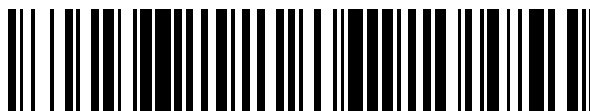


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 388**

51 Int. Cl.:

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 33/06 (2006.01)

C08F 265/04 (2006.01)

C08F 283/00 (2006.01)

C08F 291/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09796517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2352797**

54 Título: **Composiciones antiincrustantes, antimicrobianas y antitrombogénicas de injerto desde la superficie**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120292 P

05.12.2008 US 120312 P

05.12.2008 US 120285 P

05.08.2009 US 231346 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2013

73 Titular/es:

**SEMPRUS BIOSCIENCES CORPORATION
(100.0%)**

**One Kendall Square, Building 1400, 1st Floor
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**LI, JUN;
SQUIER, TREVOR;
ZHANG, ZHENG;
O'SHAUGHNESSEY, WILLIAM SHANNAN;
HENCKE, MICHAEL;
BOUCHARD, MICHAEL;
LOOSE, CHRISTOPHER R. y
HUVAL, CHAD**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 432 388 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

Composiciones antiincrustantes, antimicrobianas y antitrombogénicas de injerto desde la superficie

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- [0001]** Se han investigado muchos materiales diferentes que se resisten a la adsorción de proteínas no específicas. Entre las especies químicas usadas para este fin se incluyen, pero no se limitan a: poliéteres (por ejemplo, polietilenglicol), polisacáridos como dextrano, polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona o hidroxietilmetacrilato, heparina, iones bipolares intramoleculares o materiales de carga mixta, y grupos aceptores de enlaces de hidrógeno como los descritos en la patente de EE.UU. nº 7.276.286. La capacidad de estos materiales para impedir la adsorción de proteínas varía enormemente entre las distintas especies químicas. De estos materiales, sólo algunos se resisten a la incrustación en el grado requerido para aplicación *in vivo* a corto plazo. Sin embargo, los pocos materiales apropiados para aplicación a corto plazo, cuando se usan durante periodos de tiempo prolongados en medios complejos o *in vivo*, muestran una incrustación o degradación del material importantes, lo que los hace inadecuados para aplicaciones a largo plazo. Además, las superficies recubiertas con materiales que se resisten a la degradación *in vivo* a menudo son propensos a una disminución apreciable en la resistencia a la incrustación con el tiempo.
- 20 **[0002]** El documento WO-2007/024.393 describe el injerto de sulfobetaina y carboxibetaina a partir de monocapas autoensambladas en sustratos de oro o a partir de grupos sililo en sustratos de vidrio usando polimerización de radicales libres por transferencia atómica (ATRP). El oro y el vidrio no son sustratos apropiados para muchos dispositivos médicos usados *in vivo*. Las monocapas autoensambladas, como, por ejemplo, monocapas con base de tiol, pueden ser inestables dado que el grupo tiol no está unido de forma estable al sustrato.
- 25 **[0003]** La patente de EE.UU. nº 6.358.557 para Wang y col. describe la polimerización por injerto de superficies de sustrato, pero no con alta densidad de un material polimérico altamente antiincrustante. Se usa un iniciador térmico para iniciar la polimerización, normalmente a temperaturas de más de 85 °C. Dichas temperaturas en general no son adecuadas para muchos dispositivos médicos, como catéteres de poliuretano de paredes finas. Además, el procedimiento de "adición de sal" descrito no es adecuado en general para injerto de polímeros como, por ejemplo, polímeros iónicos bipolares.
- 30 **[0004]** Jian y col., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 28, 1-9 (2003) describen la modificación superficial de poli(éter uretano) segmentado por injerto de monómero iónico bipolar de sulfamonio, pero no con una alta densidad de material antiincrustante. Los materiales resultantes no son suficientemente antiincrustantes para ser útiles en aplicaciones para dispositivos médicos.
- 35 **[0005]** El documento WO-2008/083.390 describe superficies y materiales antiincrustantes de función dual, procedimientos para la preparación de las superficies y materiales y dispositivos que incluyen las superficies y materiales. Las superficies de función dual son superficies antiincrustantes que se resisten a la adsorción de proteínas no específicas y a la adhesión celular. Las superficies y materiales de función dual incluyen biomoléculas acopladas de forma covalente, como ligandos de unión diana que importan una actividad biológica específica a los mismos.
- 40 **[0006]** Por tanto, un objeto de la invención es proporcionar recubrimientos poliméricos antiincrustantes para diversos sustratos, como polímeros y óxidos metálicos, que conserven su actividad en presencia de proteínas de la sangre y/o *in vivo* debido a estructuras moleculares mejoradas, y que permitan la acción cooperativa de agentes inmovilizados y especies químicas resistentes a proteínas que muestren resistencia a la adsorción de proteínas no específicas.
- 45 **[0007]** Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones antiincrustantes que contengan una alta densidad de material polimérico antiincrustante y/o en las que la distancia de cadena entre polímeros de los materiales poliméricos antiincrustantes reduzca la penetración de moléculas incrustantes en el recubrimiento antiincrustante.
- 50 **[0008]** Una forma de realización adicional de la invención consiste en proporcionar procedimientos de injerto desde la superficie ("graft-from") de recubrimiento de superficies formadas por biomateriales en los que el injerto se inicia desde el interior de los biomateriales para proporcionar materiales con una alta densidad y estabilidad de polímero antiincrustante.
- 55

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] En la presente memoria descriptiva se describen sustratos, recubiertos opcionalmente con una capa de base, que han sido injertados a partir de uno o más materiales antiincrustantes. Los recubrimientos antiincrustantes con diversas especies químicas de anclaje o especies químicas de cadenas principales de polímeros proporcionan un enfoque alternativo al desarrollo de recubrimientos antiincrustantes altamente eficientes, biocompatibles y biorreactivos. En una forma de realización, los recubrimientos no son lixiviantes. Los recubrimientos de superficies y los materiales convencionales resistentes a la incrustación o antiincrustantes son propensos a la incrustación durante la exposición prolongada a medios complejos y/o entornos *in vivo*.

[0010] Usando las especies químicas descritas en la presente memoria descriptiva, los materiales poliméricos antiincrustantes pueden injertarse a partir de una diversidad de materiales de sustrato, en particular sustratos metálicos y poliméricos y/o capas de base poliméricas. Los recubrimientos poliméricos resultantes son generalmente más gruesos que los recubrimientos basados en monocapas autoensambladas y así cubren mejor los defectos e irregularidades de los biomateriales comerciales, incluyendo polímeros y metales, de manera que los recubrimientos antiincrustantes son eficaces en medios complejos y/o *in vivo*.

[0011] Las técnicas de injerto desde la superficie ("graft-from") pueden producir densidades superficiales más altas del material antiincrustante que las formulaciones de injerto hacia la superficie ("graft-to"). Pueden introducirse altas concentraciones de iniciador de polimerización en el sustrato o la capa de base, por ejemplo, hinchando el sustrato o capa de base en presencia del iniciador. Las altas concentraciones de iniciador en y/o sobre el sustrato y/o la capa de base pueden proporcionar una alta densidad de cadenas de polímero en la superficie. En una forma de realización, la densidad de las cadenas de polímero en la superficie es de aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $5 \text{mg}/\text{cm}^2$, de aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. En una forma de realización alternativa, la distancia entre cadenas entre polímeros reduce la penetración de materiales incrustantes en el material de recubrimiento.

[0012] Los procedimientos de injerto desde la superficie pueden usarse para producir polímeros anclados de forma covalente que presentan la mayor uniformidad de grupos antiincrustantes y deben mostrar el más alto grado de actividad antiincrustante. Los recubrimientos pueden injertarse a partir de sustratos con diversas formas, incluyendo estructuras porosas y tubulares.

[0013] Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva ofrecen una resistencia mayor preferentemente que el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 99 % o el 99,9 % de la adsorción de proteína desde la solución, por ejemplo, solución salina con tampón de fosfato (PBS) que contiene proteínas, medios, suero o *in vivo* en relación con un control no recubierto durante 1 día, 7 días, 14, 21, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 365 ó 1.000 días.

[0014] Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva son estables durante periodos de tiempo prolongados, conservando al menos el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de sus propiedades antiincrustantes, antitrombóticas y/o antimicrobianas en PBS que contiene proteínas, medios, suero, o *in vivo* durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, al menos 1, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 365 ó 1.000 días.

[0015] El material antiincrustante puede injertarse a partir del sustrato, u opcionalmente a partir de una capa de base en el sustrato, sin afectar significativamente a las propiedades mecánicas y/o físicas del material de sustrato. En una forma de realización, la resistencia a la tracción, el módulo, las dimensiones del dispositivo, o las combinaciones de los mismos del sustrato recubierto están dentro del 20 %, preferentemente dentro del 10 %, más preferentemente dentro del 5 %, con la máxima preferencia dentro del 1 % de la resistencia a la tracción, el módulo, las dimensiones del dispositivo, o las combinaciones de los mismos del sustrato no recubierto.

[0016] La invención se refiere a una composición que comprende un sustrato, que comprende opcionalmente una capa de base inmovilizada en el sustrato, habiéndose enlazado de forma covalente al sustrato o la capa de base un material polimérico antiincrustante, en la que el material polimérico se injerta desde el interior del sustrato o la capa de base cuando esta está presente, comprendiendo dicha composición un iniciador de polimerización embebido en el sustrato, o la capa de base cuando esta está presente. Y un procedimiento para preparar dicha composición que comprende el injerto desde el interior, y/o desde la superficie, del sustrato, la capa de base o ambos de un material polimérico antiincrustante en la que uno o más iniciadores están embebidos en el sustrato, la

capa de base, o las combinaciones de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 [0017]

La fig. 1 es un gráfico que muestra la masa de trombo superficial total (mg) para varillas de Tecoflex recubiertas con carboxibetaina por UV y varillas de Tecoflex no recubiertas.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

15 [0018] "Ion bipolar" o "material iónico bipolar" se refiere a una macromolécula, material o fracción que posee grupos catiónicos y aniónicos. En la mayoría de los casos, estos grupos cargados están compensados, con lo que se obtiene un material con carga neta nula. Los polímeros iónicos bipolares pueden incluir tanto polianfolitos (por ejemplo, polímeros con los grupos cargados en unidades de monómero diferentes) como polibetaina (polímeros con los grupos aniónicos y catiónicos en la misma unidad de monómero).

20 [0019] "Polímero", según se usa en la presente memoria descriptiva, incluye homopolímeros y copolímeros. Los ejemplos de copolímeros incluyen, pero no se limitan a, copolímeros aleatorios y copolímeros de bloque.

25 [0020] "Antimicrobiano" según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a moléculas y/o composiciones que destruyen (es decir, bactericidas), inhiben el crecimiento (es decir, bacteriostáticas) y/o evitan la incrustación, por parte de microorganismos que incluyen bacterias, levaduras, hongos, micoplasmas, virus o células infectadas por virus, células cancerosas y/o protozoos.

30 [0021] La actividad antimicrobiana con respecto a las bacterias puede cuantificarse usando una preincubación de ensayo de colonización con suero fetal bovino al 50 % durante 18-20 horas a 120 RPM a 37 °C, que se prefiere. Después de la preincubación, las muestras se colocan en *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, ATCC 25923) que ha sido diluido a partir de un cultivo durante toda la noche hasta una concentración planctónica de 1-3 x 10⁵ UFC/ml en caldo de triptona de soja (TSB) al 1 %. Las muestras se incuban con bacterias durante 24-26 h con agitación (120 rpm) a 37 °C. La concentración de TSB puede variar según el organismo que se use. Después de incubación, las muestras se colocan en 3 ml de PBS durante 5 min a 240 RPM a 37 °C para eliminar las bacterias no fijadas fuertemente. A continuación, las bacterias acumuladas en los materiales se eliminan por sonicación en una nueva solución de PBS y se cuantifica el número total de células bacterianas a través de siembra en placa con dilución. Preferentemente tiene lugar al menos una reducción logarítmica de 1, 2, 3 ó 4 en el recuento bacteriano con respecto a la colonización en un control. En la técnica se conocen ensayos de adherencia similares para valorar la adhesión de plaquetas, células u otro material a la superficie. De una superficie que tiene un recuento bacteriano menor sobre la misma que los polímeros de referencia puede decirse que reduce la colonización microbiana.

45 [0022] "Antitrombogénico", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la capacidad de una composición para ofrecer resistencia a la formación de trombos. La actividad antitrombogénica puede evaluarse usando un modelo de trombosis de bucle de flujo *ex vivo*. Brevemente, se recogen hasta 10 litros de sangre nueva de un único animal. Esta sangre se hepariniza para evitar la coagulación, se filtra para eliminar partículas contaminantes y se le añaden plaquetas autólogas radiomarcadas. En un plazo de ocho horas después de la recogida de la sangre, se colocan sustratos recubiertos y no recubiertos en un circuito de bucle de flujo, que bombea sangre desde un baño sobre el sustrato y a continuación la devuelve al baño. Puede establecerse un segundo circuito de bucle de flujo interno para el sustrato que contiene una luz mediante la conexión de los dos orificios del sustrato a través de una segunda bomba peristáltica. La sangre es bombeada en el circuito exterior a una velocidad de aproximadamente 2,5 l/min, mientras que la sangre del circuito interior es bombeada a una velocidad de aproximadamente ~ 200-400 ml/min. Después de dos horas, se retiran los sustratos, se inspeccionan visualmente en cuanto a formación de trombos, y se cuantifican las plaquetas adheridas usando un contador gamma. Para muestras que no contienen una luz, puede usarse sólo un circuito exterior para medir el trombo en el exterior del dispositivo.

55 [0023] "Adhesión", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la fijación no covalente o covalente de proteínas, células u otras sustancias a una superficie. La cantidad de sustancia adherida puede

cuantificarse para las proteínas usando el ensayo de actividad antiincrustante o para las bacterias con el ensayo de actividad antimicrobiana u otros ensayos pertinentes.

5 **[0024]** "Agente bioactivo" o "agente activo" o "biomolécula", usados como sinónimos en la presente memoria descriptiva, se refieren a cualquier agente orgánico o inorgánico terapéutico, profiláctico o diagnóstico que influye de forma activa o pasiva en un sistema biológico. Por ejemplo, un agente bioactivo puede ser un aminoácido, un péptido antimicrobiano, una inmunoglobulina, una molécula de activación, de señalización o de amplificación de señal, lo que incluye, pero no se limita a, una proteína cinasa, una citocina, una quimiocina, un interferón, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento, inhibidor del factor de crecimiento, hormona, enzima, ligando dirigido a un receptor, agente de silenciamiento génico, antisentido, un ARN, una célula viva, cohesina, laminina, fibronectina, fibrinógeno, osteocalcina, osteopontina u osteoprotegerina. Los agentes bioactivos pueden ser proteínas, glicoproteínas, péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, compuestos inorgánicos, compuestos organometálicos, compuestos orgánicos o cualquier compuesto sintético o natural, químico o biológico.

15 **[0025]** "Antiincrustante", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa que la composición reduce o evita la magnitud de la adhesión de proteínas, lo que incluye proteínas de la sangre, plasma, células, tejido y/o microbios al sustrato en relación con la magnitud de la adhesión a un polímero de referencia como poliuretano. Preferentemente, la superficie de un dispositivo será sustancialmente antiincrustante en presencia de sangre humana. Preferentemente la magnitud de la adhesión se reducirá un 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %
20 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % con respecto al polímero de referencia.

[0026] La actividad antiincrustante con respecto a proteínas, también referida como "resistencia a proteínas", puede medirse usando un ensayo ELISA. Por ejemplo, la capacidad de una composición para evitar la adhesión de proteínas de la sangre puede evaluarse midiendo la absorción de fibrinógeno a través de ELISA. El fibrinógeno es
25 una proteína de la sangre usada comúnmente para valorar la capacidad de una superficie antiincrustante de ofrecer resistencia a la adsorción, dado su importante papel en la mediación de la fijación de plaquetas y otras células. Sucintamente, las muestras se incuban durante 90 minutos a 37 °C en 1 mg/ml de fibrinógeno obtenido de plasma humano, a continuación se deslavan tres veces con 1 x PBS y se transfieren a pocillos limpios. Las muestras se incuban durante otros 90 minutos a 37 °C en suero fetal bovino al 10 % (v/v) para bloquear las áreas no ocupadas
30 por fibrinógeno. Las muestras se deslavan, se transfieren a pocillos limpios, y se incuban durante 1 hora con 5,5 µg/ml de antifibrinógeno conjugado con peroxidasa de rábano picante en suero fetal bovino al 10 % (v/v). Las muestras se deslavan de nuevo y se transfieren a pocillos limpios con tampón de fosfato-citrato 0,1 M que contiene 1 mg/ml de cromógeno de o-fenilendiamina y peróxido de hidrógeno al 0,02 % (v/v). La incubación a 37 °C durante 20 minutos produce una reacción de color inducida por enzimas, que se termina con la adición de ácido sulfúrico 2,0 N.
35 A continuación puede medirse la absorbancia de la intensidad luminosa usando un lector de microplacas para determinar la adsorción de proteínas con respecto a los controles. Preferentemente la magnitud de la adhesión se reducirá en al menos el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 99 %, el 99,5 % o el 99,9 % con respecto al polímero de referencia. Para soluciones de proteínas mixtas, como plasma completo, puede usarse resonancia de plasmones superficiales
40 (SPR) o espectroscopia óptica en modo guía de ondas (OWLS) para medir la adsorción superficial de proteínas sin necesitar el uso de antígenos individuales para cada proteína presente en la solución. Además, pueden cuantificarse proteínas radiomarcadas en la superficie después de la adsorción de una proteína o de mezclas complejas.

