

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 965**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61F 9/008 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/EP2013/062444**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13186388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13728774 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2861268**

54 Título: **Material implantable injertado con una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular y proceso de injerto del mismo**

30 Prioridad:

15.06.2012 EP 12172281

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

11.12.2017

73 Titular/es:

**COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET
AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (50.0%)
Bâtiment "Le Ponant D" 25, rue Leblanc
75015 Paris, FR y
BIOWINTECH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BROUZES, ALEXANDRE;
DAVID, LAURENT;
DENIAU, GUY y
OUDIN, MAXIME**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 645 965 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

Material implantable injertado con una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular y proceso de injerto del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un material implantable cuya superficie está injertada con una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular. Especialmente, la presente invención se refiere a una lente intraocular (IOL) cuya superficie está injertada con una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular. La película celular antiproliferativa y/o antibacteriana de la invención comprende funciones carboxilato y sulfonato libres. La presente invención también se refiere a un procedimiento para injertar una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular en la superficie de un material implantable, preferiblemente una IOL.

10 Antecedentes de la invención

La mayoría de los materiales que se implantan en el organismo o simplemente de manera transitoria dentro de los mismos deben ser al menos biocompatibles. Los materiales implantables a menudo necesitan tener antirrechazo, antiproliferación celular y propiedades antibacterianas.

15 Por ejemplo, para evitar la reestenosis después de la implantación de la endoprótesis en una arteria, la endoprótesis puede tener propiedades antirrechazo y/o antiproliferación. Los químicos han desarrollado un recubrimiento que puede producir adsorción física sobre la endoprótesis, comprendiendo dicho recubrimiento un fármaco antirrechazo que se libera de manera sostenida en la sangre.

20 Otro ejemplo pertenece al campo de los implantes oculares para los cuales pueden necesitarse antiproliferación celular y propiedades antibacterianas. De hecho, para evitar la catarata, el único tratamiento eficaz consiste en una operación quirúrgica durante la cual el cristalino se reemplaza por un implante intraocular (IOL). La complicación posoperatoria más frecuente de este tratamiento es el desarrollo de un tejido cicatricial alrededor del implante, lo que lleva a una opacificación y se llama catarata secundaria. Por lo tanto, se necesita una segunda operación quirúrgica para resolver este problema de opacificación. Este efecto secundario aparece en el 38% de los pacientes aproximadamente 9 años después de la implantación de la IOL. Por lo tanto, se espera que las soluciones eviten la catarata secundaria y se busquen en tres ejes principales:

- mejora de los métodos quirúrgicos: se prueban métodos más precisos, especialmente para reducir el tamaño de la incisión y, por lo tanto, evitar los traumatismos oculares;

- estudio de la geometría del implante: se ha demostrado que ciertas formas de lente proporcionan una barrera mecánica que evita la migración celular entre el implante y la cápsula ocular;

30 - uso de nuevos materiales y/o tratamientos superficiales para mejorar la biocompatibilidad y/o aportar nuevas funcionalidades.

Las lentes intraoculares se obtienen principalmente de 3 tipos de materiales: siliconas, metacrilatos hidrofóbicos y metacrilatos hidrófilos. Estos materiales son biocompatibles y tienen propiedades físicas y ópticas convenientes. Sin embargo, estos materiales no tienen una antiproliferación celular particular o propiedades antibacterianas. Por lo tanto, se necesita el desarrollo de un nuevo material o tratamiento superficial que proporcione antiproliferación celular y/o propiedades antibacterianas a la IOL.

35 De manera más general, es una preocupación general que los materiales implantables tengan antiproliferación celular y/o propiedades antibacterianas para evitar la colonización o infección cuando se implantan.

40 En la técnica anterior se describió que ciertas funciones químicas, cuando están presentes en la superficie de los materiales, pueden proporcionar una antiproliferación celular y/o propiedades antibacterianas a dicho material. Especialmente, imitar a la heparina mediante el uso de la asociación de funciones carboxilato y sulfonato, en proporciones específicas, puede conferir una antiproliferación celular y/o propiedades antibacterianas al material implantable sobre el que está presente. Los recubrimientos que comprenden funciones de carboxilato y sulfonato se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos US 6,248,811. En este documento, se describe que, dependiendo del valor de la relación molar de funciones de carboxilato a funciones de sulfonato, los polímeros de recubrimiento pueden tener propiedades antibacterianas y pueden formularse para inhibir o promover la proliferación celular. Sin embargo, a pesar de la divulgación del documento US 6,248,811, la opinión del solicitante es que las técnicas divulgadas en este documento no están adaptadas para dispositivos de material oftálmico, especialmente para dispositivos implantables. En realidad, el documento US 6,248,811 describe un método que comprende varios pasos, es decir, la síntesis por separado del polímero, el aislamiento del polímero, el revestimiento del polímero sobre el sustrato y luego el injerto del polímero sobre el recubrimiento mediante inducción radiativa UV. Esta técnica es difícilmente operable industrialmente. Además, esta técnica da como resultado el depósito de una película que tiene un grosor de más de 100 nm, alterando las propiedades ópticas del sustrato y dando como resultado una película reticulada que

forma una barrera, especialmente una barrera al agua o al medio acuoso. Además, los polímeros reticulados resultantes de esta técnica son frágiles y, por lo tanto, no están adaptados para injertar una IOL, que debe permanecer flexible para fines de inyección.

