(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 529 500**

(51) Int. Cl.:

C08G 63/91	(2006.01)
A61L 27/14	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 29/14	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)
C08L 101/06	(2006.01)
C08L 101/12	(2006.01)
C08L 67/04	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010** **E 10740344 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2451491**

(54) Título: **Polímero hidrófobo para la fabricación de aparatos médicos visibles en IRM**

(30) Prioridad:

07.07.2009 FR 0954690

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2015

(73) Titular/es:

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (25.0%)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR;
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER 2 (25.0%);
UNIVERSITE DE MONTPELLIER 1 (25.0%) y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NÎMES (25.0%)

(72) Inventor/es:

BLANQUER, SÉBASTIEN;
COUDANE, JEAN;
DE TAYRAC, RENAUD;
GARRIC, XAVIER;
LETOUZEY, VINCENT y
GUILLAUME, OLIVIER

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 529 500 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

Polímero hidrófobo para la fabricación de aparatos médicos visibles en IRM

La presente invención se refiere al campo de los aparatos médicos, especialmente implantables, visibles en imagenología por resonancia magnética.

La presente invención hace referencia más particularmente a un nuevo polímero que tiene la propiedad de ser hidrófobo e insoluble en los fluidos biológicos, útil para la fabricación y/o el revestimiento de aparatos médicos, especialmente implantables, visibles de forma temporal o duradera en imagenología por resonancia magnética.

La invención se refiere además a un procedimiento de preparación de dicho polímero y a un procedimiento de preparación de un aparato médico, especialmente implantable, detectable en imagenología por resonancia magnética que comprende dicho polímero en su masa y/o a modo de revestimiento.

La presente invención se refiere en último lugar al aparato médico resultante, especialmente implantable.

La imagenología por resonancia magnética (IRM) es una herramienta de imagenología médica que permite realizar imágenes del cuerpo humano gracias a la presencia de átomos de hidrógeno.

Con el fin de aumentar la intensidad de la señal y la calidad de las imágenes obtenidas, se usan numerosos agentes de contraste, la mayoría solubles en fluidos biológicos, que permiten una mejor visualización a continuación en el organismo.

Sin embargo, la IRM no permite visualizar una gran mayoría de las prótesis o dispositivos médicos basados en polímero implantados en el organismo con el objetivo de paliar ciertas patologías, y por consiguiente seguir la evolución de estos en el organismo.

Ahora bien, existe la necesidad de poder seguir la evolución de estas prótesis o dispositivos médicos implantados para evaluar la calidad y persistencia de la fijación, por ejemplo la integración celular, así como eventualmente la degradación de la prótesis.

Se conoce por el documento WO 03/045457 un aparato médico implantable que comprende un sustrato y un polímero de hidrogel de revestimiento de dicho sustrato al menos sobre una porción de la superficie de dicho sustrato, en el que el polímero de hidrogel está adaptado para volver visible dicho aparato médico en imagenología por resonancia magnética, una vez que este último se implanta en un paciente.

Sin embargo, el polímero de hidrogel es hidrófilo, de modo que las especies detectables encerradas en dicho polímero de hidrogel no están ligadas de forma permanente al aparato médico, que por este hecho no puede ser visible a largo plazo una vez que se ha implantado.

Se conocen igualmente por el documento US 4.822.594 agentes de contraste útiles en imagenología por resonancia magnética que comprenden agentes quelantes ligados a polisacáridos.

Sin embargo, se trata de compuestos hidrófilos. Además, el injerto entre los agentes quelantes y los polisacáridos se efectúa mediante la formación de un enlace éster resultante de la reacción de un agrupamiento -COOH o carbonilo del agente quelante directamente con un agrupamiento hidroxilo u –OH del sacárido.

Así, la posición del injerto según la presente invención, como se expone a continuación, difiere de la puesta en práctica en este documento.

Se conocen por otro lado por el documento WO 99/60920 revestimientos susceptibles de emitir señales detectables por resonancia magnética por el sesgo de la presencia de iones metálicos paramagnéticos, útiles para recubrir aparatos médicos en el proceso de diagnóstico o de terapia que ponen en práctica imagenología por resonancia magnética, tal como la terapia endovascular.

Sin embargo, el método descrito presenta inconvenientes importantes, especialmente en el plano de la industrialización, porque pone en práctica en primer lugar una etapa en un reactor de plasma para pretratar la superficie. Como se ejemplifica en este documento, las superficies de polietileno se tratan previamente con plasma basado en hidrazina, dando agrupamientos NH_2 libres, previamente al injerto del agente complejante que comprende el metal paramagnético.

Por otro lado, este método presenta igualmente el inconveniente de volver la determinación de la cantidad de iones paramagnéticos delicada, pues el tratamiento con plasma no permite evaluar precisamente la cantidad de agrupamientos NH_2 libres susceptibles de reaccionar por estar ligados al agente complejante.

Existe por consiguiente la necesidad de encontrar polímeros hidrófobos visibles por imagenología por resonancia magnética susceptibles de ponerse en práctica en masa o bien en la superficie de aparatos médicos implantables, siendo la técnica asociada de preparación de dichos polímeros sencilla, fácil de realizar y/o que permita un control de la cantidad de iones paramagnéticos detectables sobre dichos aparatos médicos.

Según el primero de estos aspectos, la presente invención se refiere a un polímero hidrófobo especialmente útil para la fabricación y/o el revestimiento de aparatos médicos, especialmente implantables, visibles en imagenología por resonancia magnética, más particularmente de forma duradera, caracterizado porque comprende al menos una unidad monomérica sobre la que se injerta un ligando quelante de un ión paramagnético complejado con dicho ión paramagnético, poseyendo dicha unidad monomérica al menos un grupo carbonilo, comprendiendo dicha unidad monomérica antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo y produciéndose dicho injerto del ligando quelante a la altura de dicho al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un polímero hidrófobo especialmente útil para la fabricación y/o el revestimiento de aparatos médicos, especialmente implantables, visibles en imagenología por resonancia magnética, más particularmente de forma duradera, caracterizado porque comprende al menos una unidad monomérica sobre la que se injerta un ligando quelante de un ión paramagnético complejado con dicho ión paramagnético, poseyendo dicha unidad monomérica al menos un grupo carbonilo y comprendiendo dicha unidad monomérica antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo.

Tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de dicho polímero tal como se define anteriormente que comprende (i) al menos una etapa de activación de un polímero hidrófobo que comprende al menos una unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo y que comprende al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo, formando una cadena polimérica que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un carbanión mediante eliminación del protón situado en el carbono en α de dicho al menos un grupo carbonilo, (ii) al menos una etapa de injerto sobre dicho polímero que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un carbanión con un ligando quelante de un ión paramagnético, y (iii) al menos una etapa de complejación del ión paramagnético con el agente quelante, por ejemplo mediante solubilización del polímero obtenido en la etapa precedente en un disolvente que comprende al menos un ión paramagnético.

Tiene también como objeto un dispositivo médico caracterizado porque comprende al menos un polímero tal como se define anteriormente en su masa y/o a modo de revestimiento y/o a modo de marcaje, especialmente con intención de trazabilidad como se expone a continuación.

La invención tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de un dispositivo médico, especialmente implantable, detectable en imagenología por resonancia magnética, caracterizado porque comprende al menos una etapa de revestimiento por un polímero tal como se define anteriormente, especialmente por remojo o pulverización, con una solución que comprende dicho polímero de acuerdo con la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende que:

- el polímero “en su masa” comprende el hecho de que el objeto referido comprenda en su interior dicho polímero, y por ejemplo esté esencial o parcialmente constituido por dicho polímero,

- el término “cadena polimérica” designa una macromolécula o una parte de una macromolécula que consta de una secuencia lineal o ramificada de unidades consecutivas situada entre dos unidades consecutivas limites que pueden ser cada una un grupo terminal, un punto de ramificación o una particularidad característica de la macromolécula,

- el término “cadena polimérica principal” designa la parte lineal de la cadena polimérica tal como se define anteriormente,

- el término “monómero” cubre una molécula capaz de convertirse en un polímero por combinación consigo misma o con otras moléculas del mismo tipo,

- una “unidad monomérica” designa la unidad constitutiva menor cuya repetición conduce a una macromolécula regular,

- un material “hidrolíticamente degradable” es un material que se degrada en presencia de agua posteriormente a la rotura del enlace éster por hidrólisis y para el que hay pruebas de que los productos de degradación del material presentan masas molares medias numéricas inferiores a las masas molares medias numéricas de las cadenas poliméricas del material de partida,

- un material “bioreabsorbible” o “reabsorbible” es un material que se degrada enzimática o hidrolíticamente y para el que hay pruebas de que los productos de degradación se integran en la biomasa y/o se eliminan del organismo

mediante metabolismo o filtración renal,

- “bloque” es una parte de una macromolécula que comprende varias unidades constitutivas idénticas o diferentes y que poseen al menos una particularidad de constitución o configuración que las permite distinguirlas de sus partes adyacentes,

- los términos “agente complejante de un ión parmagnético”, “agente quelante de un ión paramagnético” o también “ligando quelante de un ión paramagnético” son equivalentes,

- los términos “comprendido entre ... y ... ” y “variar de ... a ... ” significan que los límites están igualmente descritos,

- por polímero hidrófobo se entiende un polímero para el que se mide un ángulo de contacto comprendido entre 40 y 180° y más preferiblemente entre 50 y 150°, por ejemplo según el protocolo de medida detallado a continuación.

Dicho de otro modo, los polímeros de acuerdo con la invención son insolubles en fluidos biológicos.

Protocolo de medida de un ángulo de contacto

La medida del ángulo de contacto puede hacerse con un tensiómetro, por ejemplo KRUSS K100 comercializado por la compañía KRUSS.

Según el método de Wihelmy, se sumerge un portaobjetos de microscopio limpio y seco en una solución de polímero sustituido de concentración 5 g/l disuelto en tetrahidrofurano (THF), correspondiente a una inmersión de 1 cm en el agua, efectuándose esta operación a 20 ºC.

