede activarse para bobinar fibra de gel de colágeno 22 y posteriormente tirar de la fibra de gel de colágeno 22 a la velocidad deseada.

El baño de deshidratación 34 es contiguo al rodillo 32 y baño de coagulación 18 y está configurado para permitir el estirado de la fibra 22 al interior del baño de deshidratación 34 desde el rodillo 32. El baño de deshidratación 34 contiene solución de deshidratación 36, tal como etanol al 90%, que permite la deshidratación y recocido adicionales de la fibra e induce la polimerización del colágeno para mejorar la resistencia de la fibra. Un ejemplo de otra composición de solución de deshidratación adecuada es la acetona. El baño de deshidratación 34 se configura para permitir una circulación variable de solución de deshidratación 36 por el bucle de recirculación 38 gracias a la bomba de circulación 40, que puede ajustarse direccionalmente, tal como la dirección 41 ó en dirección opuesta. Los rodillos de retorno 42, que pueden encontrarse próximos a cada extremo del baño de deshidratación 34, permiten alargar el camino de la fibra retornando de manera que se realicen múltiples pases por el baño de deshidratación 34, permitiendo la deshidratación adicional y la inducción de la polimerización del colágeno.

La fibra parcialmente deshidratada 44 se enrolla en torno al rodillo 46 hacia el segundo rodillo 50 y después a medios de rodillo relajador 62, en donde la fibra puede someterse a deformación controlada mediante estiramiento entre dos grupos de rodillos 64 que giran a velocidades ligeramente diferentes. La velocidad de rotación de los rodillos 64 puede controlarse con precisión con microprocesadores digitales dispuestos en un bucle de retroalimentación cerrado. Las fibras se enrollan en cada rodillo 64 varias veces para evitar el deslizamiento de la fibra respecto a las superficies de los rodillos. Las superficies del rodillo 64 pueden estar realizadas en un polímero o en un metal endurecido resistente a la corrosión. Las rotaciones del rodillo 64 pueden ajustarse individualmente de manera que resulte posible estirar la fibra más allá del punto límite de elasticidad con el fin de producir una fibra más

larga de menor diámetro. Los medios de rodillo de estiramiento 62 pueden operar bajo condiciones semisecas o secas y también bajo una atmósfera de elevado contenido de humedad.

El armario de secado 68 presenta una abertura 73 para recibir la fibra estirada 70 procedente de los rodillos de estiramiento 62. El armario de secado 68 presenta un paso 71 a través del armario de secado 68 para recibir aire caliente filtrado en seco o un gas inerte seco, tal como gas nitrógeno seco, procedente de la fuente de gas 72 a una temperatura y humedad adecuadas para secar la fibra estirada 70. El aire puede pasar por la abertura de paso de aire 77 hacia el interior del paso 71 y salir por la abertura de paso de aire 79. En formas de realización, la temperatura del aire es de entre aproximadamente 35°C y 39°C. La humedad se encuentra comprendida entre 10 y 20 por ciento de humedad relativa. El armario de secado 68 presenta una serie de rodillos 74 que permiten que la fibra estirada 70 permanezca dentro del armario de secado 68 durante el estiramiento, incrementando de esta manera el tiempo de residencia de la fibra 70 en el armario de secado 68. Los rodillos 74 del armario de secado son ajustables en cuanto a la distancia entre ellos y para compensar la velocidad de la línea de fibra. Los rodillos 74 del armario de secado pueden accionarse a una velocidad superficial del rodillo que puede sincronizarse con la de los medios de rodillo de estiramiento 62. El armario de secado 68 presenta una puerta para proporcionar acceso a los rodillos para roscar la hebra de avance.

El rodillo de bobinado 76 actúa para recoger la fibra seca 78 desde la salida 75 del armario de secado 68. El rodillo de bobinado 76 presenta un carrete 80 para recoger la fibra seca en una bobina extraíble. El rodillo de bobinado 76 presenta un embrague deslizante 82 para proporcionar una tensión y velocidad constantes de la línea de fibra a medida que la fibra bobinada gira radialmente en torno al carrete 80. El carrete de fibra 80 puede bobinar la fibra a nivel o bobinar aleatoriamente con el rodillo de bobinado 76.

En cada caso (extrusión de fundido, hilado de solución o hilado de gel), la fibra resultante presenta grupos funcionales de reactividad click en la superficie de la misma.