5 El documento US 6,218,492 describe un polímero, que es insoluble en agua, y es bacteriófobo o inhibe la proliferación celular. Este polímero se produce mediante copolimerización por radicales libres del componente I (que contiene un grupo carboxilo), el componente II (que contiene un grupo de ácido sulfónico) y el componente III (que es un monómero alifáticamente insaturado, pero no es acrilonitrilo y cloruro de vinilideno) y en donde del 0.5 al 30% en moles del polímero se deriva del componente I y el componente II. Este polímero tiene propiedades antibacterianas y/o antiproliferativas y puede usarse como material constitutivo implantable o recubrirse en la superficie de un implante. Sin embargo, este polímero presenta bajas propiedades mecánicas que hacen que sea difícil procesarlo como material constitutivo y afectar su resistencia a las horas extraordinarias cuando se recubre como una capa.

15 Yammine et al. también se describen recubrimientos que comprenden funciones de carboxilato y sulfonato (Yammine et al., *Biomacromolecules*, 2005, 6(5), 2630-2637). Especialmente, desarrollaron polímeros fotorreticulables que tienen funciones cinámico, sulfonato y carboxilato para revestir lentes intraoculares de silicio con el fin de reducir la "catarata secundaria" al inhibir la proliferación celular. El polímero se sintetiza primero por polimerización radical y luego se injerta en la IOL mediante la reacción de cicloadición de grupos fotosensibles.

Los métodos presentados anteriormente presentan el inconveniente de que son al menos métodos de dos etapas, que requieren primero la síntesis del polímero y luego su injerto en la superficie del material.

20 Coury et al. describen material y superficies similares a heparina preparados por copolimerización de ácido acrílico (AA) y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS) con el fin de disminuir la adhesión bacteriana y plaquetaria en la patente US 5.278.200. El polímero puede sintetizarse primero y luego injertarse en el material. El polímero también puede injertarse directamente sobre el material mediante la generación de radicales libres en la superficie del material (como la superficie de poliuretano), utilizando iones Ce(IV) y la copolimerización radical de AA y AMPS. Sin embargo, el injerto usando iones Ce(IV) en la superficie del material presenta, entre otros, los siguientes inconvenientes:

25 - el método no es versátil ya que solo puede realizarse en materiales que comprenden funciones oxidables en sus superficies;

- los iones de cerio permanecen en la superficie del material injertado, lo cual es incompatible con aplicaciones biológicas ya que los iones de cerio son tóxicos;

30 - la polimerización debe realizarse bajo atmósfera controlada, necesita una ingesta de energía ya que debe realizarse a 40°C y es lenta, generalmente al menos 3 horas, en otras palabras, este método no es fácilmente industrializable.

35 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos simples y reproducibles para injertar relaciones apropiadas de funciones de carboxilato y sulfonato en la superficie de materiales implantables, especialmente material implantable orgánico, más preferiblemente IOL, para proporcionar antiproliferación celular y/o propiedades antibacterianas. La función de carboxilato y sulfonato necesita ser injertada químicamente en el material implantable, y no simplemente adsorbida, para garantizar una mayor longevidad funcional del material.

Sin embargo, según el conocimiento del solicitante, no existe un método simple y reproducible para injertar químicamente funciones de carboxilato y sulfonato en proporciones controladas y espesor controlado en materiales utilizados para la implantación dentro de un cuerpo vivo, especialmente en materiales implantables orgánicos, más específicamente en materiales usados para IOL.

40 La presente invención proporciona un proceso simple y eficiente para injertar químicamente funciones de carboxilato y sulfonato en materiales implantables, preferiblemente en IOL.

Actualmente, hay varias técnicas disponibles que permiten injertar químicamente un recubrimiento en un sustrato, cada una basada en una familia o clase de moléculas adecuadas, así como en sustratos específicos en algunos casos.