El tensiómetro mide la tensión superficial entre el agua y el portaobjetos recubierto de polímero, y calcula el ángulo de contacto con el agua resultante.

NUEVOS POLÍMEROS HIDROFÓBOS

El polímero hidrófobo según la presente invención se caracteriza porque comprende al menos una unidad monomérica sobre la que se injerta un ligando quelante de un ión paramagnético complejado con dicho ión paramagnético, poseyendo dicha unidad monomérica al menos un grupo carbonilo y especialmente 1 a 3, y comprendiendo dicha unidad monomérica antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo.

La invención atañe a polímeros hidrófobos tales como se definen anteriormente que pueden presentar perfiles de degradación variados. Dicho de otro modo, según la naturaleza del polímero considerado, como se detalla a continuación, puede ser bioreabsorbible o hidrolíticamente degradable o no. Esta propiedad puede modularse también fácilmente según la aplicación considerada, lo que constituye una de las ventajas de la presente invención. Ventajosamente, esta propiedad puede evaluarse mediante la puesta en práctica de la prueba de degradación siguiente.

Prueba de degradación

Esta prueba permite determinar si un polímero es bioreabsorbible o hidrolíticamente degradable de acuerdo con la definición dada anteriormente. Esta prueba consiste en estudiar la evolución, por ejemplo por cromatografía de exclusión estérica, de las masas molares medias numéricas en condiciones que imitan una situación fisiológica (tampón PBS a pH 7,4, agitación mecánica a 37 ºC).

El porcentaje de disminución de la masa molar media numérica en diferentes momentos se expresa por la ecuación siguiente:

$$\% = \frac{\textit{masa molar media numérica a } T_0 - \textit{masa molar media numérica a } T}{\textit{masa molar media numérica a } T_0}$$

A modo indicativo, según la presente invención:

- para un tiempo T = 2 meses, el porcentaje de disminución de la masa molar media numérica puede estar comprendido entre 0 y 50 %, preferiblemente entre 0 y 25 %.

- para un tiempo T = 6 meses, el porcentaje de disminución de la masa molar media numérica puede estar comprendido entre 0 y 75 %, preferiblemente entre 5 y 50 %.

- para un tiempo T = 1 año, el porcentaje de disminución de la masa molar media numérica puede estar

comprendido entre 5 y 100 %, preferiblemente entre 10 y 80 %.

- para un tiempo T = 2 años, el porcentaje de disminución de la masa molar media numérica puede estar comprendido entre 10 y 100 %, preferiblemente entre 20 y 90 %.

Se da una ilustración de la puesta en práctica de la prueba en los ejemplos siguientes con respecto a un polímero de acuerdo con la presente invención.

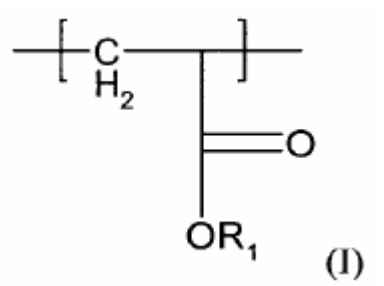
POLÍMERO DE PARTIDA

Se describen a continuación las cadenas poliméricas que pueden dar origen a polímeros de acuerdo con la presente invención.

Según una variante de la invención, la unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo y comprende al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho grupo carbonilo comprende de 2 a 12 átomos de carbono, en particular de 2 a 7 átomos de carbono.

Según otra variante, la unidad monomérica posee un grupo carbonilo único.

Según un primer modo de realización, el grupo carbonilo se sitúa fuera de la cadena polimérica principal. A modo de ejemplo de dicho polímero, se citan especialmente los poliacrilatos, consistentes total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de estas unidades la fórmula (I) siguiente:



(I)

en la que R_1 representa un grupo alquilo C_1-C_{12} o un grupo cicloalquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4.

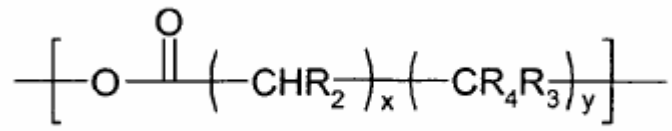
Los poliacrilatos se forman a partir de monómeros de acrilatos.

Entre dichos monómeros de acrilatos, se pueden citar en particular acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo y acrilato de etilo.

Dichos polímeros poseen la propiedad de ser considerados como no reabsorbibles y no hidrolíticamente degradables. Dicho de otro modo, tienen la capacidad de permanecer intactos en el cuerpo humano y de no degradarse en contacto con el medio biológico.

De forma general, los poliacrilatos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante polimerización de monómeros de acrilatos definidos anteriormente.

Según un segundo modo de realización, el grupo carbonilo se encuentra en la cadena polimérica principal. A modo de ejemplo de este modo de realización, se citan en particular los polímeros de poliésteres consistentes total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de estas unidades la fórmula (II) siguiente:



(II)

en la que:

R_2, R_3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{12} o un grupo cicloalquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_{12},

x representa un número entero comprendido entre 0 y 12, por ejemplo entre 0 y 6, e

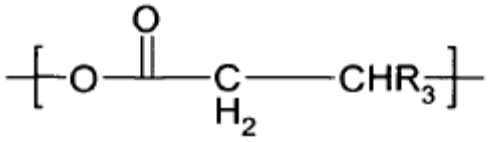
y representa un número entero comprendido entre 0 y 8, por ejemplo entre 0 y 6, entendiendo que x e y no son nulos simultáneamente.

De forma general, los poliésteres de fórmula (II) pueden obtenerse:

a) mediante policondensación de un hidroxiácido consigo mismo, o

b) mediante polimerización por abertura de ciclo de lactona.

Entre estos polímeros que comprenden unidades monoméricas de fórmula (II), se citan especialmente los poliésteres consistentes total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de las unidades la fórmula (III) siguiente



(III)

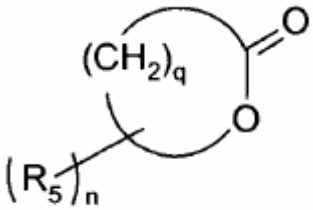
en la que R_3 representa un grupo alquilo C_1-C_{12}.

Entre los monómeros útiles para preparar poliésteres, se citan especialmente ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxihexanoico y ácido hidroxioctanoico.

La tabla siguiente da la correspondencia entre el significado del grupo R_3 y el nombre completo del polímero de fórmula (III).

R_3	**Nombre de polímero**
CH_3	Polihidroxibutirato (PHB)
C_2H_5	Polihidroxivalerato (PHV)
C_3H_6	Polihidroxihexanoato (PHHx)
C_5H_8	Polihidroxioctanoato (PHO)

A modo de ilustración de otros poliésteres que comprenden unidades monoméricas de fórmula (II), se citan los poliésteres obtenidos mediante la apertura de ciclos de lactona de fórmula (IV)



(IV)

en la que:

q representa un número entero que puede variar entre 2 y 9,

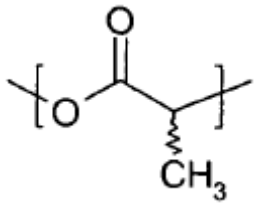
R_5 representa un grupo alquilo C_1-C_{12}, y

n es un número entero comprendido entre 0 y 2, entendiéndose que cuando n es igual a 2, los dos grupos R_5 no solo pueden ser diferentes, sino incluso situarse en el mismo o sobre dos átomos de carbono diferentes.

Cuando q es igual a 5 y n es igual a 0, se trata de caprolactona o ε-caprolactona.

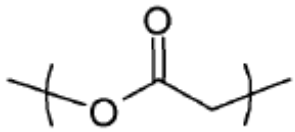
Los poliésteres así obtenidos son policaprolactona o poli(ε-caprolactona). Entre las lactonas de fórmula (IV) que pueden servir para la presente invención, pueden citarse además δ-valerolactona, γ-butirolactona, ε-decalactona, pivalolactona y dietilpropriolactona.

A modo de ilustración de otros poliésteres que comprenden unidades monoméricas de fórmula (II), se citan los polímeros de ácido láctico (PLA) consistentes total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de estas unidades la fórmula siguiente:



Generalmente, los polímeros de ácido láctico se obtienen a partir del monómero lactida, por ejemplo mediante polimerización por apertura de ciclo o a partir de ácido láctico o derivados de ácido láctico por policondensación. Debido a la naturaleza quiral del ácido láctico, existe la poli-L-lactida (PLLA) y la poli-D-lactida (PDLA), la poli-(D,L)-lactida, la poli-meso-lactida y todos los estereoisómeros que forman parte de polímeros de acuerdo con la presente invención.

A modo de ilustración de aún más poliésteres de fórmula (II), se citan los polímeros de ácido glicólico o poli(glicolida) consistentes total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de estas unidades la fórmula siguiente



Entre los poliésteres que comprenden unidades monoméricas de fórmula (II) utilizables en el marco de la invención, se pueden citar también los homopolímeros y copolímeros de p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), 1,4-dioxepan-2-ona (incluyendo sus dímeros 1,5,8,1 2- tetraoxaciclotetradecano-7,14-diona), 1,4-dioxepan-5-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, 2,5-dicetomorfolina, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona, 6,6-dimetildioxepan-2-ona y sus mezclas de polímeros.

La presente invención, según uno de sus aspectos, tiene como objeto un polímero hidrófobo especialmente útil para la fabricación y/o el revestimiento de aparatos médicos, especialmente implantables, visibles en imagenología por resonancia magnética, caracterizado porque comprende al menos una unidad monomérica sobre la que se injerta un ligando quelante de un ión paramagnético complejado con dicho ión paramagnético, poseyendo dicha unidad monomérica al menos un grupo carbonilo y comprendiendo dicha unidad monomérica antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de un grupo carbonilo, caracterizado porque procede de la polimerización de al menos un monómero elegido entre ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxihexanoico y ácido hidroxioctanico, δ-valerolactona, γ-butirolactona, ε-decalactona, pivalolactona, dietilpropriolactona, ácido glicólico, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,4-dioxepan-5-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, 2,5-dicetomorfolina, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona, 6,6-dimetildioxepan-2-ona y sus mezclas.