Los presentes dispositivos médicos pueden resultar de utilidad adicional para la administración de un agente bioactivo. De esta manera, en algunas formas de realización, puede combinarse por lo menos un agente bioactivo con el polímero previamente a la formación del dispositivo médico y/o aplicarse separadamente al dispositivo formado. Los agentes pueden mezclarse libremente con el polímero funcionalizado o pueden conectarse a los polímeros mediante cualquier diversidad de enlaces químicos. En estas formas de realización, los presentes dispositivos también sirven como vehículo para la administración del agente bioactivo. La expresión "agente bioactivo", tal como se utiliza en la presente memoria, se utiliza en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que presente utilidad clínica. En consecuencia, los agentes bioactivos pueden presentar o no actividad farmacológica de por sí, por ejemplo un pigmento o fragancia. Alternativamente, un agente bioactivo podría ser cualquier agente que proporcione un efecto terapéutico o profiláctico. Un compuesto que afecte o participe en el crecimiento del tejido, el crecimiento celular, la diferenciación celular, un compuesto antiadherente, un compuesto que puede inducir una acción biológica, tal como una respuesta inmunológica, o podría desempeñar alguna otra función en uno o más procesos biológicos. Se contempla que el agente bioactivo pueda aplicarse en los presentes dispositivos en cualquier forma de materia adecuada, por ejemplo películas, polvos, líquidos, geles y similares.

Entre los ejemplos de clases de agentes bioactivos que pueden utilizarse según la presente exposición se incluyen antiadherentes, antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilépticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes diagnósticos, simpatomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueantes neuronales adrenérgicos, antineoplásicos, agentes inmunogénicos, inmunosupresores, fármacos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, lípidos, lipopolisacáridos, polisacáridos, fármacos activadores de plaquetas, factores de coagulación y enzimas. También se pretende que puedan utilizarse combinaciones de agentes bioactivos.

Pueden utilizarse agentes antiadherentes para evitar la formación de adhesiones entre el dispositivo médico implantable y los tejidos circundantes al tejido diana. Además, pueden utilizarse agentes antiadherentes para prevenir la formación de adhesiones entre el dispositivo médico implantable recubierto y el material de empaquetamiento. Entre algunos ejemplos de estos agentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros hidrofílicos tales como poli(vinilpirrolidona), carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, óxido de polietileno alcoholes polivinílicos y combinaciones de los mismos.

Entre los agentes antimicrobianos adecuados que pueden incluirse como agente bioactivo en el recubrimiento bioactivo de la presente exposición se incluyen el triclosano, también conocido como éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico, la clorhexidina y las sales de la misma, incluyendo el acetato de clorhexidina, el gluconato de clorhexidina, el hidrocloreto de clorhexidina y el sulfato de clorhexidina; la plata y las sales de la misma, incluyendo el acetato de plata, el benzoato de plata, el carbonato de plata, el citrato de plata, el yodato de plata, el yoduro de plata, el lactato de plata, el laurato de plata, el nitrato de plata, el óxido de plata, el palmitato de plata, proteína de plata y sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminoglucósidos, tales como tobramicina y gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, quinolonas tales como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina, penicilinas tales como oxacilina y piperacilo, nonoxinol-9,

ácido fusídico, cefalosporinas y combinaciones de los mismos. Además, pueden incluirse proteínas y péptidos antimicrobianos, tales como lactoferrina bovina y lactoferrina B, a modo de agente bioactivo en el recubrimiento bioactivo de la presente exposición.

5 Entre otros agentes bioactivos que pueden incluirse como un agente bioactivo en la composición de recubrimiento aplicada según la presente exposición se incluyen: anestésicos locales, agentes antifertilidad no esteroideos, agentes parasimpatomiméticos, agentes psicoterapéuticos, tranquilizantes, descongestionantes, hipnóticos sedantes, esteroides, sulfonamidas, agentes simpatomiméticos, vacunas, vitaminas, agentes antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antiparinsonianos tales como L-dopa, agentes antiespasmódicos, agentes
10 anticolinérgicos (por ejemplo oxibutinina), antitusivos, broncodilatadores, agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina, alcaloides, analgésicos, narcóticos tales como codeína, dihidrocodeína, meperidina, morfina y similares; no narcóticos tales como salicatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares, antagonistas de receptores de opioides tales como naltrexona y naloxona, agentes anticáncer, anticonvulsivos, antieméticos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares, prostaglandinas y fármacos citotóxicos, quimioterapéuticos, estrógenos, antibacterianos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antihistamínicos y agentes inmunológicos.