[0027] "Biocompatibilidad" es la capacidad de un material para comportarse con una respuesta de
45 hospedador apropiada en una situación específica. Puede evaluarse usando la Norma Internacional ISO 10993. Las composiciones biocompatibles descritas en la presente memoria descriptiva son preferentemente sustancialmente no tóxicas. "Sustancialmente no tóxico", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa una superficie que es sustancialmente hemocompatible y sustancialmente no citotóxica.

50 **[0028]** "Sustancialmente no citotóxico", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una composición que cambia el metabolismo, la proliferación o la viabilidad de células de mamífero que entran en contacto con la superficie de la composición. Puede cuantificarse mediante la Norma Internacional ISO 10993-5 que define tres pruebas principales para valorar la citotoxicidad de materiales que incluyen la prueba de extracto, la prueba de contacto directo y la prueba de contacto indirecto.

55 **[0029]** "Sustancialmente hemocompatible", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa que la composición es sustancialmente no hemolítica, además de ser no trombogénica y no inmunogénica, según se somete a prueba mediante ensayos seleccionados de forma apropiada en cuanto a trombosis, coagulación y activación de complemento tal como se describe en ISO 10993-4.

[0030] "Una superficie sustancialmente no hemolítica", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa que la composición no lisa el 50 %, preferentemente el 20 %, más preferentemente el 10 %, más preferentemente todavía el 5 %, con la máxima preferencia el 1 %, de glóbulos rojos humanos cuando se aplica el siguiente ensayo: se diluye una reserva de glóbulos rojos lavados al 10 % (Rockland Immunochemicals Inc, Gilbertsville, PA) al 0,25 % con un tampón de hemólisis de NaCl 150 mM y Tris 10 mM a pH 7,0. Se incuban 0,5 cm² de muestra antimicrobiana con 0,75 ml de suspensión de glóbulos rojos al 0,25 % durante 1 hora a 37 °C. Se extrae la muestra sólida y se centrifugan las células a 6000 g, se extrae el sobrenadante, y se mide la DO414 en un espectrofotómetro. La hemólisis total se define diluyendo el 10 % de reserva de glóbulos rojos lavados al 0,25 % en agua desionizada (DI) estéril e incubando durante 1 hora a 37 °C, y la hemólisis al 0 % se define usando una suspensión de glóbulos rojos al 0,25 % en tampón de hemólisis sin una muestra sólida.

[0031] "Medios complejos", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a soluciones o líquidos biológicos que contienen proteínas o digestas de materiales biológicos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes, caldo de soja triptica, infusión cerebro-corazón, o cualquier serie de medios complejos, así como cualquier líquido biológico.

[0032] "Líquidos biológicos" son líquidos producidos por organismos que contienen proteínas y/o células, así como líquidos y excreciones de microbios. Esto incluye, pero no se limita a, sangre, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, semen y linfa, o cualquier derivado de los mismos (por ejemplo, suero, plasma).

[0033] "Cepillos" o "cepillos poliméricos" se usan en la presente memoria descriptiva de manera indistinta y se refieren a cadenas de polímero que están unidas a una superficie generalmente a través de un único punto de fijación. Los polímeros pueden injertarse en un extremo (fijarse por medio de un grupo terminal) o fijarse por medio de una cadena lateral o una posición en la cadena de polímero distinta a una posición terminal. Los polímeros pueden ser lineales o ramificados. Por ejemplo, las cadenas de polímero descritas en la presente memoria descriptiva pueden contener una pluralidad de cadenas laterales que contienen grupos iónicos bipolares. Las cadenas laterales pueden consistir en una única fracción o monómero antiincrustante y/o un oligómero antiincrustante (por ejemplo, 2-10 monómeros) o polímero (por ejemplo, > 10 monómeros).

[0034] "Rama" y "anclaje ramificado," se usan indistintamente y se refieren a una estructura de polímero que nace de una sola cadena de polímero pero termina en dos o más cadenas de polímero. El polímero puede ser un homopolímero o copolímero. Las estructuras de polímero del anclaje ramificado pueden estar ordenadas o ser aleatorias, pueden estar compuestas, en parte o en la totalidad, por un material antiincrustante, y pueden usarse para inmovilizar uno o más agentes bioactivos. En una forma de realización, el anclaje ramificado es un dendrímero. Un anclaje ramificado puede ser inmovilizado directamente en un sustrato o en una capa de base que cubre un sustrato.

[0035] "Productos de degradación" son átomos, radicales, cationes, aniones o moléculas que se forman como consecuencia de procesos hidrolíticos, oxidativos, enzimáticos u otros procesos químicos.

[0036] "Densidad", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la masa de material incluyendo, pero sin limitarse a, materiales antiincrustantes y agentes bioactivos, que es inmovilizada por área superficial de sustrato.

[0037] "Distancia de cadena entre polímeros", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la distancia entre cadenas de polímeros antiincrustantes en la superficie del sustrato o capa de base. Preferentemente, esta distancia es tal que las cadenas antiincrustantes reducen la penetración de materiales incrustantes en el material de recubrimiento.

[0038] "Densidad superficial eficaz", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa el intervalo de densidades adecuadas para conseguir un efecto superficial pretendido lo que incluye, pero no se limita a, actividad antimicrobiana o antiincrustante, tal como se define en la presente memoria descriptiva.

[0039] "Hidrófilo" se refiere a polímeros, materiales o grupos funcionales que tienen una afinidad por el agua. Dichos materiales incluyen normalmente uno o más grupos funcionales hidrófilos, como grupos hidroxilo, iónico bipolar, carboxi, amino, amida, fosfato, formador de enlaces de hidrógeno y/o éter.

[0040] "Inmovilización" o "inmovilizado", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un

material o agente bioactivo que está unido de forma covalente o no covalente directa o indirectamente a un sustrato. "Coinmovilización" se refiere a inmovilización de dos o más agentes.

5 **[0041]** "No degradable" según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a composiciones de materiales que no reaccionan significativamente dentro de un entorno biológico ya sea de forma hidrolítica, reductiva, enzimática u oxidativa para escindirse en componentes más pequeños o más simples.

10 **[0042]** "Estable", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a materiales que conservan al menos el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de sus propiedades de material original como ángulo de contacto superficial, y actividad antiincrustante, antitrombogénica y/o antimicrobiana durante un tiempo de 1, 7, 14, 30, 90, 365, o 1.000 días en PBS que contiene proteínas, medios, suero o *in vivo*.

15 **[0043]** "Sustrato", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere al material sobre el que se aplica una capa de base y/o recubrimiento antiincrustante, o que está formado en parte o en la totalidad por material antiincrustante, o sobre el que se inmovilizan los agentes antiincrustantes y/o antimicrobianos.

20 **[0044]** "Recubrimiento", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier capa, o capas, temporales, semipermanentes o permanentes, para tratar o cubrir una superficie. El recubrimiento puede ser una modificación química del sustrato de base o puede implicar la adición de nuevos materiales a la superficie del sustrato. Incluye cualquier aumento de grosor en el sustrato o cualquier cambio en la composición química superficial del sustrato. Un recubrimiento puede ser gas, vapor, líquido, pasta, semisólido o sólido. Además, un recubrimiento puede aplicarse como un líquido y solidificarse en un recubrimiento sólido.

25 **[0045]** "Capa de base" se refiere a cualquier recubrimiento, combinación de recubrimientos o capa funcionalizada que cubre la superficie completa de un sustrato o una parte de la misma debajo de un recubrimiento adicional.

30 **[0046]** "No lixiviante" o "sustancialmente no lixiviante", según se usa en la presente memoria descriptiva de manera indistinta, significa que las composiciones conservan más del 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % del recubrimiento o agente bioactivo inmovilizado en el curso de 7, 14, 30, 90, 365, o 1.000 días en PBS que contiene proteínas, medios, suero, o *in vivo*. Esto puede valorarse usando agente activo radiomarcado.

35 **[0047]** "Anclaje" o "agente de anclaje" o "de unión", según se usa en la presente memoria descriptiva de manera indistinta, se refiere a cualquier molécula, o conjunto de moléculas, o polímero que se usa para inmovilizar de forma covalente uno o más materiales antiincrustantes, uno o más agentes bioactivos, o combinaciones de los mismos en un material en el que la molécula permanece como parte de la composición química final. El anclaje puede ser lineal o ramificado con uno o más sitios para inmovilización de agentes bioactivos. El anclaje puede ser de cualquier longitud. Sin embargo, en una forma de realización, el anclaje es de más de 3 angstroms de longitud. El anclaje puede ser antiincrustante, como, por ejemplo, un monómero, oligómero o polímero, o un material no iónico bipolar antiincrustante. El anclaje puede estar inmovilizado directamente en el sustrato o en un polímero, cualquiera de los cuales puede ser antiincrustante.

45 **[0048]** "Aminoácido de ocurrencia no natural", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier aminoácido que no se encuentra en la naturaleza. Los aminoácidos no naturales incluyen cualesquiera D-aminoácidos, aminoácidos con cadenas laterales que no se encuentran en la naturaleza y peptidomiméticos. Los ejemplos de peptidomiméticos incluyen, pero no se limitan a, b-péptidos, g-péptidos, y d-péptidos; oligómeros que tienen cadenas principales que pueden adoptar conformaciones helicoidales o laminares, como compuestos que tienen cadenas principales que usan segmentos de bipyridina, compuestos que tienen cadenas principales que usan interacciones solvofóbicas, compuestos que tienen cadenas principales que usan interacciones de cadenas laterales, compuestos que tienen cadenas principales que usan interacciones de enlaces de hidrógeno y compuestos que tienen cadenas principales que usan coordinación metálica. Todos los aminoácidos del cuerpo humano, excepto la glicina, existen como formas D y L. Casi todos los aminoácidos que están presentes en la naturaleza son las formas L. Las formas D de los aminoácidos no se encuentran en las proteínas de los organismos superiores, pero están presentes en algunas formas inferiores de vida, como en las paredes celulares de las bacterias. También están presentes en algunos antibióticos, entre ellos, estreptomycin, actinomicina, bacitracina y tetraciclina. Estos antibióticos pueden destruir las células bacterianas interfiriendo en la formación de proteínas necesarias para su viabilidad y reproducción. Los aminoácidos de ocurrencia no natural también incluyen residuos,

que tienen cadenas laterales que ofrecen resistencia a la adsorción de proteínas no específicas, que pueden diseñarse para potenciar la presentación del péptido antimicrobiano en líquidos biológicos, y/o cadenas laterales polimerizables, lo que permite la síntesis de cepillos poliméricos usando los residuos de aminoácidos no naturales dentro de los péptidos como unidades monoméricas.

5

[0049] "Polipéptido", "péptido" y "oligopéptido" comprende compuestos orgánicos compuestos por aminoácidos, ya sean naturales, sintéticos o mezclas de los mismos, que están unidos entre sí químicamente mediante enlaces peptídicos. Los péptidos contienen normalmente 3 o más aminoácidos, preferentemente más de 9 y menos de 150, más preferentemente menos de 100, y con la máxima preferencia entre 9 y 51 aminoácidos. Los polipéptidos pueden ser "exógenos" o "heterólogos," es decir, por producción de péptidos dentro de un organismo o célula que no son naturales para ese organismo o célula, como el polipéptido humano producido por una célula bacteriana. Exógeno se refiere también a sustancias que no son naturales en las células y que se añaden a las células, en comparación con los materiales endógenos, que son producidos por las células. El enlace peptídico implica un único enlace covalente entre el grupo carboxilo (carbono portador de oxígeno) de un aminoácido y el nitrógeno amino de un segundo aminoácido. Los péptidos pequeños con menos de aproximadamente diez aminoácidos constituyentes se denominan normalmente oligopéptidos, y los péptidos con más de diez aminoácidos se denominan polipéptidos. Los compuestos con pesos moleculares de más de 10.000 daltons (50-100 aminoácidos) se denominan normalmente proteínas.

20 **[0050]** "Péptido antimicrobiano" ("AmP"), según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a oligopéptidos, polipéptidos o peptidomiméticos que destruyen (es decir, son bactericidas) o inhiben el crecimiento (es decir, son bacteriostáticos) de microorganismos que incluyen bacterias, levaduras, hongos, micoplasma, virus o células infectadas con virus, y/o protozoos.

25 **[0051]** "Agente de copulación", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier molécula o sustancia química que activa una fracción química, por ejemplo, en un agente bioactivo o en el material al que se fijará, para permitir la formación de un enlace covalente o no covalente entre el agente bioactivo en el que el material no permanece en la composición final después de la fijación.

30 **[0052]** "Cisteína", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere al aminoácido cisteína o a un análogo sintético del mismo, en el que el análogo contiene un grupo sulfhidrilo libre.

[0053] "Agente antimicrobiano dirigido a membrana", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier agente antimicrobiano que conserva su actividad bactericida o bacteriostática cuando se inmoviliza en un sustrato y por tanto puede usarse para crear una superficie antimicrobiana inmovilizada. En una forma de realización, el agente antimicrobiano dirigido a membrana es un péptido antimicrobiano, y en otra forma de realización es un compuesto de amonio cuaternario o un polímero. "Actividad bactericida inmovilizada" según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la reducción en los microorganismos viables que incluyen bacterias, levaduras, hongos, micoplasma, virus o células infectadas con virus, y/o protozoos que entran en contacto con la superficie. Para dianas bacterianas, la actividad bactericida puede cuantificarse como la reducción de bacterias viables basándose en el ensayo ASTM 2149 para antimicrobianos inmovilizados, que puede reducirse de escala para muestras pequeñas del modo siguiente: un cultivo durante toda la noche de bacterias diana en un medio de crecimiento como Caldo de Mueller-Hinton de ajuste de cationes se diluye a aproximadamente 1×10^5 ufc/ml en solución salina con tampón de fosfato de pH 7,4 usando una calibración predeterminada entre DO600 y densidad celular. Se añade una muestra de $0,5 \text{ cm}^2$ de superficie antimicrobiana inmovilizada a 0,75 ml de la suspensión bacteriana. La muestra debe estar cubierta por el líquido y debe incubarse a 37 °C con una cantidad suficiente de mezclado para que la superficie sólida se vea girar a través del líquido. Después de 1 hora de incubación, se siembran diluciones en serie de la suspensión bacteriana en placas de agar y se deja en cultivo durante toda la noche para cuantificar la concentración de células viables. Preferentemente tiene lugar una reducción logarítmica de al menos 1, 2, 3 ó 4 log en el recuento bacteriano con respecto a un control de bacterias en solución salina con tampón de fosfato (PBS) sin una muestra sólida.

[0054] El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados o insaturados, que incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino de cadena lineal, grupos alquilo, alqueno y alquino ramificados, grupos cicloalquilo (alíclicos), cicloalqueno y cicloalquino, grupos cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino sustituidos con alquilo, alqueno o alquino, y grupos alquilo, alqueno o alquino sustituidos con cicloalquilo. En formas de realización preferidas, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada), preferentemente 20 o menos carbonos, más preferentemente menos de 10 átomos de carbono, con la máxima preferencia menos de 7 átomos de

carbono. Análogamente, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura cíclica, y más preferentemente tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura cíclica.

[0055] Se entenderá que "sustitución" o "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente transformación ya sea por reordenación, ciclación, eliminación, etc.

[0056] Según se usa en la presente memoria descriptiva, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes admisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, grupos arilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi, nitro, sulfhidrilo, sulfonilo, amino (sustituido y no sustituido), acilamino, amido, alquiltio, carbonilo, como ésteres, cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos; grupos tiolcarbonilo, sulfonato, sulfato, sulfonilamino, sulfamoilo y sulfóxido.