Los poliésteres de fórmula (II) son considerados como reabsorbibles o hidrolitíticamente degradables, pero a largo plazo. Así, según la prueba de degradación descrita anteriormente, son observables variaciones de masa molar media numérica en un periodo comprendido entre 1 semana y 10 años.

En realidad, según la naturaleza del poliéster, la reabsorción puede durar de 1 mes a 10 años. En el marco de la presente invención, los poliésteres que tienen un tiempo de reabsorción medido según el protocolo recordado anteriormente superior a 1 mes, hasta 6 meses, son los más particularmente referidos.

A modo de otros polímeros que poseen un grupo carbonilo en la cadena polimérica principal, pueden citarse también las polietercetonas y los poliamidoésteres.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- un grupo carbonilo un grupo divalente -CO-;

- (Ct-Cz) en que t y z pueden tomar los valores de 2 a 12, un motivo carbonado que puede tener de t a átomos de carbono, por ejemplo C_2-C_3 un motivo carbonado que puede tener de 2 a 3 átomos de carbono;

- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A modo de ejemplos, se pueden citar grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, etc.; y

- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A modo de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Según un modo de realización particular, se usan a modo de polímero de partida los homopolímeros y copolímeros de lactida, glicolida y ε-caprolactona.

Según un modo de realización aún más particular, el polímero utilizable en el marco de la presente invención es un homopolímero o un copolímero de ε-caprolactona, y más particularmente un homopolímero de ε-caprolactona, wn particular de masa molar media numérica comprendida entre 5.000 y 500.000, en particular entre 5.000 y 100.000.

En el sentido de la presente invención, el polímero hidrófobo de acuerdo con la invención comprende igualmente, además de homopolímeros, los copolímeros (estadísticos, de bloque, injertados, de tipo peine o alternados).

Particularmente, la invención se refiere a polímeros di-, tri- o multibloque que comprenden al menos un bloque que comprende al menos una unidad monomérica de acuerdo con la invención, a saber que poseen un grupo carbonilo tal como se define anteriormente, así como al menos otro bloque que puede elegirse entre diferentes tipos de bloques biocompatibles, que se denominarán a continuación por conveniencia bloques adicionales.

Por definición, estos bloques adicionales no constan obligatoriamente de una unidad monomérica que posee un grupo carbonilo que posee un H en α. Entre estos últimos, se pueden citar los bloques poliméricos siguientes:

polietilenglicol, polipropilenglicol o poloxámero.

Según una variante de la invención, el bloque adicional es un bloque de polietilenglicol o PEG de fórmula $H(OCH_2CH_2)_pOH$, en que p varía de 10 a 600.

POLÍMERO DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN

En el marco de la presente invención, los polímeros de acuerdo con la invención pueden presentar una masa molar media numérica comprendida entre 1.000 y 500.000, especialmente entre 5.000 y 100.000 y por ejemplo entre 10.000 y 50.000.

El agente complejante usado en el marco de la presente invención posee al menos una función ácido carboxílico. De este modo, se citan especialmente ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido tetraazaciclododecanotetraacético (DOTA) y ácido tetraazaciclotetradecanotetraacético (TETA).

El ión paramagnético adaptado a la presente invención es un metal paramagnético multivalente que incluye, pero sin limitación, lantánidos y metales de transición tales como hierro, manganeso, cromo, cobalto y níquel.

De manera privilegiada, este ión paramagnético es un lantánido que es altamente paramagnético, de manera aún más preferida, es un ión gadolinio (III).

Según una primera variante, el injerto del ligando quelante puede efectuarse directamente sobre el polímero.

Según una segunda variante, el injerto puede efectuarse sobre un ligador que liga el polímero y el agente quelante. Entre los ligadores que pueden usarse en el marco de la presente invención, se pueden citar especialmente los derivados que contienen al menos dos funciones susceptibles de reaccionar con el carbanión y el cloruro de acilo del agente complejante. Se pueden citar, por ejemplo, funciones alcohol, amina o incluso tiol para reaccionar con el agente complejante y funciones halogenuro o halogenuro de ácido para reaccionar con el carbanión.

PROCEDIMIENTO DE INJERTO DEL LIGANDO QUELANTE DE UN IÓN PARAMAGNÉTICO

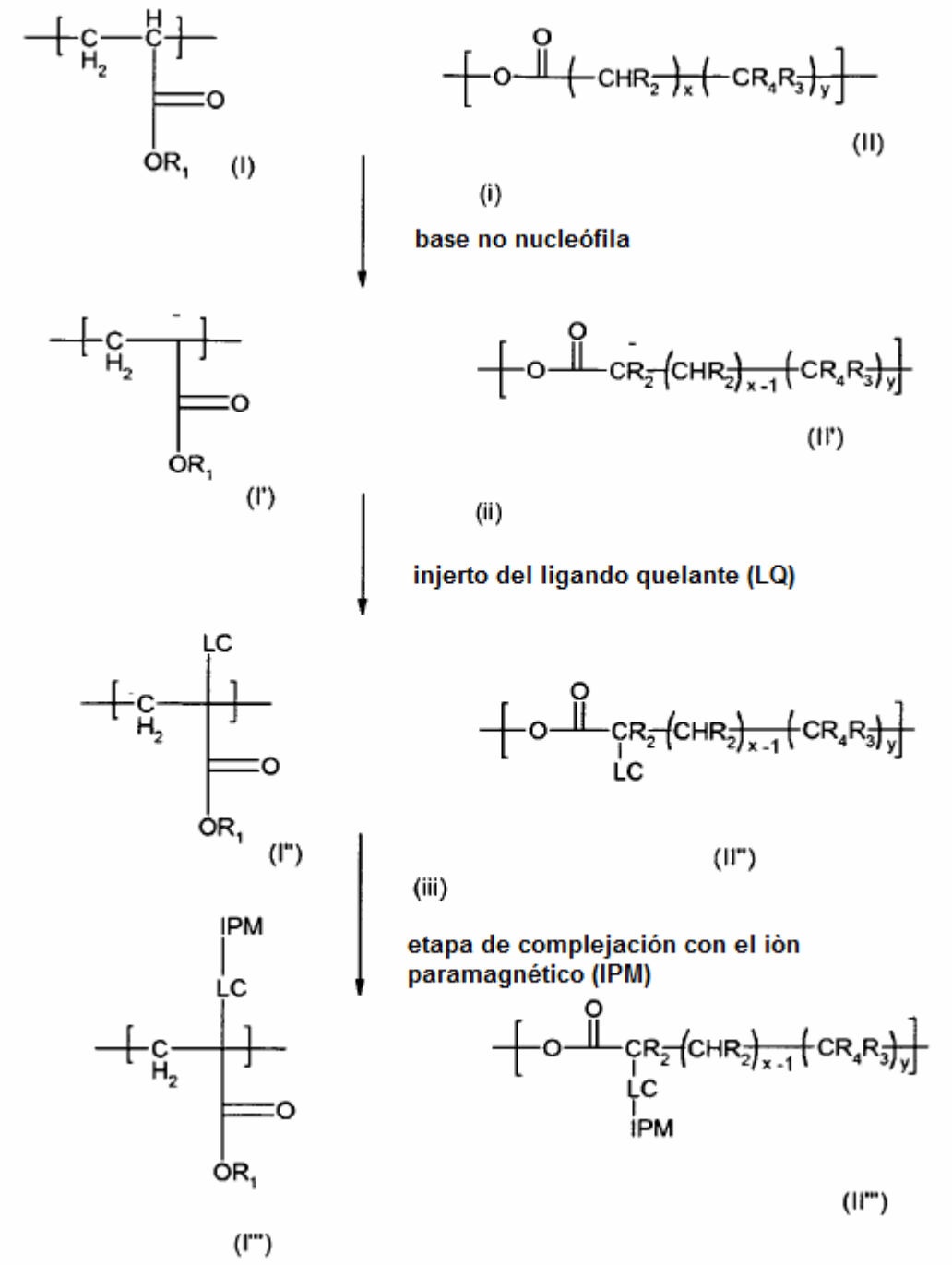
El procedimiento de preparación consiste de forma general en funcionalizar la cadena polimérica principal mediante activación aniónica con una base no nucleófila.

Más particularmente, el procedimiento de preparación del polímero de acuerdo con la invención puede comprender (i) al menos una etapa de activación de un polímero hidrófobo que comprende al menos una unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo y comprende un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo, formando una cadena polimérica que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un

carbanión mediante eliminación del protón situado sobre el carbono en α de dicho al menos un grupo carbonilo, (ii) al menos una etapa de injerto sobre dicho polímero que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un carbanión con un ligando quelante de un ión paramagnético, y (iii) al menos una etapa de complejación del ión paramagnético con el agente quelante, por ejemplo mediante solubilización del polímero obtenido en la etapa anterior en un disolvente que comprende al menos un ión paramagnético.

El esquema general, partiendo de los polímeros de partida definidos anteriormente que comprenden respectivamente unidades monoméricas de fórmula (I) o (II), puede representarse según el esquema 1 siguiente:

Esquema 1



La primera etapa de activación (i) puede obtenerse mediante el uso de una base fuerte tal como diisopropilamiduro de litio (LDA), por ejemplo en un medio orgánico anhidro. Los intermedios de tipo carbaniones y/o enolatos se obtienen en la cadena polimérica principal. Estos intermedios se denominan carbaniones a continuación en la descripción, por ejemplo de fórmula (I') o (II') según el esquema (I) anterior.

Esta primera etapa (i) puede ponerse en práctica de la misma manera, se sitúe la función éster sobre la cadena polimérica principal o sobre cadenas laterales, como se deduce de la descripción anterior.