20 Entre otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados que pueden incluirse en la composición de recubrimiento se incluyen virus y células, péptidos, polipéptidos y proteínas, análogos, muteínas y fragmentos activos de los mismos tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (por ejemplo linfoquinas, monoquinas y quimoquinas), factores de coagulación sanguínea, factores hematopoyéticos, interleuquinas (IL-2, IL-3, IL-4 e IL-6), interferones (IFN-β, IFN-α e IFN-γ), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (por ejemplo GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, agentes antitumorales y supresores tumorales, proteínas sanguíneas, fibrina, trombina, fibrinógeno, trombina sintética, fibrina sintética, fibrinógeno sintético, gonadotropinas (por ejemplo FSH, LH, CG, etc.), hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo la hormona del crecimiento), vacunas (por ejemplo antígenos tumorales, bacterianos y víricos), somatostatina, antígenos, factores de coagulación sanguínea, factores de crecimiento (por ejemplo factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento similar a la insulina), proteínas morfogénicas óseas, TGF-β, inhibidores proteicos, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas, ácidos nucleicos tales como moléculas antisentido, ADN, ARN, ARNi, oligonucleótidos, polinucleótidos y ribozimas.

Los dispositivos formados según la presente exposición pueden recubrirse por lo menos parcialmente con un recubrimiento biorreabsorbible mediante un tratamiento de superficie para potenciar sus propiedades. Por ejemplo, el recubrimiento puede ser de colágeno, quitosano, polisacáridos o de mezclas de los mismos. Los polisacáridos pueden ser ácido hialurónico, ácido algínico, ácido poliglucurónico, quitosano, almidón, derivados de celulosa solubles y mezclas de los mismos.

Pueden utilizarse los dispositivos médicos que presentan una superficie activada según la presente exposición para una diversidad de propósitos. Por ejemplo, en algunas formas de realización pueden utilizarse para la administración de fármacos. En dichas formas de realización, el fármaco que debe administrarse se funcionaliza con uno o más elementos reactivos que son complementarios a los elementos reactivos en la superficie del dispositivo. El término "complementario" se refiere a que los elementos reactivos sobre el fármaco que debe administrarse son capaces de interactuar con los elementos reactivos en la superficie del dispositivo para unir covalentemente el fármaco que debe administrarse a la superficie del dispositivo.

En otras formas de realización, el dispositivo médico que presenta una superficie activada según la presente exposición puede unirse a un tejido biológico mediante la funcionalización del tejido con uno o más elementos reactivos que son complementarios a los elementos reactivos en la superficie del dispositivo. Puede proporcionarse un elemento reactivo a tejido biológico que sea complementario a los elementos reactivos en la superficie del dispositivo mediante la conjugación de dichos grupos con diversos componentes del tejido, tales como proteínas, lípidos, oligosacáridos, oligonucleótidos, glicanos, incluyendo glucosaminoglicanos. En algunas formas de realización, los grupos complementarios se unen directamente a componentes del tejido. En otras formas de realización, los grupos complementarios se unen a componentes del tejido mediante un conector. En cualquier caso, la situación de los grupos complementarios sobre el tejido puede llevarse a cabo suspendiendo el elemento reactivo en una solución o suspensión y aplicando la solución o suspensión al tejido de manera que el elemento reactivo se una a una diana. La solución o suspensión puede verse, pulverizarse o pintarse en el tejido, de manera que los elementos reactivos se incorporen en el mismo.

El experto en la materia a partir de la presente exposición podrá concebir fácilmente otros usos para los dispositivos médicos activados descritos en la presente memoria.