[0057] Los sustituyentes admisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente admisible de los compuestos orgánicos descritos en la presente memoria descriptiva que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Estos polímeros descritos en la presente memoria descriptiva no pretenden estar limitados en ningún modo por los sustituyentes admisibles de los compuestos orgánicos.

II. Composiciones

A. Sustratos

[0058] El material antiincrustante puede injertarse a partir de una variedad de diferentes sustratos o de una capa de base inmovilizada en el sustrato. Los ejemplos de materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales metálicos, cerámicas, polímeros, fibras tejidas y no tejidas, materiales inertes como silicio, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el sustrato es un material distinto de oro o vidrio.

[0059] Los materiales metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales y aleaciones basadas en titanio, como titanio sin aleación (ASTM F67) y aleaciones de titanio, como ASTM F1108, Ti-6Al-4V ELI (ASTM F136), Nitinol (ASTM F2063), aleaciones de níquel-titanio y materiales de aleación con memoria térmica; acero inoxidable (ASTM F138 y F139), tantalio (ASTM F560), paladio, circonio, niobio, molibdeno, níquel-cromo, o ciertas aleaciones de cobalto que incluyen estelita, cobalto-cromo (Vitalio, ASTM F75 y cobalto-cromo forjado (ASTM F90)) y aleaciones de cobalto-cromo-níquel como ELGILOY® y PHYNOX®.

[0060] Los materiales cerámicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxidos, carburos, o nitruros de los elementos de transición como óxidos de titanio, óxidos de hafnio, óxidos de iridio, óxidos de cromo, óxidos de aluminio y óxidos de circonio. También pueden usarse materiales con base de silicio, como la sílice.

[0061] Los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliestireno y poliestirenos sustituidos, polialquilenos, como polietileno y polipropileno, poli(uretanos), poli(acrilatos) y polimetacrilatos, poli(acrilamidas) y polimetacrilamidas, poliésteres, polisiloxanos, poliéteres, poli(ortoésteres), poli(carbonatos), poli(hidroxicarbonatos), polifluorocarbonos, PEEK, teflón, siliconas, resinas epoxídicas, KEVLAR®, NOMEX®, DACRON®, nylon, polialquenos, resinas fenólicas, PTFE, elastómeros naturales y sintéticos, adhesivos y selladores, poliolefinas, polisulfonas, poli(acrilonitrilo), biopolímeros como polisacáridos y látex natural y copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización el sustrato es un poliuretano de calidad médica o CARBOTHANE®, poliuretano alifático con base de policarbonatos, disponible en Lubrizol Corporation, mezclado con agentes de extrusión y plastificantes apropiados, posiblemente uno ya aprobado por la FDA u otro organismo regulador apropiado para su uso *in vivo*.

[0062] Los sustratos pueden contener opcionalmente un aditivo radiopaco, como sulfato de bario o bismuto como ayuda en la obtención de imágenes radiológicas.

[0063] Los sustratos pueden estar en la forma de, o formar parte de, películas, partículas (nanopartículas, micropartículas o perlas de diámetro milimétrico), fibras (apósitos de heridas, vendas, gasa, cinta, almohadillas,

esponjas, que incluyen esponjas tejidas y no tejidas y las diseñadas específicamente para intervenciones quirúrgicas odontológicas u oftálmicas), instrumentos quirúrgicos, médicos u odontológicos, oxigenadores sanguíneos, ventiladores, bombas, dispositivos de administración de fármacos, tubos, cableado, electrodos, dispositivos anticonceptivos, productos de higiene femenina, endoscopios, injertos (que incluyen pequeño diámetro < 6 mm),
 5 endoprótesis (que incluyen los tipos coronario, ureteral, renal, biliar, colorrectal, esofágico, pulmonar, uretral y vascular), endoprótesis cubiertas (que incluyen los tipos abdominal, torácico y vascular periférico), marcapasos, cardioversores-desfibriladores implantables, dispositivos terapéuticos de resincronización cardíaca, conductores de dispositivos cardiovasculares, dispositivos y conductos de accionamiento de asistencia ventricular, válvulas cardíacas; filtros de vena cava, espirales endovasculares, catéteres (que incluyen los tipos venoso central, central
 10 periférico, medio, periférico, tunelizado, de acceso a diálisis, urinario, neurológico, peritoneal, bomba con globo intraaórtico, globo de angioplastia, diagnóstico, intervencionista, de administración de fármacos, etc.), conectores y válvulas para catéteres (que incluyen conectores sin aguja), conductos y distribuidores de administración intravenosa, derivaciones, drenajes de heridas (internos o externos que incluyen ventriculares, ventriculoperitoneales y lumboperitoneales), membranas de diálisis, cámaras de perfusión, implantes cocleares, tubos endotraqueales,
 15 cánulas de traqueotomía, tubos de respiración y circuitos para ventiladores, cables de guiado, bolsas de recogida de líquidos, bolsas y tubos de administración de fármacos, sensores implantables (por ejemplo, intravasculares, transdérmicos, intracraneales), dispositivos oftálmicos que incluyen lentes de contacto, dispositivos ortopédicos (que incluyen implantes de cadera, implantes de rodilla, implantes de hombro, implantes de columna (que incluyen sistemas de placas cervicales, sistemas de tornillo pedicular, dispositivos de fusión entre cuerpos vertebrales, discos
 20 artificiales, y otros dispositivos de conservación del movimiento), tornillos, placas, remaches, barras, clavos intramedulares, cementos óseos, tendones artificiales, y otros dispositivos protésicos o de reparación de fracturas), implantes dentales, implantes periodontales, implantes de mama, implantes de pene, implantes maxilofaciales, implantes estéticos, válvulas, aparatos, soportes, material de sutura, agujas, mallas de reparación de hernias, bandas vaginales y cintas vaginales sin tensión, dispositivos neurológicos protésicos, dispositivos de regeneración
 25 de tejidos o cultivo celular, u otros dispositivos médicos usados dentro de o en contacto con el cuerpo o cualquier parte de cualquiera de los mismos.

[0064] En una forma de realización, el sustrato es un catéter introducido por vía vascular como un catéter central de inserción periférica (PICC), un catéter venoso central (CVC) o un catéter de hemodiálisis, válvulas
 30 venosas, parches punctales y dispositivos e implantes intraoculares. En otra forma de realización, el sustrato es un catéter introducido por vía vascular formado a partir de un poliuretano de calidad médica o CARBOTHANE® o formado a partir de un material recubierto con un poliuretano de calidad médica o CARBOTHANE®.

[0065] Los materiales antiincrustantes pueden añadirse también a pinturas u otros recubrimientos y filtros
 35 para prevenir el mildiu, la contaminación bacteriana, y en otras aplicaciones en las que es conveniente evitar la incrustación, como aplicaciones marinas (recubrimientos de los cascos de los barcos), depósitos de combustible, oleoductos, tuberías industriales, equipo farmacéutico, dispositivos de administración de fármacos como inhaladores, lentes de contacto, implantes dentales, recubrimientos para sensores *in vivo*, material textil como sábanas de hospital, batas o ropa de cama, conductos de la ventilación, pomos de las puertas, dispositivos para separaciones,
 40 como membranas para suspensión microbiana, separación de biomoléculas, fraccionamiento de proteínas, separación celular, tratamiento de aguas residuales, purificación del agua, biorreactores y procesamiento de alimentos.

[0066] Estos materiales pueden usarse también para tratar superficies de fibras, partículas y películas para
 45 las aplicaciones de material textil, aditivos, aparatos eléctricos/ópticos, materiales de envasado y colorantes/tintas.

[0067] El sustrato puede contener un iniciador para iniciar la polimerización desde la superficie. Por ejemplo, dichos sustratos pueden tener inicialmente radicales embebidos en la superficie o dentro del sustrato y pueden
 50 iniciar, por ejemplo, la polimerización de cadenas de polímero. Por ejemplo, los sustratos, como el poliuretano, pueden tratarse para formar radicales dentro de y/o sobre el sustrato.

[0068] En algunas formas de realización, el sustrato está sustancialmente exento de grupos tiol; es decir, los sustratos no contienen una fracción de tiol, como un ligador de tiol. En otra forma de realización, el sustrato puede
 55 contener además una capa de base dispuesta sobre una superficie del sustrato. También se contempla en la presente memoria descriptiva un sustrato que tiene dos o más superficies no aptas para su exposición simultánea a una fuente luminosa.

1. Área superficial eficaz

[0069] Además de la composición química del sustrato, la microestructura y la nanoestructura de la superficie del sustrato pueden ser útiles para ampliar al máximo el área superficial disponible para la fijación de material antiincrustante y/o agente antimicrobiano. Para sustratos metálicos y cerámicos, puede crearse una mayor área superficial a través de desbastado superficial, por ejemplo, mediante un tratamiento aleatorio como grabado por plasma. Alternativamente, la superficie puede modificarse mediante nanodiseño controlado usando fotolitografía. Los sustratos poliméricos también pueden ser desbastados al igual que los sustratos metálicos y cerámicos. Para aplicaciones alternativas, la creación de una superficie pulida o más suave puede mejorar las propiedades antiincrustantes del material. La superficie puede ser modificada para mejorar la fijación y estabilidad de un recubrimiento de capa de base. Alternativamente, la superficie puede pulirse o alisarse para reducir el área superficial ya que así pueden reducirse las características físicas que podrían atrapar los agentes incrustantes. Además, teniendo una rugosidad definida con características físicas de tamaños y distribuciones especificados puede controlarse la interacción de bacterias, proteínas, u otros agentes incrustantes con la superficie. Cada una de estas variantes de rugosidad puede mejorarse con la adición de un recubrimiento antiincrustante.

2. Microestructura superficial

[0070] En el caso en que se desee una mayor densidad de material antiincrustante, la creación de microestructura sobre la superficie del sustrato puede crear más área para el injerto de materiales antiincrustantes desde la superficie, sin incrementar el área superficial aparente del sustrato. Para sustratos poliméricos, que incluyen retículas de hidrogel, esta morfología superficial puede crearse a través del diseño estructural de polímeros apropiado. Un ejemplo de esta metodología es el desarrollo de polímeros dendrímicos de anclaje superficial. Cada generación del dendrímico duplica efectivamente el número de presentación de sitios iónicos bipolares. Otras arquitecturas de polímeros incluyen polímeros de cepillo, como copolímeros de cepillo, polímeros de peine, como copolímeros de peine, copolímeros lineales y ramificados, polímeros reticulados, hidrogeles, mezclas de polímeros, y combinaciones de los mismos.

B. Materiales antiincrustantes

[0071] Las superficies que ofrecen resistencia a la adsorción de proteínas no específicas son importantes en el desarrollo de materiales biomédicos, como dispositivos médicos e implantes. Dichos recubrimientos limitan las interacciones entre los implantes y los líquidos fisiológicos. En entornos en los que los líquidos contienen altas concentraciones de proteínas biológicas, como aplicaciones que contienen sangre, la prevención de la adsorción de proteínas puede evitar la incrustación de la superficie del dispositivo y/o la formación de trombos.

1. Materiales iónicos bipolares

[0072] Los iones bipolares son moléculas que transportan cargas positivas y negativas formales en átomos no adyacentes dentro de la misma molécula. Tanto los polímeros naturales como los sintéticos, que contienen la funcionalidad iónica bipolar, han demostrado que ofrecen resistencia a la adhesión de proteínas. En una forma de realización, el monómero iónico bipolar contiene una fracción de fosforilcolina, una fracción de sulfobetaina, una fracción de carboxibetaina, derivados de las mismas, o combinaciones de las mismas. Las superficies de sustrato tratadas con fosforilcolina (PC), una molécula iónica bipolar natural, no sólo muestran una reducción en la adsorción de proteínas, sino que también muestran un aumento de la compatibilidad sanguínea, en comparación con superficies de sustrato sin tratar. Los polímeros creados a partir de fosforilcolina también se consideran biomiméticos además de mostrar las propiedades expuestas anteriormente.

[0073] La sulfobetaina se asemeja estrechamente al ácido 2-aminoetanosulfónico, uno de los compuestos orgánicos de bajo peso molecular más abundantes encontrados en los animales. Los monómeros de sulfobetaina son normalmente más fáciles de manejar que la fosforilcolina y los polímeros resultantes son en general más fáciles de sintetizar que los análogos correspondientes de fosforilcolina.

[0074] Las policarboxibetainas son análogos poliméricos del ion bipolar de ocurrencia natural, glicina betaina. Similares a las polifosforilcolinas y las polisulfobetainas, las policarboxibetainas son otra clase de polímeros biomiméticos iónicos bipolares con una resistencia excepcional a la bioincrustación. Estos polímeros son especialmente muy adecuados para aplicaciones en contacto con sangre debido a las propiedades antitrombogénicas y anticoagulantes únicas de las carboxibetainas. Además de estas propiedades, es posible

diseñar monómeros de carboxibetaína de tal manera que los polímeros resultantes contengan grupos funcionales reactivos para inmovilización de moléculas bioactivas. Si se crean cepillos de carboxibetaína en la superficie, con la función dual de resistencia a la fijación de proteínas o plaquetas, y si se tiene un grupo activamente anticoagulante puede reducirse la trombosis en una superficie más que si se usa cada una de estas estrategias en solitario.

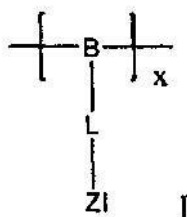
5

[0075] Las polisulfobetaínas y las policarboxibetaínas no son sólo biomiméticas y altamente resistentes a la adhesión bacteriana, la formación de biopelículas y la adsorción de proteínas no específicas del suero sanguíneo y el plasma, también son no tóxicas, biocompatible y normalmente muestran mayor estabilidad en medios complejos o *in vivo* en comparación con la polifosforilcolina y el poli(etilenglicol), que pueden degradarse. La aplicación de estos materiales y recubrimientos pueden extenderse además usando agentes biológicamente activos, como péptidos antimicrobianos.

[0076] Pueden usarse otras especies químicas iónicas bipolares naturales y sintéticas para diseñar materiales antiincrustantes para las aplicaciones biomédicas descritas en la presente memoria descriptiva. Algunos ejemplos de especies químicas de iones bipolares naturales que podrían usarse para materiales antiincrustantes incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, péptidos, moléculas pequeñas naturales, lo que incluye, pero no se limita a, N,N,N-trimetilglicina (glicina betaína), óxido de trimetilamina (TMAO), dimetilsulfoniopropionato sarcosina, ácido lisérgico y psilocibina. Entre los iones bipolares sintéticos adicionales que podrían usarse para crear materiales antiincrustantes se incluyen, pero no se limitan a, ácidos aminocarboxílicos (carboxibetaínas), ácidos aminosulfónicos (sulfobetaínas), cocamidopropilbetaína, iones bipolares basados en quinonoides, decafenilferroceno y aminoácidos no naturales. Los polímeros naturales y sintéticos también incluyen estructuras cargadas mixtas con fracciones de carga positiva y fracciones de carga negativa en los grupos pendientes, en las cadenas principales o en los grupos terminales.

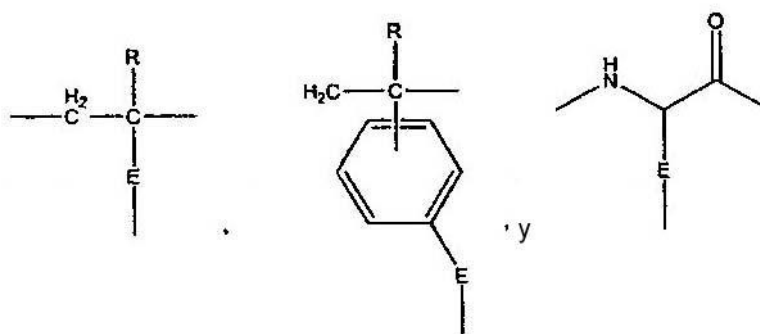
[0077] Los materiales que contienen, o están compuestos por, estos iones bipolares naturales o sintéticos, pueden aplicarse a superficies, en particular las superficies de dispositivos médicos, con el fin de mejorar la biocompatibilidad, reducir la trombogénesis (por ejemplo, en la superficie de endoprótesis o válvulas venosas), y reducir la incrustación por proteínas o bacterias presentes en solución. Esto puede aplicarse en particular a superficies en las que la unión de proteínas no específicas en solución podría influir negativamente en la mecánica deseada o necesaria de un dispositivo.