Típicamente, la primera etapa (i) de la reacción descrita anteriormente puede llevar de 5 a 60 minutos, por ejemplo de 15 a 45 minutos.

La reacción según esta primera etapa (i) puede efectuarse a temperaturas variables de -70 a 30 ºC, por ejemplo de -60 a 0 ºC.

Esta primera etapa (i) de preparación del polímero de acuerdo con la invención puede efectuarse especialmente según los modos de operación descritos en el artículo "A Novel Route to Poly(ε-caprolactone) Based Copolymers Via Anionic Derivatization", S. Ponsart *et al.*, Biomacromolecules 2000, 1, 275-281.

Se entiende que el grado o tasa de sustitución del polímero por el ligando quelante depende en gran medida de esta primera etapa (i). En particular, la cantidad de base fuerte introducida influye sobre esta tasa de sustitución. Sin embargo, esta última llega al máximo a un cierto valor según el polímero de partida, aunque la base fuerte se introduzca en exceso.

De la misma forma, la temperatura de reacción de esta primera etapa (i) influye igualmente en dicha tasa de sustitución. Cuanto más elevada es la temperatura de reacción, más elevada es igualmente la tasa de sustitución, permaneciendo inferior al valor máximo aludido anteriormente.

Otros parámetros pueden influir igualmente en la tasa de sustitución y especialmente la naturaleza de la base y la duración de la reacción.

Según la segunda etapa (ii), se procede al injerto del agente complejante sobre el polímero que comprende al menos una unidad polimérica en forma de carbanión.

Este agente complejante puede haberse previamente modificado químicamente de forma que se obtenga un producto soluble en el mismo disolvente que el polímero y que presente una función reactiva para el injerto.

Según este procedimiento, puede obtenerse entonces el injerto entre el polímero que comprende al menos la unidad polimérica en forma de carbanión. El injerto puede efectuarse, por ejemplo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, derivados aromáticos de benceno, dioxano y, de manera general, cualquier disolvente que no reaccione con la base elegida para la reacción o el carbanión a una temperatura comprendida entre -70 y 30 ºC, por ejemplo a -40 ºC, entre 5 y 60 minutos, por ejemplo durante 30 minutos.

Según la tercera etapa (iii), se puede obtener finalmente el polímero de acuerdo con la presente invención mediante reacción del producto obtenido según la etapa anterior en un disolvente tal como, por ejemplo, DMSO o una mezcla de disolventes, por ejemplo agua/acetona que contiene un ión paramagnético, por ejemplo tricloruro de gadolinio, y agitación entre 1 hora y 10 días, por ejemplo 2 días, por ejemplo a temperatura ambiente.

El polímero obtenido al término de este procedimiento presenta la característica de ser hidrófobo e insoluble en los disolventes acuosos, por ejemplo fluidos biológicos. Este polímero así obtenido presenta sobre su cadena sustituyentes (agente complejante + ión paramagnético) que lo vuelven visible en IRM.

De forma general, la tasa de sustitución del agente quelante varía de 0,01 a 40 %.

Más particularmente, la tasa de sustitución que puede obtenerse cuando el polímero comprende al menos un grupo carbonilo en la cadena polimérica principal puede ir de 0,01 a 10 %, por ejemplo ser inferior al 10 %.

Igualmente, la tasa de sustitución puede estar comprendida entre 0,01 y 40 %, por ejemplo ser inferior al 30 %, cuando al menos un grupo carbonilo se sitúa fuera de la cadena polimérica principal, dicho de otro modo, está comprendido en una cadena lateral de la cadena polimérica principal.

DISPOSITIVO MÉDICO

La presente invención se extiende a un dispositivo médico que comprende al menos un polímero de acuerdo con la presente invención.

El polímero de acuerdo con la presente invención puede formar parte integrante del dispositivo médico mismo, dicho de otro modo está comprendido en su masa, o bien encontrarse en la superficie de dicho dispositivo en forma de un revestimiento de un grosor tal que permita volver el dispositivo médico visible en imagenología por resonancia magnética.

Típicamente, el revestimiento puede formar un grosor comprendido entre 1 y 1.000 µm, por ejemplo entre 10 y 100 µm.

En la variante consistente en revestir el dispositivo médico, pueden emplearse diferentes métodos conocidos por sí mismos por el especialista en la materia. De este modo, pueden citarse electrohilado, remojo, puesta en práctica de un secado por pulverizador o aerógrafo o pulverización.

Evidentemente, la presente solicitud se extiende a dispositivos médicos que han experimentado otro tipo de tratamiento de masa y/o de superficie de otra naturaleza que la considerada en la presente invención. A modo de ejemplo, se pueden citar los tratamientos antiadherentes bacterianos y fúngicos, los tratamientos que permiten una liberación de principios activos tales como antibióticos, antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios y cualquier clase de principios activos que puedan liberarse *in situ.*

A modo de dispositivos médicos particularmente adaptados a la presente invención, se pueden citar los dispositivos médicos que encuentran muy particularmente aplicación en el campo de la ginecología, por ejemplo para mallas o prótesis para prolapso genital.

Según otro aspecto, la presente invención se extiende a un procedimiento de marcaje de un dispositivo médico, caracterizado porque comprende al menos una etapa de deposición, especialmente sobre una zona diana del dispositivo medico sobre la superficie del material, de un polímero de acuerdo con la invención.

Según este aspecto, el polímero según la invención se deposita así sobre las prótesis, especialmente en forma de una inscripción, con el fin de efectuar el seguimiento postoperatorio gracias al marcaje directo sobre el material.

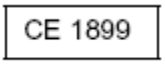
Más particularmente, el marcaje puede destinarse a la trazabilidad del dispositivo médico. El dispositivo médico puede identificarse así a lo largo de toda su vida, en su fabricación, distribución o incluso una vez colocado. Así, el marcaje puede tomar cualquier forma o superficie sobre el dispositivo médico.

Aún más particularmente, las inscripciones pueden tomar la forma de cifras, de letras o de cualquier otro tipo de caracteres útiles para la trazabilidad.

A modo de ejemplos, el marcaje puede efectuarse según uno de los procedimientos siguientes:

- la deposición de una superficie homogénea de polímero según la invención en la superficie del material, en la que se graban los caracteres:

- la deposición de los caracteres en la superficie del material mediante técnicas de microimpresión, en la que el polímero de acuerdo con la invención representa la tinta.



Este aspecto de la invención es particularmente ventajoso en la medida en que el marcaje está así incorporado al dispositivo médico y no ya al envasado de este como es habitualmente el caso.

La invención se extiende igualmente a un dispositivo médico dotado de un marcaje realizado con la ayuda de un polímero según la presente invención.

El polímero según la presente invención puede encontrar igualmente aplicación en cualquier campo médico donde se use IRM.

Estos diferentes campos pueden clasificarse por especialidades quirúrgicas o por tipo de materiales especialmente implantables que se usan en varios campos médicos.

<u>Clasificación por especialidades médico-quirúrgicas:</u>

Ginecología:

• mallas de contención en la cura de prolapso genitourinario y rectal (cirugía vaginal y abdominal)

- pinzas de ligadura de trompas
- dispositivos de obstrucción de trompas por vía endoluminal
- cinta de cerclaje del cuello uterino
- dispositivos antiadherentes intraperitoneales y endouterinos

Urología:

- esfínter urinario artificial
- prótesis peniana
- parche de refuerzo de los cuerpos cavernosos (cura de induración plástica del pene, enfermedad de Lapeyronie)
- balones periuretrales
- dispositivos inyectables periuretrales
- cintas suburetrales
- endoprótesis endouretrales
- sondas de derivación urinaria (transcutáneas y por vías naturales).

Ortopedia:

- ligamentos sintéticos
- neocartílago o articulación
- discos intervertebrales sintéticos
- cabeza del fémur
- cotilo (fémur y húmero)
- meseta tibial
- cabeza del húmero.

ORL:

- implantes cocleares
- prótesis del oído interno, sustitutos óseos.

Endocrinología:

- bombas implantables.

Sistema vascular:

- prótesis endovasculares
- prótesis arteriales y venosas
- dispositivos de cierre y hemostasis de acceso vascular transarterial
- cuerpos y catéteres de cámaras de acceso vascular implantables.

Neurología:

• endoprótesis vasculares

• dispositivos de oclusión de aneurisma y disección vascular arterial

• sondas de electroestimulación

• parches de refuerzo de duramadre y meninges.

Oftalmología:

• córneas sintéticas.

Cirugía digestiva:

• placas de refuerzo (mallas) de hernias (diafragmática, parietal, inguinal, crural)

• anillos gástricos

• redecillas esplénicas

• prótesis esofágicas

• endoprótesis de vías biliar y digestiva (delgado, colon, recto)

• sondas de nutrición parenteral

• esfínter anal artificial.

Cardiología:

• endoprótesis coronarias

• estuches y sondas de marcapasos

• sondas de estimulación sistólica.

Radiología:

• agentes de embolización vascular, de oclusión vascular (arterial o venosa) (temporales o definitivos).

<u>Materiales implantables usados en varios campos médicos:</u>

• hilos de suturas quirúrgicas

• catéteres venosos y arteriales (centrales y periféricos)

• sondas térmicas endocorporales

• cánulas quirúrgicas, tubulares y láminas, cánulas de drenaje

• grapas sintéticas de aproximación, de localización, para anastomosis digestiva y fijación protésica

• ingeniería tisular: matriz de soporte de citoblastos en cirugía reparadora.

El polímero según la invención puede, por último, encontrar aplicación en el ámbito mismo de los aparatos de IRM.