Aunque se han descrito varias formas de realización de la invención, no se pretende que ésta se encuentre limitada a las mismas, ya que se pretende que la exposición sea tan amplia en su alcance como permita la técnica y que la memoria se interprete de manera similar. Por lo tanto, la descripción anteriormente proporcionada no debe interpretarse como limitativa, sino meramente como ejemplificaciones de formas de realización. El experto en la

materia podrá concebir otras modificaciones comprendidas dentro del alcance y espíritu de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para formar un dispositivo médico que comprende:
 - 5 formar una forma deseada a partir de un polímero que presenta un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click, produciéndose así un dispositivo médico con una superficie activada, en el que el dispositivo médico es una fibra y en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click se selecciona de entre el grupo que consiste en tioles, azidas, alquinos y alquenos.
 - 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende materiales sintéticos seleccionados de entre ácidos alfa-hidroxi (por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico y similares), lactida, glicólido, ε-caprolactona, δ-valerolactona, carbonatos (por ejemplo carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno y similares), dioxanonas (por ejemplo 1,4-dioxanona), 1,dioxepanonas (por ejemplo 1,4-dioxepán-2-ona y 1,5-dioxepán-2-ona), etilenglicol, óxido de etileno, esteramidas, hidroxialcanoatos (por ejemplo γ-hidroxivalerato, β-hidroxipropionato, 3-hidroxibuterato y similares), poli(ortoésteres), carbonatos de tirosina, carbonatos de poliimida, carbonatos de poliimino tales como poli(iminocarbonato de bisfenol A) y poli(iminocarbonato de hidroquinona), poliuretanos, polianhídridos, fármacos poliméricos (por ejemplo polidiflunisol, poliaspirina y terapias proteicas) y copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende polímeros biodegradables seleccionados de entre colágeno, celulosa, poli(aminoácidos), polisacáridos, ácido hialurónico, gut, copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 25 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende polímeros no degradables seleccionados de entre polímeros fluorados (por ejemplo fluoroetilenos, propilenos, fluoroPEG), poliolefinas tales como polietileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET), nilones, poliamidas, poliuretanos, siliconas, polietileno de peso molecular ultraelevado (UHMWPE), polibutésteres, poliariletercetona, copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 30 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero es extruido por fusión para formar una fibra.
 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el polímero quitosano, el polímero es formado en una fibra mediante hilado de una solución anisotrópica de quitosano.
 - 35 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que siendo el polímero colágeno, el polímero es formado en una fibra mediante hilado de gel.
 - 40 8. Dispositivo médico que comprende un polímero que presenta un núcleo y un grupo funcional conocido por presentar una reactividad click, en el que el dispositivo médico es una fibra y en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click se selecciona de entre el grupo que consiste en tioles, azidas, alquinos y alquenos.
 - 45 9. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el núcleo comprende materiales sintéticos seleccionados de entre ácidos alfa-hidroxi (por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico y similares), lactida, glicólido, ε-caprolactona, δ-valerolactona, carbonatos (por ejemplo carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno y similares), dioxanonas (por ejemplo 1,4-dioxanona), 1,dioxepanonas (por ejemplo 1,4-dioxepán-2-ona y 1,5-dioxepán-2-ona), etilenglicol, óxido de etileno, esteramidas, hidroxialcanoatos (por ejemplo γ-hidroxivalerato, β-hidroxipropionato, 3-hidroxibuterato y similares), poli(ortoésteres), carbonatos de tirosina, carbonatos de poliimida, carbonatos de poliimino tales como poli(iminocarbonato de bisfenol A) y poli(iminocarbonato de hidroquinona), poliuretanos, polianhídridos, fármacos poliméricos (por ejemplo polidiflunisol, poliaspirina y terapias proteicas), y copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 50 10. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el núcleo comprende polímeros biodegradables seleccionados de entre colágeno, celulosa, poli(aminoácidos), polisacáridos, ácido hialurónico, gut, copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 55 11. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el núcleo comprende polímeros no degradables seleccionados de entre polímeros fluorados (por ejemplo fluoroetilenos, propilenos y fluoroPEG), poliolefinas tales como polietileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (PET), nilones, poliamidas, poliuretanos, siliconas, polietileno de peso molecular ultraelevado (UHMWPE), polibutésteres, poliariletercetona, copolímeros y combinaciones de los mismos.
 - 60 12. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click es un tiol.
 - 65

13. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click es una azida.

5 14. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click es un alquino.

15. Dispositivo médico según la reivindicación 8, en el que el grupo funcional conocido por presentar una reactividad click es un alqueno.