[0078] En una forma de realización, el material antiincrustante es un polímero iónico bipolar injertado desde el sustrato. Por ejemplo, el polímero puede contener uno o más monómeros de Fórmula I:



35

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las que R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o alquilo no sustituido;
 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido, alquilo no sustituido, $-(CH_2)_yC(O)O-$ y $-(CH_2)_yC(O)NR^2$;

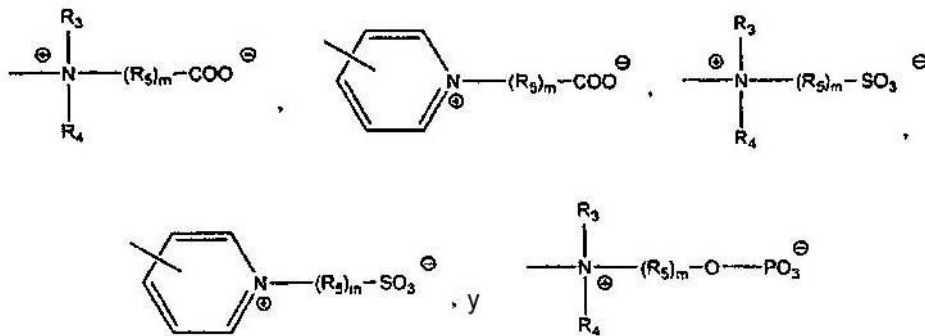
5 Y es un número entero de 0 a 12;

L está ausente o es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más átomos de oxígeno;

ZI es un grupo iónico bipolar; y

X es un número entero de 3 a 1.000.

10 **[0079]** En una forma de realización en particular, ZI se selecciona entre el grupo que consiste en:



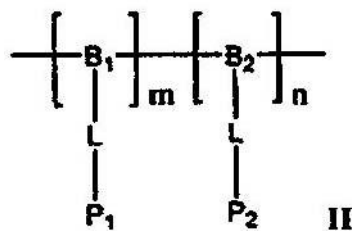
15 en la que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alquilo sustituido o no sustituido, fenilo y poliéter; y

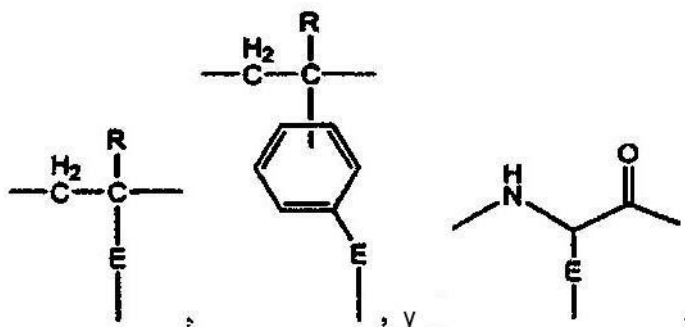
M es un número entero de 1 a 7.

20

[0080] En otra forma de realización, el polímero contiene uno o más monómeros de Fórmula II:



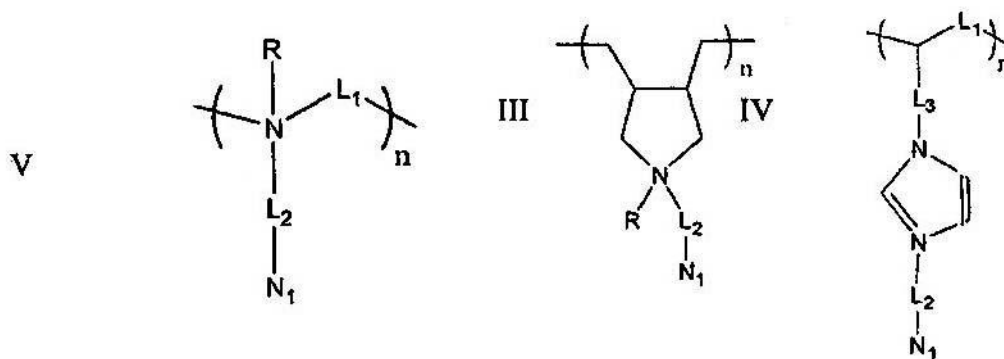
25 en la que B_1 y B_2 se seleccionan independientemente entre



- R se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 E se selecciona entre alquileo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_pC(O)O-$ y $-(CH_2)_pC(O)NR^{2-}$, en los que p es un
 5 número entero de 0 a 12,
 R^2 se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 L es un grupo alquileo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más átomos de oxígeno;
 P_1 es un grupo cargado positivamente;
 P_2 es un grupo cargado negativamente, como un grupo carboxilato o un grupo SO_3^- ;
 10 m es un número entero de 3 a 1.000; y
 n es un número entero de 3 a 1.000.

[0081] En una forma de realización, el grupo cargado positivamente es una fracción que contiene un nitrógeno cuaternario o un grupo de fósforo catiónico y el grupo cargado negativamente es una fracción que contiene
 15 un grupo de ácido carboxílico, grupo SO_3^- o PO_3^- .

[0082] En otra forma de realización más, el polímero contiene uno o más monómeros de Fórmula III, IV o V:



- 20 en las que R se selecciona entre un alquilo sustituido o no sustituido;
 L_1 , L_2 y L_3 son independientemente un grupo alquileo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más átomos de oxígeno; y
 n es un número entero de 3 a 1.000; y
 25 N_1 es un grupo cargado negativamente como un grupo carboxilato, un grupo SO_3^- o un grupo PO_3^- .

[0083] En una forma de realización, el material antiincrustante es un polímero que contiene monómeros obtenidos de sulfobetaina o carboxibetaina. Entre los ejemplos de monómeros se incluyen metacrilato de sulfobetaina (SBMA) o carboxibetaina metacrilato (CBMA). Entre los ejemplos de dichos polímeros se incluyen, pero
 30 no se limitan a, poli(metacrilato de carboxibetaina) (poli-CBMA) y poli(metacrilato de sulfobetaina) (poli-SBMA). En otra forma de realización, el polímero de material antiincrustante es un polímero que contiene CBMA o SBMA y uno o más monómeros adicionales. Los monómeros adicionales pueden ser monómeros iónicos bipolares o no iónicos bipolares.

[0084] En algunas formas de realización, se proporciona una composición antimicrobiana y/o antitrombótica, que contiene un sustrato, por ejemplo, poliuretano, unido de forma covalente a una pluralidad de cadenas de polímero. Por ejemplo, dichas cadenas de polímero pueden representarse mediante la Fórmula I, II, III, IV o V. En algunas formas de realización, el material antiincrustante es una estructura de cepillo que contiene uno o más monómeros de Fórmula I, II, III, V o V. En otras formas de realización adicionales, el material antiincrustante es un copolímero que contiene uno o más de los monómeros representados por la Fórmula I, II, III, IV o V.

[0085] En algunas formas de realización, las composiciones son composiciones antimicrobianas que contienen un sustrato polimérico y un polímero iónico bipolar, unido de forma covalente al sustrato polimérico. El polímero iónico bipolar puede formarse iniciando la polimerización con radicales presentes en el sustrato polimérico, en presencia de uno o más monómeros, como monómeros de metacrilato de sulfobetaina o metacrilato de carboxibetaina.

[0086] En la presente memoria descriptiva se proporciona también una composición que contiene un polímero iónico bipolar unido de forma covalente a un sustrato polimérico, en la que la composición polimérica tiene una actividad antiincrustante, antimicrobiana y/o antitrombótica mejorada comparada con un polímero formado a partir de mezclas de monómeros iónicos bipolares y no iónicos bipolares. En otra forma de realización, se proporciona una composición polimérica que incluye un polímero iónico bipolar unido de forma covalente a un sustrato polimérico, en la que la composición muestra una actividad antiincrustante, antimicrobiana y/o antitrombótica mejorada comparada con una composición que tiene un polímero iónico bipolar unido a una monocapa autoensamblada inmovilizada en el sustrato a través de una fracción de tiol.

2. Materiales no iónicos bipolares

[0087] El recubrimiento antiincrustante puede contener también un material antiincrustante no iónico bipolar, en solitario o en combinación con un material iónico bipolar. Estos grupos antiincrustantes pueden tener grados variables de rendimiento antiincrustante en una diversidad de entornos. Entre los materiales no iónicos bipolares adecuados se incluyen, pero no se limitan a, poliéteres, como polietilenglicol, copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno-co-óxido de propileno) (PEO-PPO), polisacáridos como dextrano, polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona (PVP) y hidroxietil-metacrilato (HEMA), copolímeros de acrilonitrilo-acrilamida, heparina, materiales de carga mixta y materiales que contienen grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, como los descritos en la patente de EE.UU. nº 7.276.286. Entre las estructuras de polímeros adecuadas se incluyen, pero no se limitan a, polímeros o copolímeros que contienen monómeros de la Fórmula I en la que ZI es sustituido por un grupo principal antiincrustante no iónico bipolar.

3. Comonómeros

[0088] Los polímeros antiincrustantes injertados desde la superficie del sustrato pueden ser un copolímero como, por ejemplo, un copolímero aleatorio o de bloque. Los comonómeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, acrilatos, acrilamidas, compuestos de vinilo, moléculas multifuncionales, como di-, tri- y tetraisocianatos, di-, tri- y tetraoles, di-, tri- y tetraaminas, y di-, tri- y tetracianatos; monómeros cíclicos, como lactonas y lactamas, y combinaciones de los mismos. A continuación se enumeran monómeros de ejemplo:

(1) Metacrilatos cargados o metacrilatos con grupos de aminas primarias, secundarias o terciarias, como sal de potasio de metacrilato de 3-sulfopropilo, sal cuaternaria de metilcloruro de (metacrilato de (2-dimetilamino)etilo), cloruro de [2-(metacrililoiloxi)etil]trimetil-amonio, cloruro de metacrilato de [3-(metacrililoilamino)propil]-trimetilamonio, clorhidrato de metacrilato de 2-aminoetilo, metacrilato de 2-(dietilamino)etilo, metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo, metacrilato de 2-(terc-butilamino)etilo y metacrilato de 2-(terc-butilamino-etilo).

(2) Metacrilatos de alquilo u otros metacrilatos hidrófobos, como metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de isodecilo, metacrilato de fenilo, metacrilato de decilo, metacrilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de estearilo, metacrilato de terc-butilo, metacrilato de tridecilo, metacrilato de 2-naftilo, metacrilato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, metacrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo, metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo, metacrilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, metacrilato de 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo, metacrilato de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, metacrilato de 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentilo, metacrilato de 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluoroocilo y metacrilato de 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecilo.

(3) Metacrilatos reticulables o reactivos, como metacrilato de 2-(trimetilsililoxi)etilo, metacrilato de 3-(triclorsilil)propilo, metacrilato de 3-(trimetoxisilil)propilo, metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo, metacrilato de

trimetilsililo, metacrilato de alilo, metacrilato de vinilo, metacrilato de 3-(acrilóiloxi)-2-hidroxiopropilo, metacrilato de 3-(dietoximetilsilil)propilo metacrilato de 3-(dimetilclorosilil)propilo, metacrilato de 2-isocianatoetilo, metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxi-etilo, metacrilato de 3-cloro-2-hidroxiopropilo, metacrilato de hidroxibutilo, metacrilato de glicol, metacrilato de hidroxipropilo y ftalato de 2-hidroxiopropil-2-(metacrilóiloxi)etilo.

- 5 (4) Otros metacrilatos, como metacrilato de éter metílico de etilenglicol, metacrilato de éter metílico de di(etilenglicol), metacrilato de éter fenílico de etilenglicol, metacrilato de 2-butoxi-etilo, metacrilato de 2-etoxi-etilo y metacrilato de éter dicitropentenílico de etilenglicol.

- 10 [0089] También pueden usarse monómeros de tipo condensación.
- [0090] También pueden usarse derivados de acrilamida y/o metacrilamida de los monómeros enumerados anteriormente, así como otros monómeros con enlaces insaturados.
- 15 [0091] Los monómeros multifuncionales, como los di-, tri- o tetraacrilatos, pueden usarse para formar estructuras altamente ramificadas que pueden proporcionar una mayor concentración de grupos antiincrustantes en la superficie.

4. Densidad de materiales antiincrustantes

- 20 [0092] Si se tiene una mayor densidad de cadenas antiincrustantes puede mejorarse el rendimiento antiincrustante. La reducción de la distancia entre cadenas, que puede mejorar el rendimiento, puede conseguirse teniendo una concentración de iniciador más densa. Esto puede conseguirse por imbibición del iniciador en el sustrato o con una capa de base que actúa como o incorpora una alta densidad de iniciador. Las cadenas de polímero más largas y/o las cadenas antiincrustantes ramificadas pueden mejorar adicionalmente el rendimiento.
- 25 [0093] En una forma de realización, la superficie tiene una alta densidad de cadenas de polímero en la superficie. En una forma de realización, la densidad de las cadenas de polímero en la superficie es de aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente $5 \text{mg}/\text{cm}^2$, de aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, o de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. En una forma de realización alternativa, la distancia de cadenas entre
- 30 polímeros es tal que reduce la penetración de materiales incrustantes en el material de recubrimiento, por ejemplo, $<5 \text{nm}$, $<10 \text{nm}$, $<50 \text{nm}$ o $<100 \text{nm}$.

C. Etiquetas fluorescentes y colorimétricas

- 35 [0094] En una forma de realización, la superficie se tiñe o se marca con una o más etiquetas colorimétricas, etiquetas de fluorescencia, o combinaciones de las mismas. Estas etiquetas se usan para visualizar la superficie a simple vista, por espectroscopia, microscopia, o combinaciones de las mismas. Las técnicas de microscopia adecuadas incluyen, pero no se limitan a, microscopia óptica, microscopia fluorescente, y combinaciones de las mismas.
- 40 [0095] La superficie puede teñirse a través de una reacción química o por adsorción física como interacciones carga-carga, interacciones hidrófobas o interacciones hidrófilas. Los compuestos de marcado incluyen, pero no se limitan a, compuestos o derivados de rodamina, fluoresceína, cumarina, naranja B, violeta de cristal, azul de toluidina, violeta de metilo, rojo nuclear, azul de metileno, verde malaquita, magenta, acriflavina y otros
- 45 compuestos azo.
- [0096] En otra forma de realización la modificación superficial, como, por ejemplo, un polímero iónico bipolar, se marca incorporando uno o más monómeros de marcado reactivos en la cadena principal del polímero durante la polimerización. Estos monómeros de marcado incluyen, pero no se limitan a, FITC-metacrilato, FITC-acrilato, rodamina-metacrilato, rodamina-acrilato, sus derivados o cualquier otro acrilato fluorescente, metacrilato, acrilamida, compuesto de vinilo, diol o diamina. La incorporación de estos grupos puede permitir una medida cómoda de la conformalidad y/o el grosor del recubrimiento. Esto puede resultar útil especialmente como una métrica de control de calidad para la verificación de la conformalidad durante la fabricación del recubrimiento en un dispositivo subyacente.
- 50 [0097] En otra forma de realización, la modificación de superficie se tiñe con uno o más compuestos, que pueden visualizarse fácilmente al microscopio electrónico (SEM o TEM). Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, tetraóxido de osmio y tetraóxido de rutenio.
- 55

D. Agentes bioactivos

[0098] En un sustrato pueden inmovilizarse agentes terapéuticos, diagnósticos y/o profilácticos. Estos agentes pueden interactuar de forma pasiva o activa con el entorno *in vivo* circundante. Los agentes también pueden usarse para alterar la química o el entorno *in vivo* circundantes. En una superficie de sustrato pueden inmovilizarse dos o más agentes, de manera que la actividad de los dos agentes sea mayor que la de cualquiera de los agentes en solitario. Una sustancia, material o agente que no se considera activo, puede volverse activo si se inmoviliza un agente activo en la sustancia, material o agente. Los agentes activos incluyen, pero no se limitan a, compuestos inorgánicos, compuestos organometálicos, compuestos orgánicos o cualquier compuesto sintético o natural, químico o biológico de efecto terapéutico conocido o desconocido.

[0099] En las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden inmovilizarse agentes de adhesión celular. La eficacia de un agente de adhesión celular en la unión a células en entornos complejos puede mejorarse reduciendo la adsorción de proteínas no específicas en la superficie desde la cual se presentan, dado que la fijación celular puede ser un proceso competitivo con otra adsorción de proteínas. Además, puede darse una ventaja en la resistencia a la fijación de cualquier célula distinta a aquella a la que se dirige específicamente el agente de adhesión celular para impedir el bloqueo competitivo de la superficie.

[0100] Los ejemplos de agentes de fijación celular convenientes incluyen, pero no se limitan a, agentes de unión a integrina. Entre los agentes de unión a integrina de ejemplo se incluyen, pero no se limitan a, péptidos RGD, junto con una serie de variantes que incluyen motivos RGD. Las variantes más largas de este péptido pueden tener una unión más específica a las células diana. Además, la capacidad de presentar localmente concentraciones densas de agentes de fijación celular puede aumentar la eficacia de la fijación celular al crear interacciones multiméricas. Otros agentes de adhesión celular incluyen, pero no se limitan a, péptidos REDV. Pueden usarse agentes de unión a integrina adaptados para una diversidad de aplicaciones que incluyen la osteointegración.