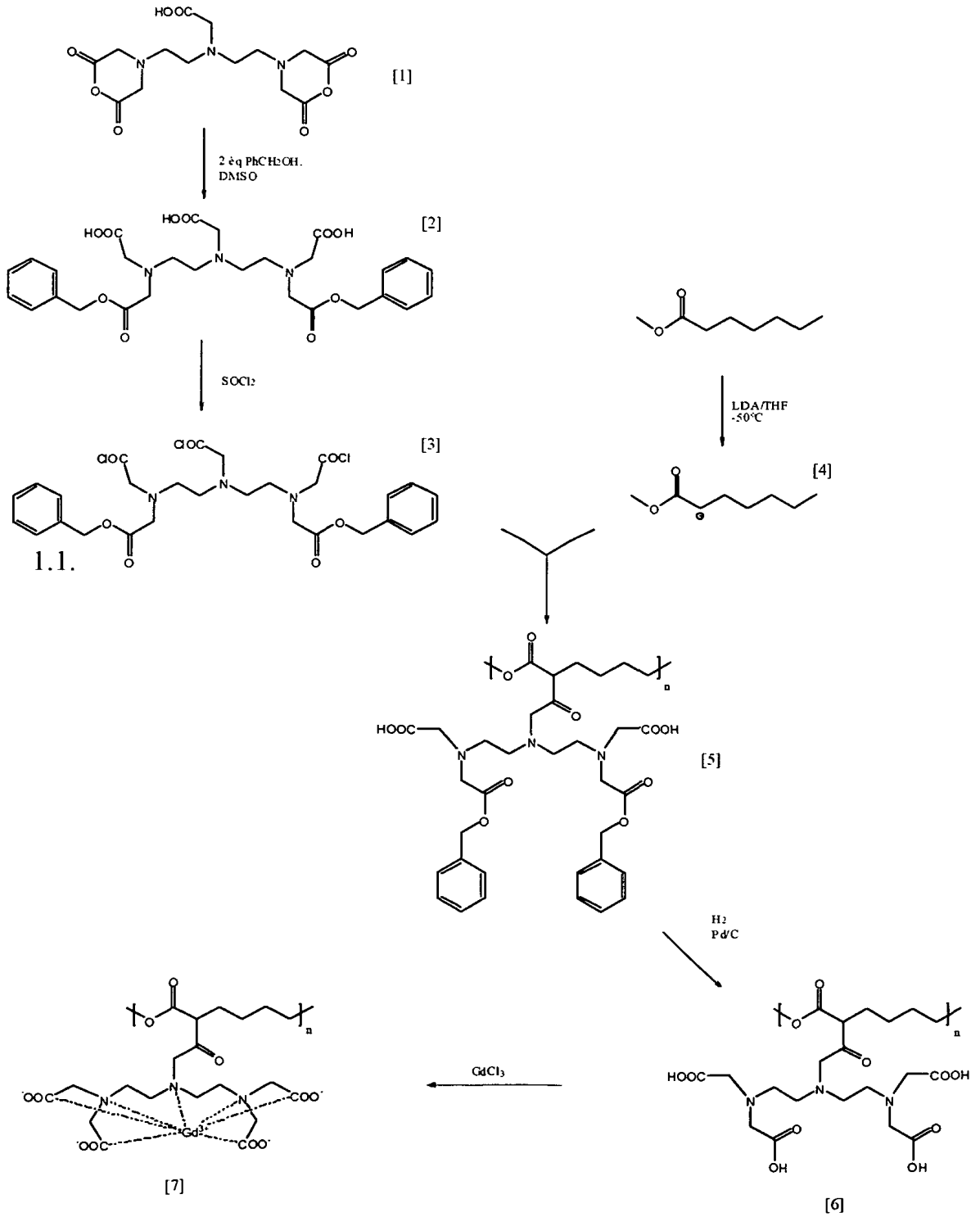
El entorno de trabajo en la sala de IRM hace necesaria la ausencia de metales capaces de alterar el campo magnético del IRM. Este entorno implica especialmente el desarrollo de material de ventilación y reanimación sin metal, compatible con IRM. Se pueden citar de este modo el material siguiente: mesa, cabezal, collarín, tablilla, arpones, apoyos y calzas, que permiten la colocación y localización en IRM.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar el alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación basada en un polímero de poli-ε-caprolactona

Se ilustra la caracterización de los productos mediante las figuras adjuntas. El esquema de síntesis es el siguiente:



Síntesis de DTPA difenílico [2] (M = 550 g/mol):

Se añaden 730 µl de alcohol bencílico (2,5 eq.) a una suspensión de 1 g de DTPA dianhídrido [1] en DMSO (insoluble a temperatura ambiente). Se deja la mezcla 5 horas a temperatura ambiente y se sigue la evolución de la reacción mediante espectrometría infrarroja (desaparición del pico característico del dianhídrido a 1800 cm^{-1}).

TRATAMIENTO:

Se hace evaporar el DMSO y el alcohol bencílico en exceso durante 2 días con la ayuda de una bomba de paletas. Se recristaliza el producto obtenido en éter etílico. Se recupera un polvo blanco.

CARACTERIZACIONES:

- HPLC: con el uso de HPLC en modo isocrático teniendo como eluyente una mezcla de H_2O/acetonitrilo (65/35), la detección se realiza por UV a una longitud de onda de 257 nm, lo que permite evidenciar la presencia de una nueva estructura (DTPA difenílico). La figura 1 representa los cromatogramas obtenidos por HPLC, en modo isocrático con una relación de H_2O/ACN 65/35, de DTPA-Ph, alcohol bencílico y DTPA.

Tiempo de retención (DPTA difenílico) = 6,75 min

Tiempo de retención (alcohol bencílico)= 3,7 min

Tiempo de retención (DTPA) = 1,9 min.

- Espectrometría infrarroja: el análisis infrarrojo revela la desaparición del pico característico del anhídrido a 1.800 cm^{-1}. La figura 2 representa los espectros infrarrojos de DTPA dianhídrido (A) y DTPA difenílico (B).

- Resonancia magnética nuclear de ^1H (DMSO-D_6): La RMN de protón informa de la estructura del producto y de la presencia de dos agrupamientos aromáticos en el DTPA.

2,9 ppm (m, 8H, H1), 3,4 ppm (m, 6H, H2), 3,6 ppm (m, 4H, H4) 5,1 ppm (m, 2H, H5), 7,3 ppm (m, 10H, H6 aromático).

En comparación con el alcohol bencílico:

Alcohol: 4,3 ppm (d, CH*2*); 5,2 ppm (t, OH); 7,15 ppm (aromático).

1.2. Síntesis de DTPA-diPH-Cl [3]:

Se disuelve 1 g de DTPA difenílico en 8 ml de $SOCl_2$. Se deja la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se recupera un aceite marrón oscuro después de evaporación del $SOCl_2$ en exceso y se solubiliza después en HF. Se usa directamente el producto bruto en la etapa siguiente.

1.3. Síntesis de PCL-DTPA-diPh[5] :

Se disuelven 2 g de PCL en 200 ml de THF a -40 ºC y se añaden gota a gota con agitación 17,5 ml de una solución de LDA (diisopropilamiduro de litio) 2 N (2 eq.). Se prosigue la reacción durante 30 minutos a -40 ºC y se permite obtener el carbanión de PCL[4]. Se diluye DTPA-diPH-Cl en 20 ml de THF y después se añade gota a gota al carbanión durante 30 minutos a -40 ºC.

TRATAMIENTOS:

Se procede a la neutralización con 150 ml de H_2O/HCl hasta pH 4-5, y después a una extracción líquida 3 veces con diclorometano, seguida de lavado con agua de la fase orgánica y por último decantación y recuperación de la fase orgánica que se ha evaporado. Se precipita el producto obtenido con MeOH y después se filtra.

CARACTERIZACIONES:

- Cromatografía de exclusión estérica (CES): El detector usado para CES es un detector de UV-visible de fila de diodos (PDA). La CES muestra la presencia de un polímero absorbente a la longitud de onda de 292 nm. Al no absorber la PCL a esta longitud de onda, este nuevo producto corresponde a PCL modificada que corresponde a PCL-DTPA difenílico. La figura 3 representa el cromatograma a λ= 292 nm de la PCL- DTPA-diPh obtenida por cromatografía de exclusión estérica acoplada a un detector de fila de diodos.

- RMN-^1H: La RMN de protón evidencia la sustitución y permite medir la tasa de injerto de DTPA en PCL. La comparación de las relaciones de intensidad de las integraciones de protones aromáticos y protones del motivo caprolactona de PCL dan la tasa de sustitución, que es cercana al 2 %.

4,0 ppm (t, CH2-O); 2,2 ppm (t, CH2-CO-O); 1,5 ppm (m, 2 CH2 en gamma y épsilon); 1,3 ppm (m, CH2 central); 5,1 ppm (CH2 aromático).

- Valoración acidobásica: consiste en valorar las funciones ácido carboxílico presentes en el DTPA injertado y

permite por tanto determinar la tasa de sustitución en PCL.

Esta valoración nos indica que la PCL se ha sustituido al 2,5 % por el DTPA difenílico.

1.4. Síntesis de PCL-DTPA [6]

Esta etapa consiste en desproteger por desbencilación el DTPA injertado en el polímero.

Se disuelve PCL-DTPA-Ph (1 g) en 80 ml de THF. Se añaden 50 mg de una suspensión de Pd/C al 10 % a la solución. Se deja la mezcla a una presión de 400 kPa de H_2 durante 3 días a TA.

TRATAMIENTO:

Después de filtración y evaporación del THF, se reprecipita el polímero en metanol.

CARACTERIZACIONES:

CES con detector de PDA: El cromatograma del polímero obtenido muestra que el polímero no contiene más compuestos aromáticos y que el alcohol bencílico se ha eliminado.

RMN-^{1}H: En el espectro de RMN se observa, con relación a PCL-DTPA difenílica, la desaparición de los picos correspondientes a los protones aromáticos.

1.5. Síntesis de PCL-DTPA-Gd [7]

Se disuelven 100 mg del polímero modificado en DMSO y se mezclan con 30 mg de una solución de $GdCl_3$ (10 eq. con relación al DTPA injertado) en 10 ml de DMSO. Se pone a agitar la mezcla a temperatura ambiente durante dos días para terminar la complejación.