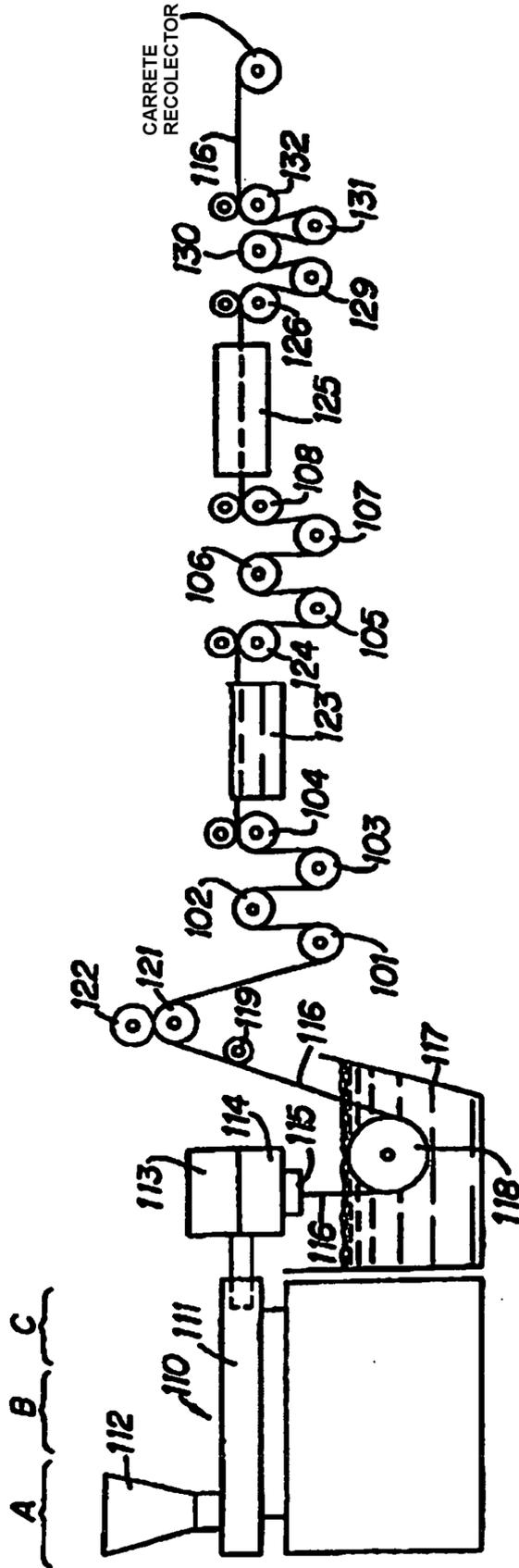


FIGURA 1

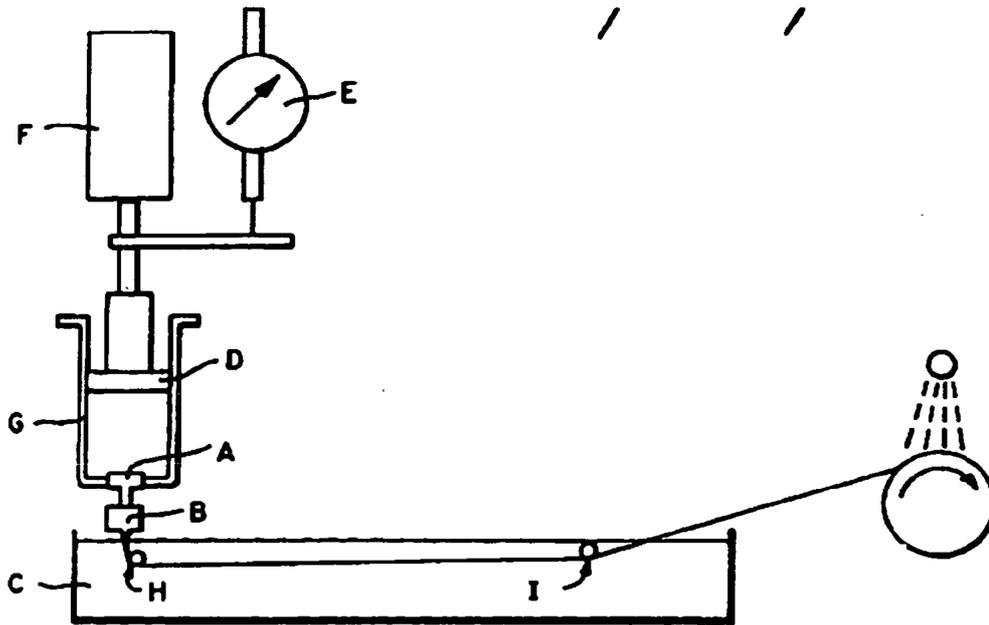


Fig. 2