[0101] Los agentes de adhesión celular que se unen a células inmunitarias específicas también pueden beneficiarse de la fijación a iones bipolares. La adhesión de células inmunitarias a la superficie biomédica activa estas células y antecede a su respuesta fenotípica, como la transición de monocitos a macrófagos que puede dar lugar, en algunos casos, a la fusión en células gigantes de cuerpos extraños no deseables. La resistividad inherente a la incrustación aleatoria de proteínas que poseen los iones bipolares proporciona una plataforma única para acoplar biomoléculas que actúan como ligandos específicos para células inmunitarias que incluyen neutrófilos y monocitos. La selección de ligandos apropiados puede primar estas células como funciones beneficiosas en lugar de funciones perjudiciales. Estos ligandos incluyen péptidos o proteínas que se unen específicamente a receptores de células inmunitarias como integrinas, selectinas, complemento o Fc gamma. Cuando se unen a estas proteínas asociadas a células, dichos ligandos pueden estimular las rutas de señalización intracelular que conducen a las respuestas que incluyen reordenaciones citoesqueléticas, producción y secreción de moléculas que incluyen quimioquinas, citocinas y otros quimioatrayentes, e inducción de apoptosis. Los comportamientos deseables que podrían adaptarse mediante presentación de biomoléculas por medio de anclajes iónicos bipolares pueden incluir prevención/reducción en la secreción de citocinas proinflamatorias, potenciación de la fagocitosis y modulación de la liberación de factores solubles que influyen en la integración entre tejido y dispositivo.

[0102] La osteointegración también puede promoverse o inducirse por medio de factores que se beneficiarían de las propiedades antiincrustantes y la presentación estable de los materiales antiincrustantes, como los iones bipolares. Entre los agentes que promueven la osteointegración se incluyen, pero no se limitan a, proteínas morfogénicas óseas, como BMP2 y análogos acortados de las mismas. Las superficies antiincrustantes, como las superficies iónicas bipolares, pueden potenciar la actividad de los agentes diseñados para promover el recrecimiento celular deseado en una superficie. La reducción de la fijación de neutrófilos y macrófagos puede inhibir la respuesta a los cuerpos extraños y permitir que se favorezca el proceso deseado de fijación y crecimiento celular.

[0103] La presentación de agentes antitrombóticos también puede ser más eficaz cuando se anclan a materiales antiincrustantes, como materiales iónicos bipolares, con respecto a otros anclajes. El proceso de la trombosis hace intervenir tanto a rutas superficiales como de volumen. Los iones bipolares han demostrado capacidad para reducir la fijación y activación de plaquetas, reduciendo una ruta. La combinación de un antitrombótico activo que ayude a la reducción de la activación de plaquetas o se dirija directamente a rutas adicionales para la trombosis con un anclaje iónico bipolar podría mejorar el efecto antitrombótico en comparación con la superficie no adherente a plaquetas o el agente antitrombótico en solitario. Entre los agentes antitrombóticos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, trombomodulina, heparina, agentes de unión a albúmina reversibles, agentes de unión a activador de plasminógeno tisular, transglutimasa, agentes de unión a NO reversibles, polilisina,

polímeros sulfonados, inhibidores de trombina que incluyen hirudina, urocinasa y estreptocinasa.

[0104] La infección centrada en el dispositivo sigue siendo un problema importante. Los materiales antiincrustantes, como los materiales iónicos bipolares, pueden reducir de por sí la adhesión microbiana y retrasar el desarrollo de biopelículas. La prevención de adhesión microbiana y biopelícula puede potenciarse adicionalmente en superficies antiincrustantes, como superficies iónicas bipolares, por presentación de antimicrobianos lo que incluye, pero no se limita a, agentes antimicrobianos dirigidos a membranas, péptidos antimicrobianos y agentes antimicrobianos de moléculas pequeñas. Generalmente, los péptidos antimicrobianos son moléculas catiónicas con regiones cargadas e hidrófobas separadas espacialmente. Entre los péptidos antimicrobianos de ejemplo se incluyen péptidos lineales que forman una estructura helicoidal α en membranas o péptidos que forman estructuras en láminas β , estabilizadas opcionalmente con puentes de disulfuro en las membranas. Entre los péptidos antimicrobianos representativos se incluyen, pero no se limitan a, catelicidinas, defensinas, dermcidina, y más específicamente magainina 2, protegrina, protegrina-1, melittina, 11-37, dermaseptina 01, cecropina, caerina, ovispirina, cecropina A híbrido de melittina, y alameticina, o híbridos o análogos de otros AmP. Entre los péptidos antimicrobianos de ocurrencia natural se incluyen péptidos de vertebrados e invertebrados, que incluyen plantas, seres humanos, hongos, microbios e insectos.

[0105] Los péptidos antimicrobianos pueden estar hechos de aminoácidos de ocurrencia natural, aminoácidos de ocurrencia no natural (por ejemplo, aminoácidos y peptidomiméticos sintéticos o semisintéticos), o combinaciones de los mismos. Los péptidos antimicrobianos que conservan su actividad cuando son inmovilizados en una superficie se refieren generalmente como agentes antimicrobianos dirigidos a membrana. Los péptidos antimicrobianos pueden ser inmovilizados en el recubrimiento antiincrustante, el sustrato, la capa de base o combinaciones de los mismos haciendo reaccionar un grupo funcional en el péptido con un grupo funcional en el recubrimiento antiincrustante, el sustrato y/o el primer recubrimiento. Por ejemplo, el péptido puede ser diseñado de manera que tenga un residuo de cisteína que puede usarse para inmovilizar el péptido sobre una superficie haciendo reaccionar el grupo tiol del residuo de cisteína con un grupo reactivo de tiol en la superficie.

[0106] El anclaje de estos agentes por medio de materiales antiincrustantes, como iones bipolares, debe proporcionar una actividad estable a largo plazo. Además, la inmovilización de enzimas que degradan la fijación bacteriana y las proteínas de biopelículas, como glicosilasas, liasas y serinproteasas, o las que degradan las moléculas de señal de comunicación microbianas, como *N*-acilhomoserina-lactona-acilasas, pueden proporcionar una eficacia mejorada en la prevención de episodios iniciales de adhesión microbiana y posterior formación de biopelícula.

[0107] Las superficies antiincrustantes como, por ejemplo, las superficies iónicas bipolares, también pueden presentar una superficie especialmente atractiva para la inmovilización de biomoléculas, como anticuerpos, para su uso como biosensores. Se ha demostrado que los anticuerpos inmovilizados en superficies antiincrustantes como, por ejemplo, superficies iónicas bipolares, conservan tanto la actividad de anticuerpo como la especificidad hacia los antígenos en sangre completa. Podrían diseñarse dispositivos médicos implantados "inteligentes" que detectan la activación indeseada de rutas inmunitarias específicas, como citocinas proinflamatorias, o la presencia de un posible agente infeccioso, tal vez a través de la detección de una toxina microbiana secretada, por ejemplo, usando anticuerpos o biomoléculas específicos adaptados para vigilar estas amenazas. A continuación podrían emplearse estrategias terapéuticas apropiadas antes de que se produzca un resultado desfavorable como, por ejemplo, una infección. La estabilidad de la molécula iónica bipolar *in vivo* proporciona una ventaja singular en este tipo de escenario debido a su longevidad.

III. Procedimientos de preparación de sustratos recubiertos

[0108] Los recubrimientos antiincrustantes creados usando procedimientos de injerto desde la superficie pueden ser altamente resistentes a la incrustación por proteínas, bacterias u otros agentes. A continuación se describen los procedimientos de preparación de estos sustratos recubiertos.

A. Capa de base o prerrecubrimiento

[0109] Los sustratos de dispositivos médicos están compuestos a menudo por múltiples materiales diferentes, cada uno con sus propiedades superficiales propias. Incluso los dispositivos compuestos principalmente por un único polímero pueden prepararse con mezclas de materiales y pueden incluir plastificantes, agentes de radiopacidad y otros aditivos, todos los cuales afectarán a las propiedades superficiales del sustrato. Con el fin de garantizar una composición superficial uniforme para elevar al máximo la adhesión del recubrimiento y la eficacia,

puede colocarse sobre el sustrato un prerrecubrimiento de un único polímero o de una mezcla de polímeros. En una forma de realización en particular, la capa de recubrimiento de base contiene un único polímero. El polímero puede depositarse sobre el sustrato usando una diversidad de técnicas conocidas en la técnica, como inmersión o colada de disolvente, opcionalmente con reticulación covalente de la capa de recubrimiento de base una vez que ha sido aplicada al sustrato. El uso de una capa de base de un único polímero, por ejemplo, puede producir la formación de una superficie de recubrimiento que tiene una identidad y concentración uniforme de grupos funcionales.

[0110] La capa de base puede contener un agente radiopaco, como BaSO₄ o bismuto, para ayudar a la obtención de imágenes radiológicas del sustrato. En una forma de realización el polímero es Tecoflex-93A o Carbothane 85A, que contienen opcionalmente del 0 al 40 % en peso de BaSO₄.

[0111] La capa de base puede incluir también, pero no se limita a, polímeros como poliestireno y poliestirenos sustituidos, polietileno, polipropileno, poli(uretanos), poli(acrilatos y polimetacrilatos, poli(acrilamidas y polimetacrilamidas, poliésteres, polisiloxanos, poliéteres, poli(ortoéster), poli(carbonatos), poli(hidroxicanoatos), polifluorocarbonos, PEEK, teflón, siliconas, resinas epoxídicas, KEVLAR®, NOMEX®, DACRON®, nailon, polialquenos, resinas fenólicas, PTFE, elastómeros naturales y sintéticos, adhesivos y selladores, poliolefinas, polisulfonas, poli(acrilonitrilo, biopolímeros como polisacáridos y copolímeros de látex natural de los mismos, y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, la capa de base contiene pequeñas moléculas o grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxílicos, grupos azida, grupos azo, grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino y grupos siloxano. Estos grupos funcionales pueden usarse como punto de anclaje a partir del cual se inyectará el material antiincrustante y/o se fijarán los agentes terapéuticos, diagnósticos o profilácticos.

[0112] El recubrimiento de sustratos de titanio con una alta densidad de recubrimientos antiincrustantes puede incluir modificación de superficie para introducir grupos funcionales en la superficie de titanio para fijar de forma covalente el recubrimiento. Por ejemplo, pueden crearse grupos hidroxilo sobre la superficie del sustrato usando una solución piraña oxidativa. A continuación, estos grupos pueden usarse para anclaje por enlace covalente de moléculas que presentan fracciones funcionales orgánicas. Alternativamente puede hacerse crecer una capa de óxido de titanio sobre la superficie de titanio por calentamiento en aire a muy altas temperaturas, por ejemplo, de 773 a 1.073°K antes del tratamiento con piraña.

[0113] Los grupos funcionales para anclaje de recubrimientos de base a titanio incluyen, pero no se limitan a, grupos silano, ácido fosfónico y catecol. Por ejemplo, pueden introducirse trimetoxisilanos y triclorosilanos en los sustratos de superficie de titanio exponiendo el sustrato a una solución del silano. Los grupos funcionales pueden estar en la forma de pequeñas moléculas, oligómeros y/o polímeros, incluyendo copolímeros.

[0114] A continuación puede funcionalizarse adicionalmente el sustrato recubierto usando los procedimientos de recubrimiento que se describen a continuación.

40 **B. Procedimientos de recubrimiento por injerto desde la superficie**

[0115] Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva se preparan generalmente usando procedimientos de injerto desde la superficie. El material antiincrustante puede injertarse directamente desde la superficie del sustrato haciendo desarrollarse el polímero a partir de un grupo funcional reactivo sobre la superficie del sustrato. Alternativamente, el sustrato puede recubrirse con una capa de base a partir de la cual se desarrolla el polímero.

[0116] Los procedimientos de recubrimiento por injerto desde la superficie ("graft-from") pueden producir recubrimientos antiincrustantes robustos y densos, desarrollados directamente sobre la superficie del sustrato. Pueden obtenerse densidades del recubrimiento muy superiores usando este procedimiento con respecto a recubrimientos de injerto hacia la superficie ("graft-to), dado que es posible empaquetar estrechamente pequeñas moléculas del iniciador sobre y/o en la superficie del sustrato y/o capa de base, en la que se inicia y se propaga la polimerización, frente a las grandes moléculas de polímeros sintetizadas en solución. Preferentemente, para la fabricación de dispositivos médicos, la química usada debe ser robusta y capaz de superar los pequeños defectos superficiales. Es menos probable que las especies químicas que requieren la formación de monocapas autoensambladas (SAM) u otras capas únicas de iniciador molecular produzcan recubrimientos susceptibles de fabricación. Para algunas aplicaciones, pueden ser preferibles procedimientos que no requieran un control estricto de las condiciones de reacción (ausencia de oxígeno, disolventes anhidros, etc.).

[0117] Los monómeros pueden diseñarse de tal manera que sus cocientes de reactividad produzcan copolímeros alternantes, copolímeros periódicos con un cociente preespecificado de cada monómero, copolímeros u homopolímeros aleatorios. La inclusión de más de dos grupos reactivos en cada unidad monomérica permite la formación de polímeros en estrella, dendrímeros, polímeros de ramificación regular, polímeros de ramificación aleatoria y polímeros de cepillo.

[0118] Los cepillos y peines poliméricos, los copolímeros lineales y ramificados, los dendrímeros, los anclajes y los hidrogeles pueden formarse por medios de síntesis conocidos que incluyen, pero no se limitan a, polimerización de radicales libres, polimerización iónica, polimerización de radicales libres por transferencia atómica (ATRP), polimerización mediada por nitróxido (NMP), polimerización por adición-fragmentación reversible (RAFT), polimerización por metátesis con apertura de anillos (ROMP), polimerización mediada por telururos (TERP) o polimerización por metátesis de dienos acíclicos (ADMET), y polimerización de radicales libres por UV, térmica o redox. En una forma de realización preferida, el polímero se forma usando un proceso de polimerización redox.

[0119] En una disposición de la presente invención, el sustrato, la capa de base o las combinaciones de los mismos no son tratados con plasma u ozono para producir radicales libres para iniciar la polimerización.

1. Procedimientos no por radicales libres

[0120] La polimerización de injerto desde la superficie puede propagarse a través de una reacción catiónica o aniónica, en la que la superficie del sustrato actúa como el iniciador de cationes o aniones o el iniciador catiónico o aniónico es inmovilizado en el sustrato y el monómero contiene una olefina reactiva. Los ejemplos de una polimerización iónica son apertura de anillos aniónica, como en el caso de síntesis de policaprolactona o policaprolactama, en la que la polimerización se produce a través de una fracción de lactona o lactama en una estructura de anillo que contiene un grupo iónico bipolar pendiente. Alternativamente, se polimeriza un anillo orgánico que contiene una o más unidades de insaturación y un grupo iónico bipolar pendiente. En una forma de realización se incluye una olefina pendiente en la unidad monomérica y se usa para reticulación, como en la polimerización por metátesis con apertura de anillos (ROMP).

[0121] Los grupos funcionales a través de los cuales puede procederse a polimerizaciones de injerto desde la superficie pueden introducirse de diversas formas. Por ejemplo, los polímeros de silicona pueden tratarse también con ácido triflúrico para introducir grupos SiH que posteriormente pueden usarse para fijar cadenas de silicona que contienen grupos funcionales apropiados para la superficie. Los sustratos de poliuretano pueden tratarse usando un tratamiento de plasma con CO₂, O₂ y anionia. Los grupos hidroxilo y/o amina resultantes pueden ser sometidos a acrilación para formar fracciones de vinilo en la superficie seguido por anclaje de los cepillos poliméricos. Alternativamente, pueden introducirse funcionalidades amina en la superficie de un sustrato de poliuretano por tratamiento con una molécula di-amino como hexametildiamina a través de aminólisis. Pueden usarse redes poliméricas semiinterpenetrantes o totalmente interpenetrantes para introducir un polímero con grupos amino en un sustrato de poliuretano.

[0122] En otra forma de realización, la polimerización se inicia mediante funcionalización de la superficie del sustrato con una molécula pequeña, como una azida o un alquino terminal, y exponiendo el sustrato a reacciones alternantes entre uno o más monómeros diferentes cada uno de los cuales contiene dos o más sitios reactivos de un solo tipo. Por ejemplo, se hace reaccionar un monómero que contiene dos grupos funcionales azida con la superficie del sustrato seguido por reacción con un monómero que contiene dos alquinos terminales.