TRATAMIENTO:

Evaporación del DMSO y extracción con CH_2Cl_2/H_2O. Evaporación del CH_2Cl_2 y reprecipitación en MeOH.

CARACTERIZACIÓN:

Tiempo de relajación de los protones de PCL:

Los resultados siguientes corresponden a los tiempos de relajación de los protones de la cadena de PCL, sustituida o no. Muestran la presencia del ión Gd^{3+} en PCL-DTPA-Gd.

Desplazamiento químico	Tiempo de relajación (ms)	
	PCL	PCL-DTPA-Gd
4,00 ppm	693,43	480,78
2,28	693,06	525,93
1,54	632,62	456,00
1,31	671,10	475,15

IRM: Después del análisis de las imágenes adjuntas de la figura 4, el pocillo nº 3 correspondiente a una PCL-DTPA-Gd sustituida al 2 % da una señal positiva significativa. En comparación, el pocillo nº 12 correspondiente a PCL mezclada con Magnevist (producto de contraste comercial de IRM), da igualmente una señal positiva significativa. La figura 4 representa las imágenes de IRM de los diferentes polímeros injertados y los controles negativos y positivos de IRM (3 tesla). Siempre en esta figura 4, se representan diferentes polímeros injertados con diferentes tasas de sustitución y diferentes métodos de complejación (Figura 4-A; secuencia bidimensional ponderada a T2) controles negativos (8-11) y positivos (12) (Figura 4-B; secuencia bidimensional ponderada a T1).

Ejemplo 2:

Método de pulverización para obtener un revestimiento visible en IRM

Con el fin de proporcionar un carácter de visibilidad en IRM a un dispositivo médico de tipo malla, se desarrolla un método de pulverización con la ayuda de un aerógrafo para esta aplicación (aerógrafo Infinity® de la marca Harder & Steenbeck dotado de un tubo de 0,15 mm y un cubilete de 5 ml).

Para ello, es necesario disolver el polímero en un disolvente orgánico fácilmente volatilizable (de tipo acetona, cloroformo, diclorometano...). La concentración de polímero en el disolvente debe estar comprendida entre 1 y 5 % (masa en volumen) con el fin de obtener una solución transparente fácilmente pulverizable y de manera homogénea

y continua.

Se pulveriza la solución de polímero a presión de 250 kPa a una distancia de 5 cm de la malla directamente sobre su superficie, de manera localizada o bien sobre la totalidad de la superficie. Es necesaria una deposición de 20 a 50 µm de polímero en la superficie del implante para permitir una visualización por IRM del mismo, manteniendo las propiedades intrínsecas del implante.

Se realiza un secado de la malla durante 12 horas a vacío para evaporar la totalidad del disolvente. Se determina la cantidad de polímero depositado sobre el implante comparando el peso del implante antes y después de la pulverización.

Ángulo de contacto

Se mide el ángulo de contacto según el protocolo descrito anteriormente.

- portaobjetos solo: 31º

- portaobjetos que contiene PCL-DTPA-Gd : 80º

- portaobjetos que contiene PCL : 82º

Se verifica mediante esta prueba que el polímero obtenido es hidrófobo.

Prueba de degradación

Se depositan en 30 tubos una cantidad definida de polímero sustituido, por ejemplo 50 mg por cada tubo, en el que se añaden 5 ml de PBS. Se ponen a continuación estos tubos en una estufa a 37 ºC con agitación para imitar las condiciones fisiológicas.

3 tubos corresponden a un tiempo de degradación de:

- 7 días - 150 días

- 15 días - 210 días

- 30 días - 270 días

- 60 días - 330 días

- 90 días - 400 días

A continuación se filtra cada muestra y se analiza por cromatografía de exclusión estérica. Se comparan las masas medias numéricas y las masas molares en el vértice del pico de cada muestra para seguir la degradación con relación a las masas molares iniciales del polímero de partida.

La figura 5 representa la evolución de las masas molares medias numéricas (Mn) y en el vértice del pico (Mp) durante 210 días. Cualquiera que sea el tipo de masa molar, es observable una disminución notable de las masas moleculares (aproximadamente del 20 % en 210 días).

Visualización de las mallas in vitro

Se visualiza la malla mediante un aparato: Imageur 7T Bruker DRX300SWB, configuración “mini-imagenología” (gradiente 144 mT/m, resonador “jaula de pájaro” 64 mm).

La figura 6 representa (i) la malla del control negativo en cuanto a las dos imágenes de la izquierda, a saber una malla recubierta con PCL-DTPA sin gadolinio y (ii) la muestra recubierta con PCL-DTPA-Gd tal como se prepara en el ejemplo 1 en cuanto a la dos imágenes de la derecha.

Por otro lado, esta figura 6 comprende lo siguiente:

a/ Malla que consta de un revestimiento vista al microscopio óptico (x 20 aumentos).

b/ Análisis de IRM en ecos de espín bidimensionales con motivo de inversión, por tanto secuencia ponderada a T2 sensibilizada a T1.

Visualización de la malla in vivo

Se sometió una rata a un implante dorsal de 4 prótesis (1 x 3 cm) de tipo “malla” (2 recubiertas de polímeros visibles en IRM y 2 recubiertas de polímeros no visibles en IRM). Se efectuaron los implantes subcutáneos e intramusculares. Se visualiza la malla mediante un aparato: Imageur 7T Bruker DRX300SWB, configuración “mini-imagenología” (gradiente 144 mT/m, resonador “antenas de superficie” 1H/31P). La figure 7 representa la rata en secuencia de eco de gradiente tridimensional (A) y en secuencia de eco de gradiente tridimensional de tipo FLASH con ángulos de inclinación variables (VFA= ángulo de inclinación variable) (B).

Estas fotografías demuestran que las mallas son bien visualizables 3 semanas después del implante.

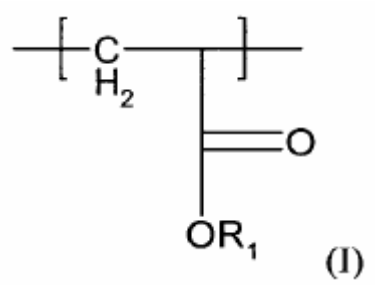
REIVINDICACIONES

1. Polímero hidrófobo especialmente útil para la fabricación y/o el revestimiento de aparatos médicos, especialmente implantables, visibles en imagenología por resonancia magnética, caracterizado porque comprende al menos una unidad monomérica sobre la que se injerta un ligando quelante de un ión paramagnético complejado con dicho ión paramagnético, poseyendo dicha unidad monomérica al menos un grupo carbonilo, comprendiendo dicha unidad monomérica antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo y produciéndose dicho injerto del ligando quelante a la altura de dicho al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo.

2. Polímero según la reivindicación precedente, caracterizado porque la unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo, y que comprende antes del injerto un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo, comprende de 2 a 12 átomos de carbono, en particular de 2 a 7 átomos de carbono.

3. Polímero según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo y comprende antes del injerto al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo se sitúa fuera de la cadena polimérica principal, o como alternativa dicho al menos un grupo carbonilo se encuentra en la cadena polimérica principal.

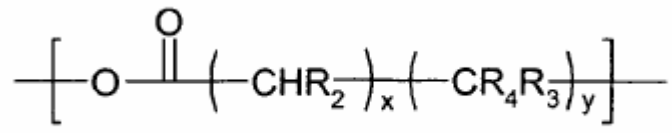
4. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se trata de un poliacrilato consistente total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, poseyendo cada una de estas unidades la fórmula (I) siguiente



(I)

en la que R_1 representa un grupo alquilo C_1-C_{12} o un grupo cicloalquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4, pudiendo proceder dicha unidad monomérica especialmente de monómeros elegidos entre acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo y acrilato de etilo.

5. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque procede de un poliéster consistente total o parcialmente en unidades monoméricas idénticas o diferentes, presentando cada una de estas unidades la fórmula (II) siguiente:



(II)

en la que:

R_2, R_3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{12} o un grupo cicloalquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_{12},

x representa un número entero comprendido entre 0 y 12, por ejemplo entre 0 y 6, e

y representa un número entero comprendido entre 0 y 8, por ejemplo entre 0 y 6, entendiendo que x e y no son nulos simultáneamente.

6. Polímero según la reivindicación precedente, caracterizado porque procede de la polimerización de al menos un monómero elegido entre hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxihexanoico y ácido hidroxioctanico, δ-valerolactona, γ-butirolactona, ε-decalactona, pivalolactona, dietilpropriolactona, ácido glicólico, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,4-dioxepan-5-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ona, 2,5-dicetomorfolina, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona, 6,6-dimetildioxepan-2-ona y sus

mezclas.

7. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque procede de poli-(ε-caprolactona).

8. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se trata de un homopolímero o de un copolímero, especialmente estadístico o en bloque, injertado, de tipo peine o alternado.

9. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque presenta una masa molar medida numérica comprendida entre 1.000 y 500.000, especialmente entre 5.000 y 100.000 y por ejemplo entre 10.000 y 50.000.

10. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ligando quelante posee al menos una función ácido carboxílico y se elige en particular entre ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido tetraazaciclododecanotetraacético (DOTA) y ácido tetraazaciclotetradecanotetraacético (TETA).

11. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la tasa de sustitución del agente quelante varía de 0,01 a 40 %, especialmente de 0,01 a 10 %, por ejemplo es inferior al 10 % cuando el al menos un grupo carbonilo se encuentra en la cadena polimérica principal, y de 0,01 a 40 %, por ejemplo e inferior al 30 % cuando el al menos un grupo carbonilo se sitúa fuera de la cadena polimérica principal.