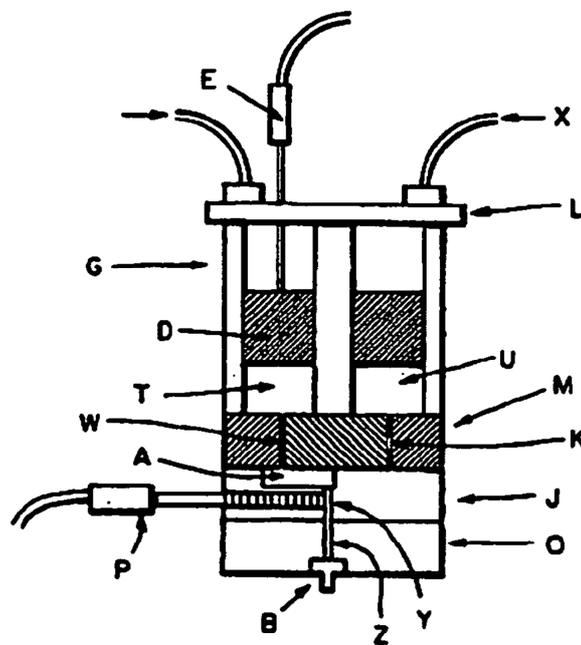


Fig. 3

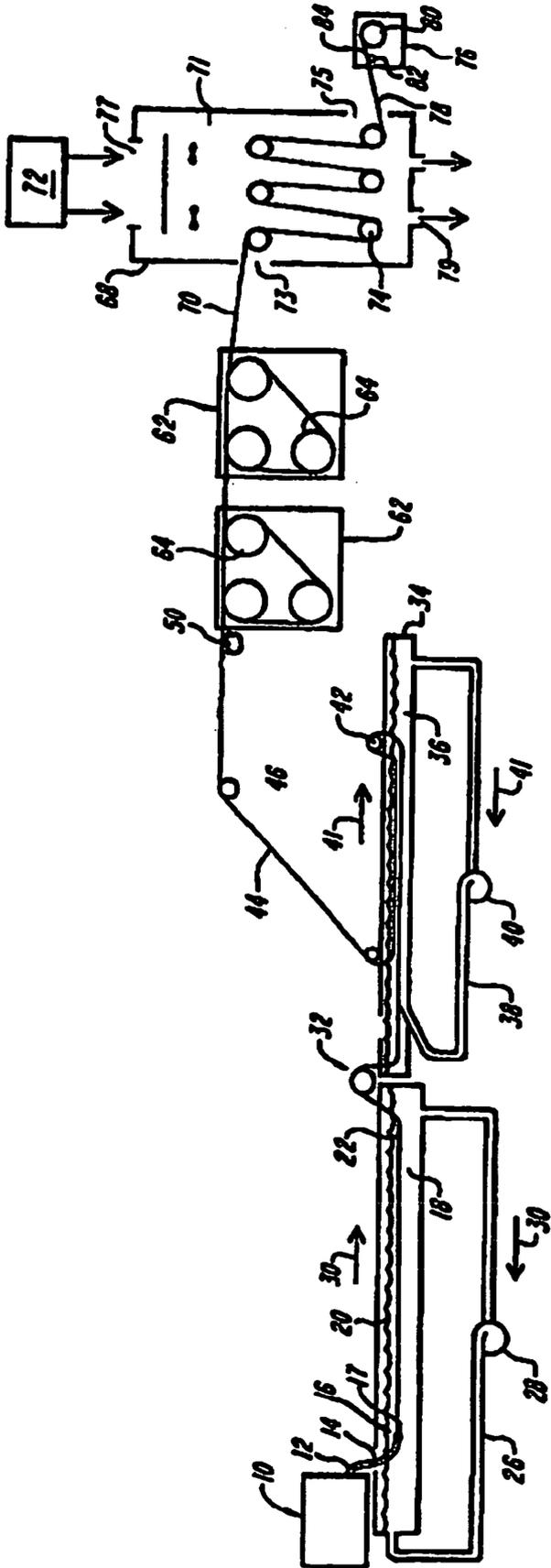


FIG. 4