2. Procedimientos por radicales libres

[0123] En una forma de realización, los materiales poliméricos antiincrustantes se injertan desde el sustrato usando un procedimiento de polimerización por radicales libres. Las condiciones de polimerización descritas en la presente memoria descriptiva son generalmente suaves en comparación con otros procedimientos de polimerización y así no alteran significativamente las propiedades mecánicas, la flexibilidad o las propiedades dimensionales del sustrato subyacente.

[0124] Entre los ejemplos de procedimientos de polimerización por radicales libres se incluyen, pero no se limitan a, procedimientos iniciados por UV, térmicos y redox. En formas de realización en particular, se promueve el desarrollo de un recubrimiento directamente desde la superficie del sustrato, absorbiendo o adsorbiendo primero uno o más iniciadores, como un iniciador de ultravioleta (UV), térmico o redox en o sobre la superficie del sustrato e iniciando la polimerización de uno o más monómeros desde la superficie. La polimerización se inicia normalmente

por exposición del sustrato embebido en el iniciador con una solución o suspensión del monómero o monómeros que se polimerizarán.

[0125] Pueden añadirse agentes de transferencia de cadena a la solución de monómero para mediar en la cinética de reacción de polimerización por radicales libres desde la superficie. Los agentes de transferencia de cadena incluyen, pero no se limitan a, moléculas que contienen halocarbonos, tioles, ditiocarbamatos, tritiocarbonatos, ditioésteres, xantatos. Los ejemplos de agentes de transferencia de cadena son bromotriclorometano y 4-metilbencenotiol. En una forma de realización los injertos de polimerización por radicales libres están mediados usando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO). En una forma de realización los injertos de polimerización por radicales libres están mediados usando agentes de transferencia de fragmentación por adición reversible (RAFT).

[0126] Para aquellos procedimientos de injerto desde la superficie que requieren un iniciador, el iniciador puede introducirse en la superficie del sustrato usando una diversidad de procedimientos. En una forma de realización, el iniciador se introduce en y/o sobre la superficie del sustrato por fisioadsorción, en la que el iniciador se disuelve en un disolvente o combinación de disolventes. El sustrato se sumerge durante una duración de tiempo predeterminada en un disolvente o combinación de disolventes que contiene el iniciador. Se deja que el sustrato y/o la capa de base se hinchen para embeberse finalmente de iniciador en el volumen del sustrato en o cerca de la superficie del sustrato. La cantidad de iniciador introducida en el sustrato puede controlarse modificando la concentración del iniciador en la solución de disolvente y/o cambiando la cantidad de tiempo durante la cual se deja que el sustrato se impregne en la solución del iniciador.

[0127] En otra forma de realización el iniciador se introduce en la superficie del sustrato o capa de base por quimioadsorción. En esta forma de realización, el iniciador contiene un grupo reactivo que reaccionará químicamente con la superficie del sustrato formando un enlace químico entre el sustrato y el iniciador.

[0128] En otra forma de realización más, el iniciador se introduce en la superficie del sustrato por codeposición de la molécula de iniciador con otro material. Por ejemplo, el iniciador puede disolverse en una solución de polímero. Se deposita una fina película de polímero e iniciador sobre el sustrato sumergiendo el sustrato en esta solución. El iniciador puede iniciar la polimerización directa o indirectamente en la superficie del sustrato, o iniciar la polimerización en el material de codeposición. Entre los ejemplos de materiales de codeposición se incluyen, pero no se limitan a, Tecoflex, CARBOTHANE®, PELLATHANE®, poliuretanos, poliestirenos, poliésteres o sol-geles.

[0129] En otra forma de realización más, el iniciador se incorpora directamente en la cadena principal de un material de recubrimiento, como poliuretano bromado. En esta forma de realización, el recubrimiento se aplica directamente a la superficie del sustrato y las reacciones de polimerización se inician directamente desde el recubrimiento aplicado.

[0130] Para superficies antiincrustantes, el aumento de la concentración de iniciador a través de la parte embebida o de una capa de base puede aumentar la densidad de injerto de cadena. Tener una densidad más elevada de injerto de cadena permite que el polímero antiincrustante evite mejor la penetración de agentes incrustantes en el recubrimiento al aumentar el número de grupos antiincrustantes y/o aumentar la cantidad de reducción de la distancia de cadenas entre polímeros para reducir la penetración de moléculas incrustantes en el recubrimiento. En una forma de realización, el iniciador es embebido (adsorbido) en y sobre la superficie del sustrato. Por ejemplo, el sustrato puede ser expuesto a una solución del iniciador en un disolvente orgánico. El disolvente puede hacer que el sustrato se hinche, lo que permite que el iniciador se absorba en el sustrato. El grado de absorción en el sustrato es una función de la cantidad y la duración del hinchamiento del sustrato.

[0131] Tal como se expone anteriormente, el oxígeno puede actuar como un inhibidor en polimerización de radicales libres ya que puede reaccionar rápidamente con los radicales libres generados por el iniciador para formar especies de radicales estables, que a su vez pueden reaccionar con otras especies de radicales para formar especies no reactivas que ponen fin a la polimerización. Por tanto, normalmente se usa la creación de un entorno exento de oxígeno por desgasificación con nitrógeno o argón o vacío para eliminar el oxígeno antes de y durante la polimerización. Sin embargo, sería preferible no requerir dichas etapas de desgasificación en la producción comercial.

[0132] Alternativamente, es posible reducir al mínimo el oxígeno en el sistema llenando el reactor con las mezclas de reacción y desplazando así físicamente el oxígeno en el reactor. En otra forma de realización, pueden

añadirse reactivos de secuestro de oxígeno a la mezcla de reacción. Entre los reactivos de secuestro de oxígeno adecuados se incluyen, pero no se limitan a, (meta)peróxido de sodio, riboflavina y ácido ascórbico. Estos agentes pueden mejorar la eficacia del polímero resultante si la polimerización se realiza en condiciones que no son inertes.

5 i. Iniciadores de UV

[0133] En una forma de realización, el iniciador es un iniciador de ultravioleta (UV). El sustrato y el iniciador se colocan normalmente en una solución acuosa desgasificada que contiene un monómero iónico bipolar y se exponen a luz UV, iniciando la polimerización por radicales libres de injerto desde la superficie sobre la superficie del sustrato.

[0134] Entre los ejemplos de iniciadores de radicales de UV se incluyen, pero no se limitan a, 1-hidroxiclohexilfenilcetona, 2,2-dietoxiacetofenona, 2-bencil-2-(dimetilamino)-4'-morfolinobutiropfenona, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona, 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona, 2-metil-4'-(metiltio)-2-morfolinopropiofenona, 3'-hidroxiacetofenona, 4'-etoxiacetofenona, 4'-hidroxiacetofenona, 4'-fenoxiacetofenona, 4'-terc-butil-2',6'-dimetilacetofenona, difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfino-óxido/2-hidroxi-2-metilpropiofenona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4,4'-dimetilbencilo, éter etílico de benzoína, éter isobutílico de benzoína, éter metílico de benzoína, benzoína, 2-metilbenzofenona, 3,4-dimetilbenzofenona, 3-hidroxibenzoína, 3-metilbenzofenona, 4,4'-bis(dietilamino)benzofenona, 4,4'-dihidroxibenzoína, 4,4'-bis[2-(1-propenil)fenoxi]benzofenona, 4-(dietilamino)benzofenona, 4-benzoilbifenilo, 4-hidroxibenzoína, 4-metilbenzofenona, dianhídrido benzofenona-3,3',4,4'-tetracarboxílico, benzofenona, benzoilformato de metilo, cetona de Michler, sulfonios, yodios, 2-(4-metoxiestiril)-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina, p-toluenosulfonato de difenilyodonio, perfluoro-1-butanosulfonato de N-hidroxi-5-norbomen-2,3-dicarboximida, triflato de N-hidroxinaftalimida, 2-terc-butylantraquinona, 9,10-fenantrenoquinona, sal sódica monohidratada de ácido antraquinona-2-sulfónico, alcanforquinona, óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina, 10-metilfenotiazina, tioxantones e IRGRCURE 2959.

ii. Iniciadores térmicos

[0135] En otra forma de realización se usa un iniciador activado por calor (térmico), en lugar del iniciador de UV descrito anteriormente, y la polimerización de injerto desde la superficie se inicia calentando la temperatura de la solución de monómero acuosa a una temperatura deseada y manteniendo la temperatura constante hasta que se completa la polimerización.

[0136] Entre los iniciadores térmicos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, peroxibenzoato de terc-amilo, 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico), 2,2'-azobis[(2-carboxietil)-2-metilpropionamida], 2,2'-azobis(4-metoxi-2,3-dimetilvaleronitrilo), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), peróxido de benzoílo, 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexino, bis(1-(terc-butilperoxi)-1-metiletil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, hidroperóxido de terc-butilo, peracetato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peroxibenzoato de terc-butilo, carbonato de terc-butilperoxiisopropilo, hidroperóxido de cumeno, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dicumilo, peróxido de lauroílo, peróxido de 2,4-pentanediona, ácido peracético, persulfato de potasio.

[0137] La temperatura a la que se calienta la solución depende del monómero y/o el iniciador. Entre los ejemplos de iniciadores de radicales térmicos se incluyen, pero no se limitan a, compuestos azo como azobisisobutironitrilo (AIBN) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ABCN). La reacción de polimerización por radicales libres de injerto desde la superficie se inactiva mediante el rápido enfriamiento de la solución de reacción solución en nitrógeno líquido.

50 iii. Iniciadores redox

[0138] En otra forma de realización, se usa un sistema de iniciador redox para iniciar la polimerización desde la superficie del sustrato. El sistema de iniciador redox incluye normalmente un par de iniciadores: un oxidante y un agente reductor. La química redox descrita en la presente memoria descriptiva puede modificarse para preparar materiales poliméricos antiincrustantes, por ejemplo, en forma de cepillos, como cepillos de polímeros iónicos bipolares. La iniciación redox se considera la reacción de transferencia monoeléctrica más eficaz para generar con eficiencia radicales libres en condiciones suaves.

[0139] Entre los oxidantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a, peróxido, persulfatos,

peroxidisulfatos, peroxidifosfato, permanganato, sales de metales como Mn(III), Ce(IV), V(V), Co(III), Cr(VI) y Fe(III).

[0140] Entre los agentes reductores adecuados se incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas como Fe(II), Cr(II), V(II), Ti(III), Cu(II), Ag(I), y oxiácidos de azufre, hidroxiácidos, alcoholes, tioles, cetonas, aldehídos, aminas y amidas.

[0141] La polimerización puede iniciarse mediante radicales formados directamente a partir de la reacción redox y/o por macrorradicales formados por la abstracción de un átomo de hidrógeno desde el sustrato por los radicales temporales formados durante la reacción redox.

[0142] En una forma de realización, el sustrato se recubre con un recubrimiento de capa de base y el material antiincrustante se injerta desde la capa de base por polimerización redox. El recubrimiento de capa de base contiene oxidantes o agentes reductores. En una forma de realización preferida, la capa de base contiene uno o más agentes reductores, como ácidos, alcohol, tioles, cetonas, aldehídos, aminas y amidas. Se usa un oxidante para reaccionar con uno o más grupos funcionales de la capa de base con el fin de formar radicales que inicien la polimerización de injerto desde la superficie.

[0143] En una forma de realización en particular, la capa de base es un copolímero con grupos pendientes de cadenas alifáticas que contienen grupos hidroxilo y/o silanol. Dichos materiales pueden usarse para formar una capa de base en sustratos poliméricos, como poliuretano (PU). Un oxidante, como un oxidato de Ce(IV), reacciona con el grupo hidroxilo en condiciones suaves para formar radicales hidroxilo en la capa de base con el fin de desarrollar los cepillos de polímeros iónicos bipolares.

[0144] En otra forma de realización más, se usa un par de peróxidos y sales metálicas (como Fe(II) según se usa en la reacción de Fenton) en la polimerización redox para formar los cepillos de polímeros iónicos bipolares en polímeros como poliuretano. Peróxidos como peróxido de benzoílo, peróxido de lauroílo, peróxido de hidrógeno o peróxido de dicumilo se embeben en el polímero como, por ejemplo, poliuretano sumergiendo el polímero en una solución de peróxido en un disolvente orgánico durante un periodo de tiempo predeterminado y se secan. El peróxido que contiene polímero se coloca en una solución de monómero. La polimerización redox se inicia mediante la adición de iones metálicos, por ejemplo, iones metálicos de Fe(II), como cloruro de Fe(II), sulfato de Fe(II), sulfato amónico de Fe(II) o gluconato de Fe(II) a temperatura ambiente o temperatura elevada a la solución de monómero.

[0145] Para modificar la superficie de un artículo y/o la polimerización por injerto de una superficie, se ha encontrado especialmente útil el uso de pares redox hidrófobo-hidrófilo. Por ejemplo, puede embeberse un material hidrófobo con la parte hidrófoba de un sistema de iniciación redox. La "imbibición" puede incluir la adsorción física del iniciador en la superficie y/o la penetración parcial del iniciador en la superficie hidrófoba. La imbibición puede facilitarse mediante el uso de un disolvente.

[0146] A continuación, la superficie embebida se modifica mediante tratamiento con monómeros hidrófilos en presencia del miembro hidrófilo del par redox. El injerto puede iniciarse en la interfaz hidrófoba-hidrófila mediante procesos redox. Este procedimiento puede ser útil para recubrir superficies de polímero que tienen formas geométricas complicadas.

[0147] El uso de pares hidrófobo-hidrófilo tiene muchas ventajas que incluyen la limitación de la difusión de los iniciadores redox en el injerto acuoso y el sustrato debido a la naturaleza hidrófoba e hidrófila de los iniciadores. La difusión incontrolada de los miembros redox puede conducir a polimerización de la solución y menor funcionalización superficial. Por ejemplo, si los dos miembros son hidrófilos, es más probable que la polimerización se produzca en la solución de monómero, reduciendo la cantidad de polímero injertada desde el sustrato. La difusión incontrolada de los miembros redox también puede conducir a reacciones no deseadas de radicales en el sustrato.

[0148] Los miembros de iniciador adecuados incluyen, pero no se limitan a, peroxibenzoato de terc-amilo, 4,4-azobis(ácido 4-cianoaléxico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), peróxido de benzoílo, 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexino, bis(1-(terc-butilperoxi)-1-metiletil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano, hidroperóxido de terc-butilo, peracetato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peroxibenzoato de terc-butilo, carbonato de terc-butilperoxiisopropilo, hidroperóxido de cumeno, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dicumilo, peróxido de lauroílo, peróxido de 2,4-pentanodiona 125, ácido peracético y persulfato de potasio.