12. Procedimiento de preparación de un polímero tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende (i) al menos una etapa de activación de un polímero hidrófobo que comprende al menos una unidad monomérica que posee al menos un grupo carbonilo y que comprende al menos un átomo de hidrógeno en α de dicho al menos un grupo carbonilo, formando una cadena polimérica que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un carbanión mediante eliminación del protón situado sobre el carbono en α de dicho al menos un grupo carbonilo, (ii) al menos una etapa de injerto sobre dicho polímero que consta de al menos una unidad monomérica portadora de un carbanión con un ligando quelante de un ión paramagnético, y (iii) al menos una etapa de complejación del ión paramagnético con el agente quelante, por ejemplo mediante solubilización del polímero obtenido en la etapa precedente en un disolvente que comprende al menos un ión paramagnético.

13. Aparato médico especialmente implantable detectable en imagenología por resonancia magnética, caracterizado porque comprende un polímero tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en su masa y/o a modo de revestimiento y/o a modo de marcaje.

14. Procedimiento de preparación de un dispositivo médico especialmente implantable detectable en imagenología por resonancia magnética, caracterizado porque comprende al menos una etapa de revestimiento por un polímero tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, especialmente por remojo o por pulverización, con una solución que comprende dicho polímero.

15. Procedimiento de marcaje de un dispositivo médico, caracterizado porque comprende al menos una etapa de deposición, especialmente sobre una zona diana del dispositivo médico sobre la superficie del material, de un polímero tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