- [0149]** Otros sistemas redox adecuados incluyen, pero no se limitan a, (1) peróxidos en combinación con un agente reductor como peróxido de hidrógeno o peróxidos de alquilo, arilo o acilo en combinación con Fe^{2+} , Cr^{2+} , V^{2+} , Ti^{3+} , Co^{2+} , Cu^+ o aminas; complejos de iones de metales de transición como, por ejemplo, acetilacetato y peróxidos de cobre (II); cloruro de cinc y AIBN; (2) reductores inorgánicos y oxidantes inorgánicos, como O_3 , SO_3SO_3 , HSO_3^- , SO_3^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ en combinación con un oxidante inorgánico como Fe^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Fe^{3+} , ClO_3^- , H_2O_2 ; (3) pares redox orgánico-inorgánico, como oxidación de un alcohol por Ce^{4+} , V^{5+} , Cr^{6+} , Mn^{3+} ; (4) monómeros que pueden actuar como un componente del par redox, como tiosulfato más acrilamida, tiosulfato más ácido metacrílico y N,N-dimetilanilina más metacrilato de metilo, y (5) sistemas de boro-alquil-oxígeno.
- 10 **[0150]** Para sustratos que requieren recubrimiento en las superficies internas y externas, se requieren consideraciones adicionales para iniciar la polimerización. Pueden usarse iniciadores térmicos; sin embargo, la elevada temperatura requerida normalmente puede influir adversamente en el material de sustrato. Los enfoques basados en UV deben diseñarse de tal manera que puedan penetrar a través del material o pueden aplicarse intraluminalmente, por ejemplo desde una fuente de fibra óptica enroscada en la luz. Esto puede conseguirse seleccionando un iniciador fotoactivo que sea lábil para una longitud de onda UV no absorbida por el polímero del sustrato. En general, la irradiación UV con longitudes de onda más bajas es menos absorbida y penetra más fácilmente que la UV de longitudes de onda más altas.
- 20 **[0151]** En contraste, las químicas redox generalmente no requieren una línea visual directa a una fuente luminosa para iniciar la polimerización ya que la polimerización no se inicia fotolíticamente y, por tanto, puede ser ventajoso para recubrimiento de sustratos que tienen una o más superficies que son difíciles de exponer a la fuente UV, como las luces de los catéteres. Además, la polimerización redox normalmente puede realizarse a bajas temperaturas, por ejemplo, menos de 60 °C, menos de 55 °C, menos de 50 °C, menos de 45 °C, menos de 40 °C, menos de 35 °C o menos de 30 °C.
- 25 **[0152]** Los materiales poliméricos antiincrustantes pueden injertarse desde una superficie usando los procedimientos generales descritos en los ejemplos. En una forma de realización, puede prepararse una solución que contiene del 1 % al 5 % (p/p) de uretano disolviendo el peso apropiado de granzas de uretano en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano, y diluyendo la solución con un segundo disolvente, como metanol. La concentración final de metanol está preferentemente entre el 10 % y el 90 %, más preferentemente entre el 15 % y el 85 %, con la máxima preferencia del 60 %. Se añaden una o más moléculas de iniciador adecuadas, como peróxido de benzoílo o peróxido de dicumilo, a la solución de polímero a una concentración normalmente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10 %. Sin embargo, pueden usarse concentraciones por debajo del 0,25 % y por encima del 10 %.
- 30 **[0153]** Cualquier sustrato deseado puede exponerse a la solución de polímero/iniciador una vez o varias veces hasta que se consiga un grosor de recubrimiento y/o una concentración superficial de iniciador deseados. Normalmente, el disolvente se extrae, por ejemplo, por evaporación, del sustrato recubierto entre cada exposición a la solución, en el caso en que el sustrato se someta a exposición varias veces. Después de la exposición final, se deja que el sustrato se asiente durante al menos 10 minutos para permitir la evaporación de todo disolvente residual, antes de colocarlo en una mezcla de reacción de polimerización.
- 40 **[0154]** El procedimiento descrito anteriormente puede usarse para embeber altas concentraciones del iniciador en y/o sobre el sustrato o capa de base. Las concentraciones de iniciador altas producen superficies recubiertas con alta densidad lo que mejora la actividad antiincrustante de la composición. Por ejemplo, las superficies cubiertas de alta densidad contienen cadenas de polímero que tienen distancias de cadena entre polímeros suficientemente pequeñas para impedir la penetración de moléculas incrustantes en el recubrimiento, incrustando así la superficie del sustrato.
- 50 **[0155]** El procedimiento general descrito anteriormente puede modificarse en caso necesario para admitir diferentes materiales de sustrato, sistemas iniciadores y/o composiciones de monómeros.

C. Inmovilización de agentes bioactivos sobre el sustrato

- 55 **[0156]** En un procedimiento de injerto desde la superficie ("graft-from"), el agente activo normalmente será inmovilizado en el material antiincrustante después de que se haya desarrollado el material antiincrustante desde la superficie.
- [0157]** El agente activo puede ser coinmovilizado con el material antiincrustante en una estructura lateral. En

los procedimientos de injerto desde la superficie, puede desarrollarse un anclaje desde la superficie e inmovilizarse el agente activo en el anclaje. Alternativamente, el agente activo puede ser inmovilizado directamente en la superficie sin el uso de un anclaje.

- 5 **[0158]** Los agentes activos pueden ser inmovilizados de forma covalente o no covalente directamente sobre el sustrato, sobre la capa de base, sobre el material antiincrustante, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el agente activo es inmovilizado de forma covalente haciendo reaccionar uno o más grupos funcionales en el agente activo con uno o más grupos funcionales en el sustrato, la capa de base y/o el material antiincrustante. Los enlaces covalentes pueden estar formados por una diversidad de mecanismos de reacción que
10 incluyen, pero no se limitan a, reacciones de sustitución, adición y condensación.

IV. Procedimientos de uso

- [0159]** Los materiales descritos anteriormente pueden estar en la forma de un dispositivo médico al que se
15 aplica el material antiincrustante como un recubrimiento. Entre los dispositivos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, instrumentos quirúrgicos, médicos u odontológicos, dispositivos oftálmicos, tratamientos de heridas (vendas, suturas, soportes celulares, cementos óseos, partículas), aparatos, implantes, soportes, material de sutura, válvulas, marcapasos, endoprótesis, catéteres, varillas, implantes, dispositivos de fijación de fracturas, bombas, tubos, cableado, electrodos, dispositivos anticonceptivos, productos de higiene femenina, endoscopios, apósitos de
20 heridas y otros dispositivos, que entran en contacto con el tejido, especialmente tejido humano.

A. Materiales fibrosos y de partículas

- [0160]** En una forma de realización, los materiales antiincrustantes se recubren directamente en un material
25 fibroso, se incorporan en un material fibroso o se recubren indirectamente en un material fibroso (por ejemplo, recubiertos en un recubrimiento superficial diferente). Entre ellos se incluyen apósitos de heridas, vendas, gasas, cinta; almohadillas, esponjas, que incluyen esponjas tejidas y no tejidas y las diseñadas específicamente para intervenciones quirúrgicas odontológicas u oftálmicas (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.098.728; 4.211.227; 4.636.208; 5.180.375; y 6.711.879), papel o materiales poliméricos usados como paños quirúrgicos,
30 pañales desechables, cintas, vendas, productos femeninos, suturas y otros materiales fibrosos.

- [0161]** Los materiales fibrosos son útiles también en dispositivos de cultivo celular e ingeniería de tejidos. La contaminación bacteriana y fúngica es un problema importante en cultivos de células eucariotas y se proporciona así un modo seguro y eficaz de reducir al mínimo o eliminar la contaminación de los cultivos, a la vez que se permite la
35 fijación selectiva de las células deseadas a través de la incorporación de proteínas de adhesión dirigida en el material.

- [0162]** Los agentes antiincrustantes se unen también fácilmente a partículas, incluyendo nanopartículas, micropartículas, perlas milimétricas o formadas en micelas, que tienen usos en diversas aplicaciones, entre ellas
40 cultivo celular, tal como se menciona anteriormente, y administración de fármacos. Las micelas poliméricas antiincrustantes y biocompatibles evitarían la desnaturalización de proteínas evitando la activación de la respuesta inmunitaria para permitir una administración más sigilosa de la terapéutica deseada.

B. Materiales implantados e insertados

- 45 **[0163]** El material antiincrustante puede también aplicarse directamente a, o incorporarse en, sustratos poliméricos, metálicos o cerámicos. Entre los dispositivos adecuados se incluyen, pero no se limitan a, instrumentos quirúrgicos, médicos u odontológicos, oxigenadores sanguíneos, bombas, tubos, cableado, electrodos, dispositivos anticonceptivos, productos de higiene femenina, endoscopios, injertos, endoprótesis, marcapasos, cardioversores-desfibriladores implantables, dispositivos terapéuticos de resincronización cardíaca, dispositivos de asistencia ventricular, válvulas cardíacas, catéteres (incluyendo vasculares, urinarios, neurológicos, peritoneales, intervencionistas, etc.), derivaciones, drenajes de heridas, membranas de diálisis, cámaras de perfusión, implantes cocleares, tubos endotraqueales, cables de guiado, bolsas de recogida de líquidos, sensores, tratamientos de
50 heridas (apósitos, vendas, suturas, soportes celulares, cementos óseos, partículas), dispositivos oftálmicos,
55 dispositivos ortopédicos (implantes de cadera, implantes de rodilla, implantes de columna, tornillos, placas, remaches, barras, clavos intramedulares, cementos óseos, tendones artificiales, y otros dispositivos protésicos o dispositivos de reparación de fracturas), implantes dentales, implantes de mama, implantes de pene, implantes maxilofaciales, implantes estéticos, válvulas, aparatos; soportes, material de sutura, agujas, mallas de reparación de hernias, bandas vaginales y cintas vaginales sin tensión, dispositivos de regeneración de tejidos o cultivo celular, u

otros dispositivos médicos usados dentro de o en contacto con el cuerpo o cualquier parte de cualquiera de ellos. Preferentemente, el recubrimiento antiincrustante en la presente memoria descriptiva no afecta significativamente de forma adversa a las propiedades físicas deseadas del dispositivo lo que incluye, pero no se limita a, flexibilidad, durabilidad, resistencia a la contorsión, resistencia a la abrasión, conductividad térmica y eléctrica, resistencia a la tracción, dureza, presión de rotura, etc.

[0164] En una forma de realización, el sustrato es un catéter introducido por vía vascular como un catéter central de inserción periférica (PICC), un catéter venoso central (CVC) o un catéter de hemodiálisis, válvulas venosas, parches punctales y dispositivos e implantes intraoculares.

10

[0165] En otra forma de realización, el sustrato es un catéter introducido por vía vascular formado a partir de un poliuretano o CARBOTHANE® de calidad médica o formado a partir de un material recubierto con un poliuretano o policarbotano de calidad médica.

15 C. Recubrimientos, pinturas, baños, nebulizadores

[0166] Los materiales antiincrustantes pueden añadirse también a pinturas y otros recubrimientos y filtros para prevenir el mildiu, la contaminación bacteriana, y en otras aplicaciones en las que es deseable prevenir la incrustación, como aplicaciones marinas (recubrimientos de los cascos de los barcos), lentes de contacto, implantes dentales, recubrimientos para sensores *in vivo*, dispositivos para separaciones, como membranas para suspensión microbiana, separación de biomoléculas, fraccionamiento de proteínas, separación celular, tratamiento de aguas residuales, biorreactores y procesamiento de alimentos.

[0167] Otras aplicaciones incluyen el tratamiento de fibras, partículas y películas para aplicaciones en material textil, aditivos, aparatos eléctricos/ópticos, materiales de envasado y colorantes/tintas.

Ejemplos

Ejemplo 1. Injerto de polímero iónico bipolar en poliuretano usando iniciador de UV de benzofenona

30

[0168] Etapa 1. Impregnación con benzofenona. Se colocaron muestras de poliuretano en un frasco VWR o de pírex de 1 l. A este frasco se le añadieron 160 ml de una solución al 10 % (p/v) de benzofenona en acetona. Después de añadir una varilla de agitación, el frasco se tapó, se cubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agitó durante toda la noche. Se decantó la solución de benzofenona de las piezas de poliuretano; se añadieron 150 ml de acetona, y se agitó con las muestras de poliuretano durante 30 minutos, se cubrió con papel de aluminio. Se filtraron las muestras usando un embudo Buchner grande y se deslavó con acetona. Se colocaron las muestras en una placa de Petri de vidrio, se secó con una corriente de gas nitrógeno, y se colocó en papel de aluminio en la oscuridad durante toda la noche.

35

[0169] Etapa 2. Injerto UV. Se taponó la parte inferior de tubos de cristal de cuarzo con tapones de goma y se aseguró con película autosellante. Se envolvió cinta de teflón alrededor de la parte superior del tubo para asegurar un cierre estanco con el tapón superior. Las muestras de poliuretano impregnadas con benzofenona se colocaron en los tubos, y se taponó la parte superior del tubo con tapones de goma y se aseguró con película autosellante. Después de purgar la solución de SBMA al 10 % (p/v) en agua y todos los tubos de reacción de cuarzo con argón durante 35 min, se transfirió la solución de monómero a cada tubo de reacción, y se aseguraron los extremos con película autosellante. Se golpearon ligeramente las burbujas de manera que se asentaran encima de la solución. Se colocaron los tubos en vertical en un reactor UV y se irradiaron con centrifugación durante 6 horas. Después de retirar los tubos del reactor, se deslavarón una a una todas las muestras de poliuretano con agua caliente y se agitó durante toda la noche en 1 x PBS y se almacenaron en tubos de cultivo de plástico en 1 x PBS a 4 °C. Puede usarse un procedimiento análogo para crear recubrimientos de carboxibetaína usando monómeros como CBMA en lugar de SBMA.

40

45

[0170] Se valoraron todas las muestras de SBMA producidas en varillas de poliuretano de 10 French (3,33 mm) en cuanto a rendimiento antitrombótico exponiéndolas a sangre de bovino recién recogida en un bucle de flujo durante 2 horas con plaquetas radiomarcadas. Las muestras de SBMA y de CBMA preparadas con este procedimiento de UV mostraron aproximadamente una reducción del 80 % en plaquetas adsorbidas y una reducción visual sustancial del trombo.

50

Ejemplo 2: Injerto de polímero iónico bipolar en poliuretano con capa de base y polimerización redox de Ce(IV)*Síntesis de copolímero*

5

[0171] Se añaden 50 ml de metanol anhidro en un matraz seco de 250 ml junto con 4 ml de metacrilato de laurilo y 4 ml de metacrilato de 2-hidroxietilo. Después de purgar con nitrógeno durante 5 min, se añaden 0,3 ml de metacrilato de 3-(trimetoxisilil)propilo para continuar la desgasificación. La polimerización se inicia con la adición de 0,2 g de azobisisobutironitrilo (AIBN) a 60 °C en atmósfera inerte con agitación durante 18 h. Se purifica la mezcla de reacción mediante diálisis frente a metanol anhidro (corte de peso molecular 2.000) durante h para obtener la solución de copolímero (solución de capa de base).

Recubrimiento de capa de base

15 **[0172]** Se sumergen sustratos de poliuretano, por ejemplo, varillas de poliuretano de 10 French (3,33 mm), en el 0,5 % de solución de capa de base en metanol durante 3 min en condiciones ambiente, y se extraen y se secan a 60 °C durante 1 h. Se repite el procedimiento anterior de inmersión y secado 4 veces antes de que las muestras se sequen a 60 °C durante 18 h. A continuación se lavan con 1 x PBS durante 18 h antes de lavado con agua DI y secado por aire.

20

Polimerización por injerto mediada por Ce(IV)

[0173] Se añaden muestras recubiertas con capa de base en el matraz con el 10 % de solución acuosa de SBMA con 1 mg/ml de sulfato amónico de cerio (IV) y se purga con nitrógeno durante 15 min. A continuación se lleva a cabo la reacción a 45 °C durante 2 h en agitación. Se extraen las muestras y se lavan con PBS para eliminar el homopolímero adsorbido. Mediante ELISA, las muestras tratadas muestran el 83 % de reducción en absorción de fibrinógeno.

25

Ejemplo 3: Injerto de polímero iónico bipolar en polimerización redox de poliuretano con peróxido de dicumilo-gluconato de Fe(II)

30

Imbibición de peróxido de dicumilo

[0174] Se sumergen varillas de poliuretano de 10 French (3,33 mm) en solución al 10 % de peróxido de dicumilo en acetona o metanol durante 2 h, se secan con flujo de aire y se mantienen al aire durante 18 h.

35

Polimerización redox

[0175] Se coloca el 10,5 % de solución acuosa de SBMA y varillas de poliuretano tratadas con peróxido de dicumilo en un matraz con agitación magnética, y a continuación se purga con argón durante 10 min antes de la adición de 100 mM de solución de gluconato de Fe(II). La solución final de SBMA y gluconato de Fe(II) es del 10 % (p/p) y 5 mM, respectivamente. Se prosigue con la purga con argón durante otros 20 min. A continuación se lleva a cabo la reacción a 60 °C durante cinco horas. A continuación se extraen las muestras son y se lavan en 1 x PBS durante toda la noche. Mediante ELISA, las muestras tratadas muestran hasta el 90 % de reducción de adsorción de fibrinógeno.

45

[0176] Con el fin de evaluar la actividad antiincrustante de sustratos que tienen luz, se recubrieron tubos de doble luz d de poliuretano de 14 French (4,67 mm) según el ejemplo 3. Las muestras tratadas muestran hasta el 90 % de reducción de adsorción de fibrinógeno usando el ensayo descrito anteriormente.

50

Ejemplo 4. Adsorción de proteínas y formación de biopelícula de varillas de poliuretano recubiertas con SBMA por UV y redox*Ensayo de colonización de 24 horas*

55

[0177] Se incubó SBMA por redox preparada en el ejemplo 3, SBMA por UV preparada en el ejemplo 1 y varillas de carbotano de control con suero fetal bovino al 50 % durante 18 horas. A continuación se incubaron las muestras con *S. aureus* ATCC 25923 durante 24 h con una concentración planctónica de inicio de $1-3 \times 10^5$ UFC/ml

en TSB al 1 % con agitación a 37 °C. Después de 24 h, la biopelícula acumulada en los materiales se extrajo por sonicación, y se cuantificó el número total de células bacterianas a través de siembra en placa con dilución. Se vigilaron las concentraciones planctónicas adicionales al final del ensayo para asegurarse de que no son compuestos lixiviables tóxicos que pudieran crear artefactos en el ensayo. Después de incubar las placas durante 24 h a 37 °C, se contaron las colonias y se determinó el número de células viables que estaban presentes en cada muestra. Cada experimento se realizó por triplicado usando cuatro muestras de cada material.