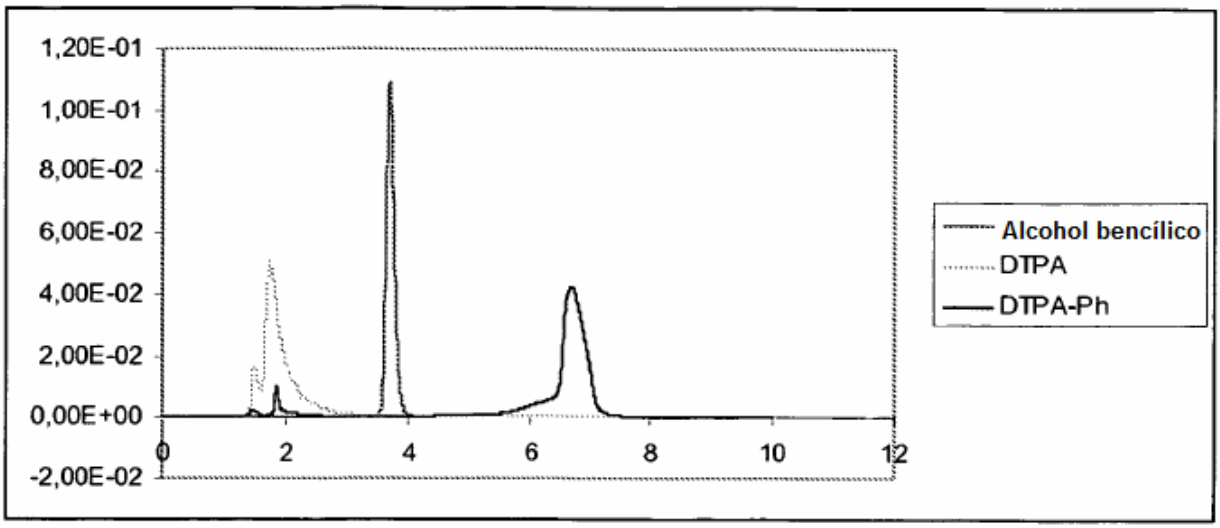


FIGURA 1

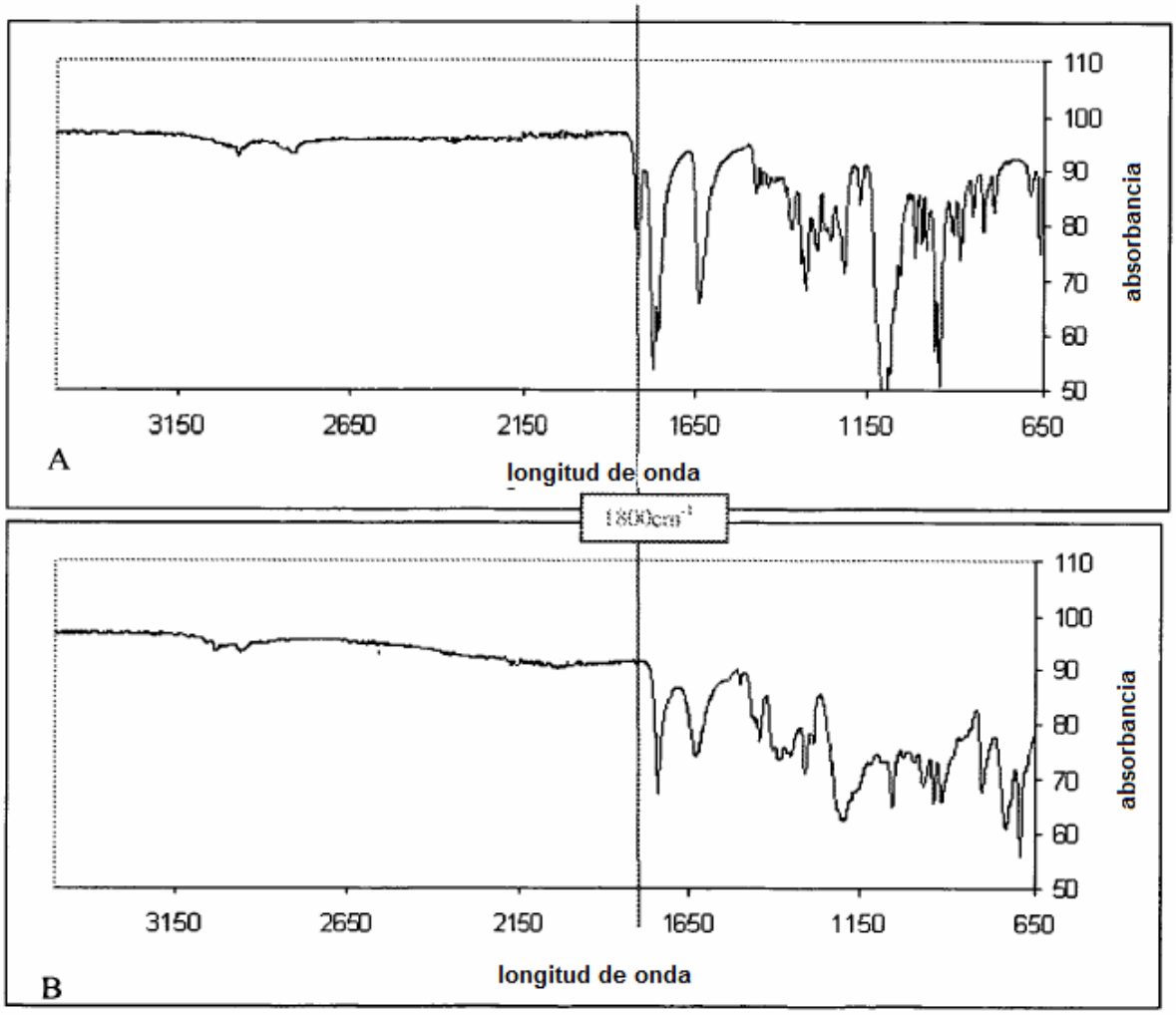


FIGURA 2

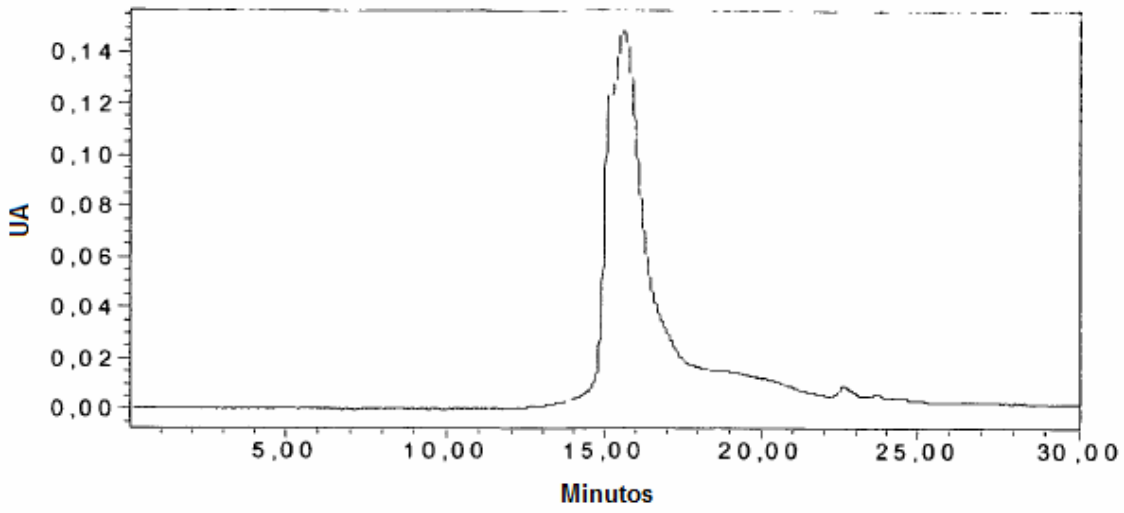


FIGURA 3

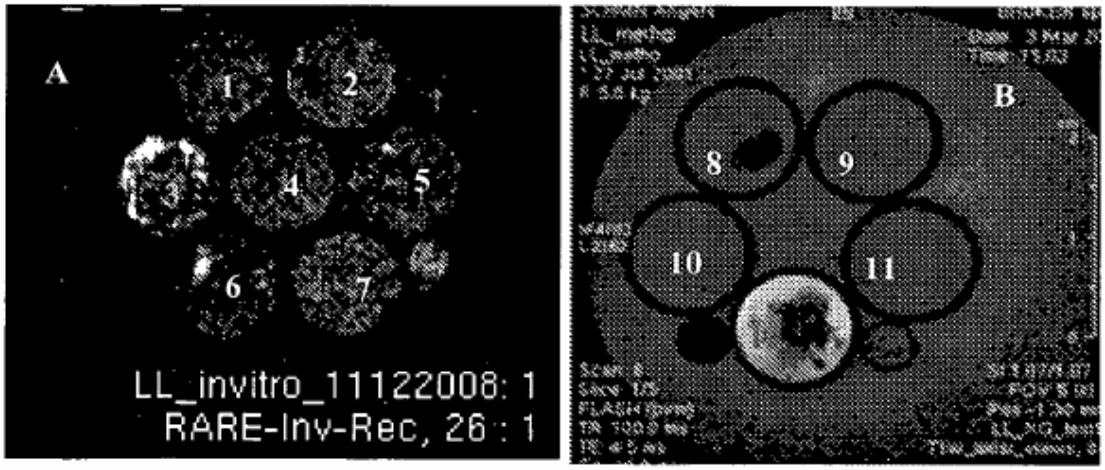


Fig. 4-A Fig. 4-B

FIGURA 4

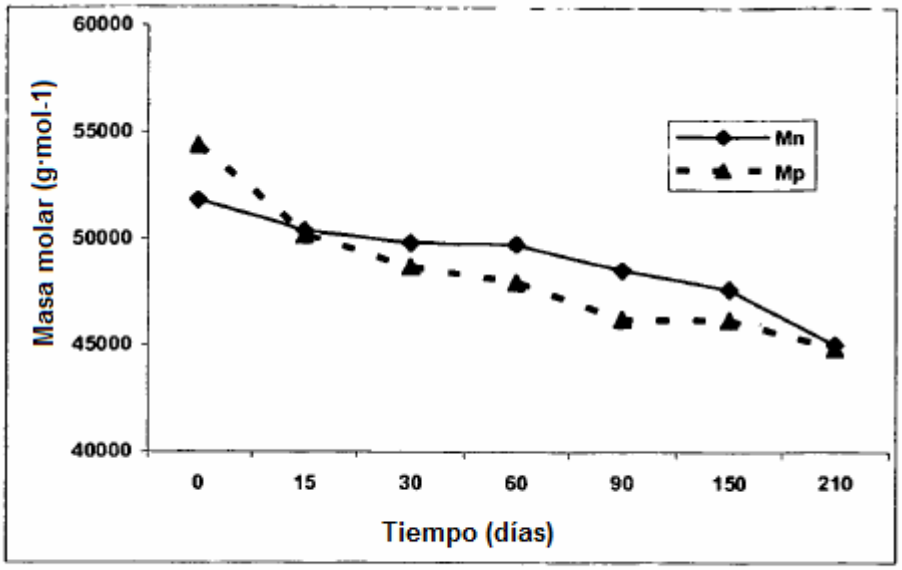

60000
55000
50000
45000
40000
Masa molar (g·mol-1)
0
15
30
60
90
150
210
Tiempo (días)
Mn
Mp

FIGURA 5

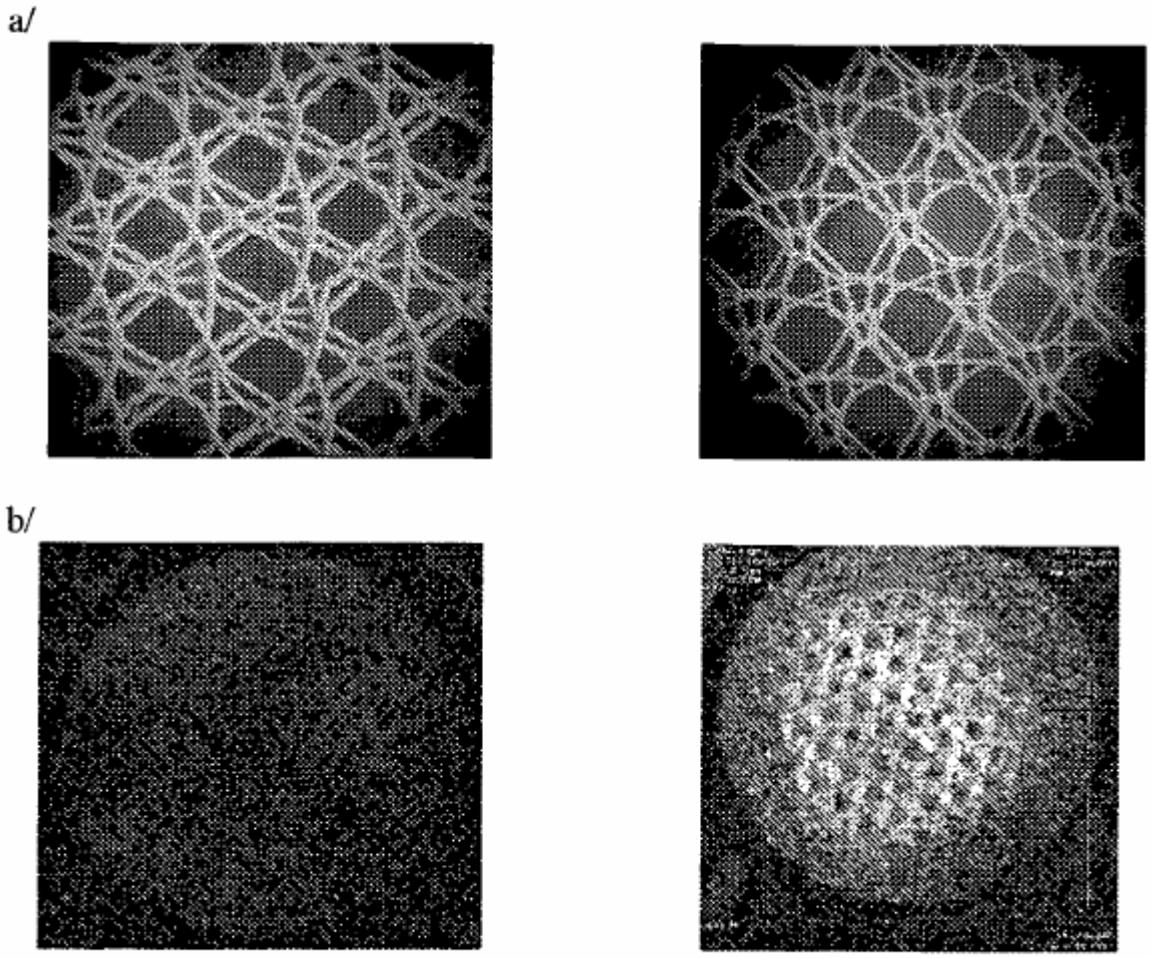


FIGURA 6

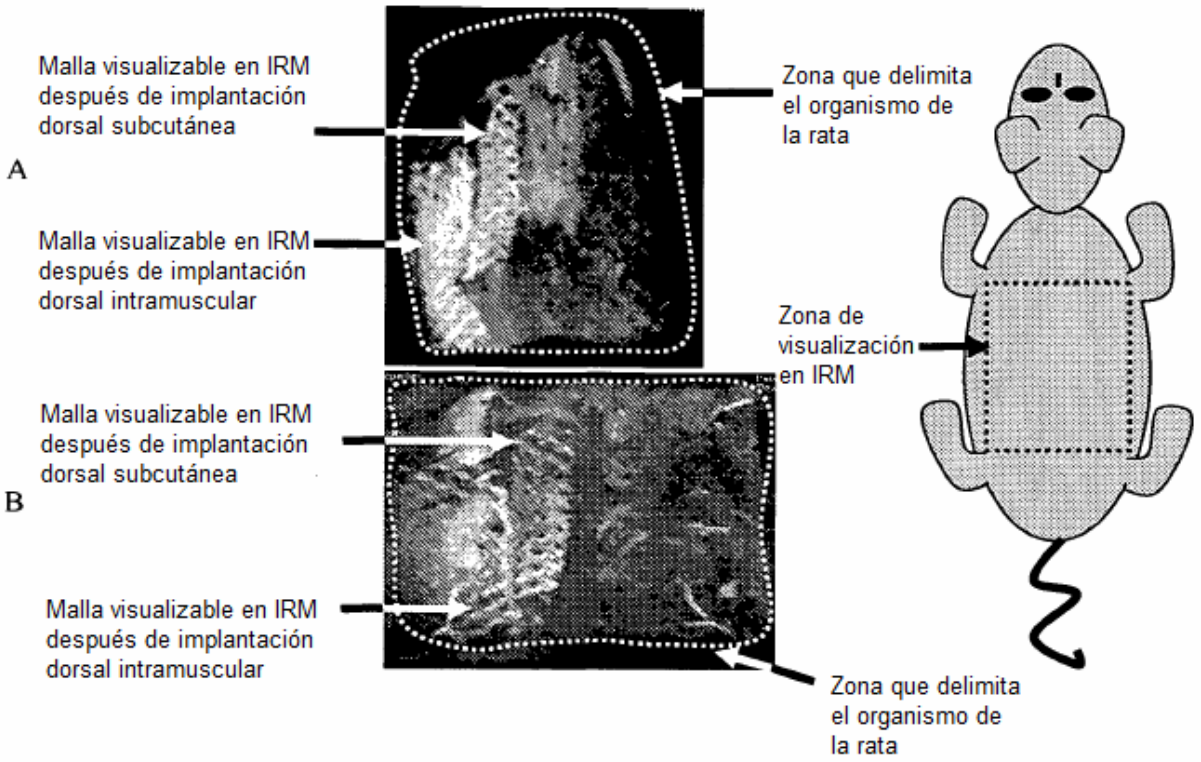

Malla visualizable en IRM después de implantación dorsal subcutánea
A
Malla visualizable en IRM después de implantación dorsal intramuscular
Zona que delimita el organismo de la rata
Zona de visualización en IRM
Malla visualizable en IRM después de implantación dorsal subcutánea
B
Malla visualizable en IRM después de implantación dorsal intramuscular
Zona que delimita el organismo de la rata

FIGURA 7