[0178] Con respecto al control, las muestras de SBMA por redox mostraron una media de reducción de 1,96 log (DT 0,57 log, $p < 0,001$) en la colonización ($n=44$), y las de SBMA por UV mostraron una media de reducción de 2,34 log (DT 0,22 log, $p < 0,001$) ($n=24$).

Ejemplo 5. Actividad antitrombótica de varillas recubiertas con carboxibetaina

Modelo de trombosis in vivo

[0179] Se mostró el rendimiento *in vivo* extendido de modificaciones de carboxibetaina basadas en UV preparadas tal como se describe en el Ejemplo 1 en una implantación en la vena cefálica de 7 días de varillas de Tecoflex recubiertas en carneros. En breve, se introdujeron artículos de prueba que consistían en varillas de Tecoflex® de 4 Fr. (1,33 mm) x 15 cm de tratadas con modificación CB o sin modificar en las venas cefálicas de carneros de Suffolk de dos años de edad. Después de 7 días, se anestesió a los carneros, se tomaron muestras de sangre periférica y se ligaron y cortaron las venas cefálicas, dejando el artículo implantado en la vena durante el procedimiento de retirada. A continuación se cortó la vena axialmente y se abrió con cuidado sin perturbar el trombo en las varillas implantadas. Se valoró la masa de trombo total en los artículos con y sin recubrimiento. Cada animal recibió un dispositivo con recubrimiento y sin recubrimiento para controlar la variabilidad entre distintos animales. Se observó una reducción del 72 % en el peso del trombo con respecto a los controles de Tecoflex colocados en las venas opuestas de los mismos animales (véase fig. 1) y esta reducción se apreciaba visualmente con claridad. Estos datos muestran la capacidad de un recubrimiento no adherente de prevenir la formación de trombosis y el potencial de dichos recubrimientos de conservar su actividad durante periodos de tiempo prolongados.

Ejemplo 6. Homopolímero iónico bipolar en poliuretano con polimerización redox con peróxido de dicumilo

[0180] Se disolvió Tecoflex SG-93A (2,5 g) en tetrahidrofurano a reflujo con agitación vigorosa. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se diluyó con metanol. Las concentraciones de la solución final fueron del 1 % de Tecoflex SG-93A, el 40 % de tetrahidrofurano y el 60 % de metanol. Se añadió peróxido de dicumilo (2,5 g) a una parte alícuota de esta solución de polímero (25 g) y se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo el peróxido de dicumilo.

[0181] Se sumergieron extrusiones de carbotano (14 French [4,67 mm], 11 cm de longitud, doble D) en la solución de iniciador-polímero. Se sumergieron las muestras 1, 2, 4 u 8 veces. Entre cada inmersión, se dejó que se evaporara el disolvente del sustrato durante 1 minuto. Después de la inmersión final, se dejó que todas las muestras reposaran a temperatura ambiente durante 3 horas para eliminar cualquier disolvente residual. Después de la evaporación del disolvente, se cortaron 0,5 cm de cada extremo de las muestras y a continuación se cortaron las muestras por la mitad. Se colocaron muestras de 5,0 cm en 40 ml de viales de vidrio ámbar, que se precintaron con tapón hermético.

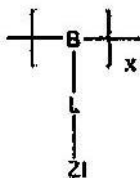
[0182] Se desoxigenaron soluciones separadas de SBMA (91,2 g en 432 ml de agua desionizada) y gluconato de Fe (II) (1,02 g en 12 ml de agua desionizada) mediante formación de burbujas con argón a través de cada solución durante 30 minutos con agitación. Mientras estas soluciones se estaban desoxigenando, se lavaron con argón los viales de vidrio ámbar que contenían extrusiones de 5 cm durante 30 minutos.

[0183] Se añadió solución de SBMA (36 ml) a cada matraz mediante jeringa seguido por adición de solución de gluconato de Fe(II) (1 ml) mediante jeringa. Se calentaron los viales a 37 °C en un agitador de reacción y se dejó que la reacción continuara durante 24 horas mientras se agitaba a 680 RPM.

[0184] Después de la reacción, se retiraron todas las muestras de los viales de reacción, se deslavarón tres veces con 1 x solución salina con tampón de fosfato (PBS). Las muestras deslavadas se impregnaron durante 2 días en 1 x PBS antes de someterlas a ensayo usando un ensayo de fibrinógeno radiomarcado.

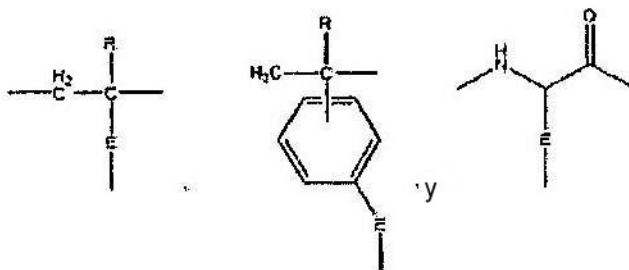
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un sustrato, que comprende opcionalmente una capa de base inmovilizada en el sustrato, habiéndose enlazado de forma covalente al sustrato o la capa de base un material polimérico antiincrustante, en la que el material polimérico se injerta desde el interior del sustrato o la capa de base cuando esta está presente, comprendiendo dicha composición un iniciador de polimerización embebido en el sustrato, o la capa de base cuando esta está presente.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el sustrato se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (a) materiales metálicos, que pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en titanio y sus aleaciones, acero inoxidable, tantalio, paladio, circonio, niobio, molibdeno, níquel-cromo, cobalto o sus aleaciones, y combinaciones de los mismos;
- (b) cerámicas, que pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en óxidos, carburos o nitruros de los elementos metálicos de transición o elementos metaloides;
- (c) polímeros, que pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en poliestireno y poliestirenos sustituidos, poli(uretanos), poli(acrilatos) y polimetacrilatos, poli(acrilamidas) y polimetacrilamidas, poliésteres, polisiloxanos, poliéteres, poli(ortoéster), poli(carbonatos), poli(hidroxicarbonatos), polifluorocarbonos, PEEK, teflón, siliconas, resinas epoxídicas, poliamidas y copolímeros de las mismas, nailon, polialquenos, resinas fenólicas, PTFE, elastómeros naturales y sintéticos, adhesivos y selladores, poliolefinas, polisulfonas, poli(acrilonitrilo), polisacáridos, y combinaciones de los mismos;
- (d) materiales tejidos;
- (e) materiales no tejidos;
- (f) silicio; y
- (g) combinaciones de los mismos;
- dicho sustrato puede ser opcionalmente un sustrato tratado con peróxido y/o puede estar exento de tior.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que el polímero es poliuretano o un poliuretano con base de policarbonato.
4. La composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el sustrato no es oro ni vidrio.
5. La composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la capa de base es un poliuretano.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el material polimérico antiincrustante es un polímero iónico bipolar que puede seleccionarse entre:
- (i) un homopolímero o copolímero que comprende uno o más monómeros que tienen la fórmula siguiente:



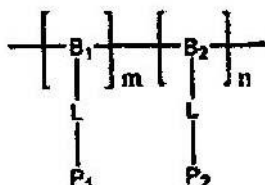
- en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en:

45



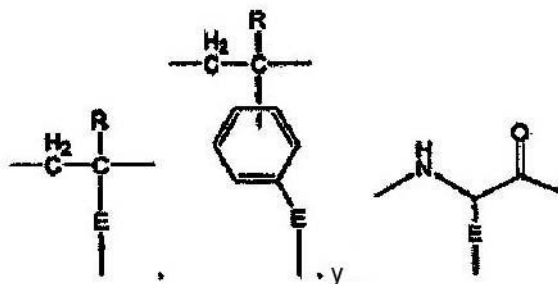
- en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o alquilo no sustituido;
 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido, alquilo no sustituido, $-(CH_2)_yC(O)O-$ y $-(CH_2)_yC(O)NR^2$;
 Y es un número entero de 0 a 12;
 L está ausente o es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más átomos de oxígeno;
 ZI es un grupo iónico bipolar; y
 x es un número entero de 3 a 1.000;

- 10 (ii) un homopolímero de metacrilato de sulfobetaina (SBMA) o sulfobetaina acrilamida;
 (iii) un copolímero que comprende metacrilato de sulfobetaina (SBMA) o sulfobetaina acrilamida;
 (iv) un polímero que tiene la estructura siguiente:



15

en la que
 B_1 y B_2 se seleccionan independientemente entre



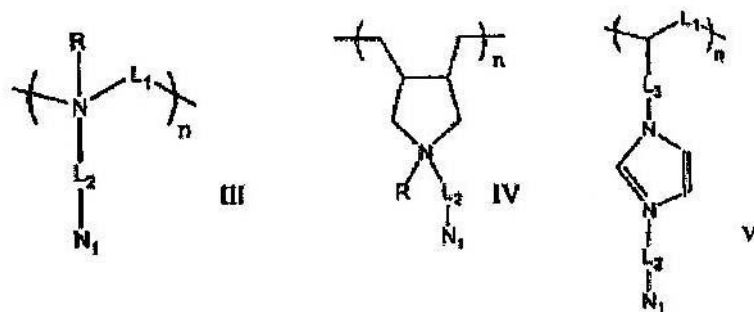
20

y

- R se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 25 E se selecciona entre alquilenos sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_pC(O)O-$ y $-(CH_2)_pC(O)NR^2$, en los que p es un número entero de 0 a 12,
 R^2 se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

L es un grupo alquileo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más átomos de oxígeno;
 P₁ es un grupo cargado positivamente;
 P₂ es un grupo cargado negativamente;
 m es un número entero de 3 a 1.000; y
 5 n es un número entero de 3 a 1.000; y

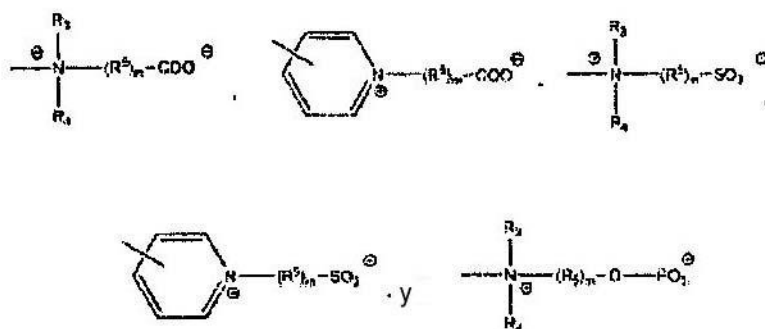
(v) un polímero que comprende uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en:



10 en el que

R se selecciona entre y alquilo sustituido o no sustituido;
 L₁, L₂ y L₃ son independientemente un grupo alquileo lineal o ramificado que incluye opcionalmente uno o más
 15 átomos de oxígeno; y
 n es un número entero de 3 a 1.000; y
 N₁ es un grupo cargado negativamente.

7. La composición según la reivindicación 6 (i), en la que Z1 se selecciona entre el grupo que consiste en:
 20



en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 25 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alquilo sustituido o no sustituido, fenilo y poliéter; y
 M es un número entero de 1 a 7.

8. La composición según la reivindicación 6, en la que el grupo cargado negativamente se selecciona entre el grupo que consiste en grupo carboxilato, -SO₃⁻, -OSO₃⁻, -PO₃⁻ y -OPO₃⁻; y/o el grupo cargado positivamente
 30 es un grupo que contiene nitrógeno cuaternizado o fósforo catiónico.

9. La composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el material antiincrustante es un polímero no iónico bipolar seleccionado entre el grupo que consiste en poliéteres, polisacáridos, polivinilpirrolidona,

hidroxietilmetacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-acrilamida, heparina, polímeros de carga mixta y polímeros que contienen grupos aceptores de enlaces de hidrógeno.

10. La composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el material polimérico antiincrustante, el sustrato, la capa de base o las combinaciones de los mismos tienen inmovilizados sobre ellos uno o más agentes bioactivos, que pueden estar inmovilizados de forma covalente o no covalente en el material antiincrustante, el sustrato, la capa de base o las combinaciones de los mismos; opcionalmente a través de un anclaje.
11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición es uno o más entre biocompatible, no hemolítica y no citotóxica, antimicrobiana y antitrombogénica.
12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición está en la forma de un dispositivo médico que puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fibras; instrumentos quirúrgicos, médicos u odontológicos; oxigenadores sanguíneos, ventiladores, bombas, dispositivos de administración de fármacos, tubos, cableado, electrodos, dispositivos anticonceptivos, productos de higiene femenina, endoscopios, injertos, endoprótesis, endoprótesis cubiertas, marcapasos, cardioversores desfibriladores implantables, dispositivos terapéuticos de resincronización cardiaca, conductores de dispositivos cardiovasculares, dispositivos y conductos de accionamiento de asistencia ventricular, válvulas cardiacas, filtros de vena cava, espirales endovasculares, catéteres, conectores y válvulas para catéteres, conductos y distribuidores de administración intravenosa, derivaciones, drenajes de heridas, membranas de diálisis, cámaras de perfusión, implantes cocleares, tubos endotraqueales, cánulas de traqueotomía, tubos de respiración y circuitos para ventiladores, cables de guiado, bolsas de recogida de líquidos, bolsas y tubos de administración de fármacos, sensores implantables, dispositivos oftálmicos, dispositivos ortopédicos, implantes dentales, implantes periodontales, implantes de mama, implantes de pene, implantes maxilofaciales, implantes estéticos, válvulas, aparatos, soportes, material de sutura, agujas, mallas de reparación de hernias, bandas vaginales y cintas vaginales sin tensión, dispositivos neurológicos protésicos, dispositivos de regeneración de tejidos o cultivo celular, u otros dispositivos médicos usados en el interior de o en contacto con el cuerpo; de manera que dicho dispositivo contiene opcionalmente luces, cavidades, estructuras porosas o combinaciones de las mismas y puede ser un catéter introducido por vía vascular seleccionado entre el grupo que consiste en un catéter central de inserción periférica (PICC), un catéter venoso central (CVC) y un catéter de hemodiálisis.
13. Un procedimiento de preparación de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende el injerto desde el interior, y/o desde la superficie, del sustrato, la capa de base o ambos de un material polimérico antiincrustante en el que uno o más iniciadores están embebidos en el sustrato, la capa de base o las combinaciones de los mismos.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el iniciador se selecciona entre: uno o más iniciadores de radicales libres o un iniciador de ultravioleta (UV).
15. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el uno o más iniciadores comprende un par de iniciadores redox hidrófobo-hidrófilo, que puede comprender un peróxido y una sal metálica, y que puede ser peróxido de dicumilo y gluconato de Fe(II).
16. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la polimerización de injerto desde la superficie no requiere línea visual.
17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el sustrato, la capa de base o las combinaciones de los mismos no son tratados con plasma u ozono para producir radicales libres para iniciar la polimerización.
18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 en el que la polimerización de injerto desde la superficie tiene lugar en presencia de uno o más secuestradores de oxígeno.

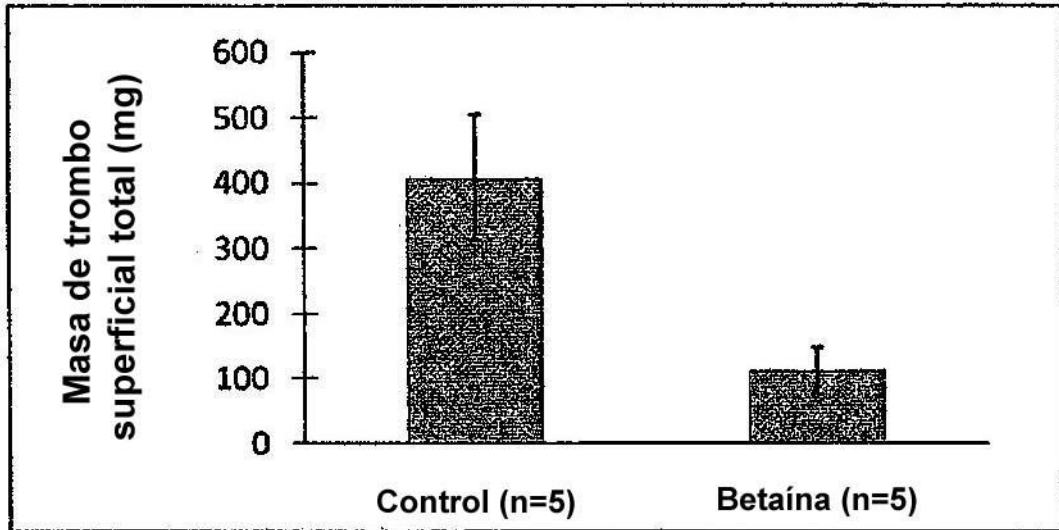


Figura 1