45 Técnicas para formar un recubrimiento orgánico injertado en la superficie de un soporte, como iniciación fotoquímica o deposición de plasma, como se describe, por ejemplo, en los artículos de Konuma M. ("Film deposition by plasma techniques", 1992, Springer Verlag, Berlín) y Biederman H. y Osada Y. ("Plasma polymerization processes", 1992, Elsevier, Amsterdam), se basan en el mismo principio: generar, cerca de la superficie a cubrir, formas inestables de un precursor, que evolucionan formando una película sobre el sustrato. Si bien la deposición de plasma no requiere las propiedades particulares de sus precursores, la foto iniciación requiere el uso de precursores fotosensibles, cuya estructura evoluciona bajo la irradiación de la luz. Estas técnicas generalmente dan lugar a la formación de películas adherentes, aunque generalmente es imposible discernir si esta adhesión se debe a una reticulación de una película cerrada topológicamente alrededor del objeto o a una formación real de enlaces en la interfaz. Estos métodos presentan el inconveniente de requerir pretratamientos relativamente complejos y costosos, el uso de configuraciones de vacío para los métodos de plasma o el uso de dispositivos de irradiación para la iniciación fotoquímica.

El autoensamblaje de monocapas es una técnica muy simple de implementar (Ulman A., "An introduction to ultrathin organic films from Langmuir-Blodgett films to self-assembly", 1991, Boston, Academic Press). Sin embargo, esta técnica requiere el uso de precursores moleculares que tengan una afinidad adecuada por la superficie a injertar. Esta técnica requiere determinar un par precursor-superficie, tal como compuestos de azufre que tienen afinidad por oro o plata, trihalogenosilanos para óxidos tales como sílice o alúmina, y poliaromáticos para grafito o nanotubos de carbono. En cada caso, la formación de la película se basa en una reacción química específica entre una parte del precursor molecular y algunos sitios de "receptor" en la superficie. Una reacción de quimisorción garantiza la adhesión. A temperatura ambiente y en solución, se obtienen películas de espesor molecular (menos de 10 nm). Sin embargo, aunque los pares que involucran superficies de óxido dan paso a la formación de películas injertadas de manera muy sólida, este no es el caso para superficies sin óxido. En estos casos, el enlace de interfaz es frágil y la monocapa puede desorberse cuando se calienta o se pone en contacto con un disolvente adecuado a temperatura ambiente, o cuando se ponen en contacto con un medio líquido oxidante o reductor.

El electroinjerto de polímeros es una técnica basada en la iniciación inducida eléctricamente, seguida de la polimerización por propagación de cadena, de monómeros electroactivos en la superficie conductora de interés, que actúa tanto como electrodo como como cebador de polimerización (Palacin et al., *Chemphyschem*, 2004, (5)10, 1469-1481). El electroinjerto requiere el uso de precursores adecuados para su mecanismo de iniciación por reducción y propagación, generalmente aniónico porque a menudo se prefiere el electroinjerto iniciado catódicamente, aplicable a metales nobles y no nobles (a diferencia del electroinjerto por polarización anódica, que solo se aplica a sustratos nobles o de carbono: grafito, carbono vítreo, diamante borrado). Las moléculas de "vinilo empobrecido", es decir, que llevan agrupaciones funcionales electroattractivas, tales como acrilonitrilos, acrilatos y vinilpiridinas, son particularmente adecuadas para este método, que permite numerosas aplicaciones en el campo microelectrónico o biomédico. La adhesión de estas películas electrografiadas está garantizada por un enlace covalente carbono-metal entre el polímero y la superficie (Deniau et al., *Surf. Sci.*, 2006, 600, 675-684).

Entre las diversas técnicas mencionadas anteriormente, el electroinjerto es la única técnica que hace posible producir películas injertadas con un control específico de la interfaz de unión. De hecho, la única técnica que hace posible el injerto de películas resultantes de monómeros de vinilo activados en superficies, que son necesariamente conductoras, consiste en iniciar eléctricamente la reacción de polimerización desde la superficie a través de un potencióstato, seguido de un crecimiento de cadenas monómero por monómero. Este método presenta el inconveniente de requerir el uso de una celda electroquímica con un cátodo y un ánodo, así como una aplicación de una tensión en los terminales de la misma. Un inconveniente adicional es que las superficies a injertar son necesariamente conductoras.

En relación con la técnica de electroinjerto, Ortiz et al. (Ortiz et al., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 1998, 455, 75-81) describieron el injerto de sales de diazonio sintetizadas in situ en la fase ácida acuosa por iniciación electroquímica. La solicitud de patente internacional WO 03/018212 describe, en particular, un método para injertar y hacer crecer una película conductora orgánica sobre una superficie eléctricamente conductora, realizándose el injerto y el crecimiento simultáneamente por electrorreducción de una sal de diazonio que es un precursor de dicha película orgánica.

Recientemente se ha desarrollado un método que difiere de los métodos anteriores en que hace posible realizar el injerto de películas de polímeros o copolímeros orgánicos sobre el sustrato en ausencia de una tensión eléctrica (EP 2 121 814). Este método, utilizado con el nombre Graffast®, permite injertar películas en superficies de varios tipos, y su aplicación no se limita a superficies eléctricamente conductoras o semiconductoras contrarias a las técnicas de injerto eléctrico.

El método Graffast® permite injertar químicamente una película orgánica en la superficie de un soporte sólido. El método se basa en reacciones químicas, reacciones esencialmente radicales de absorción química y polimerización, en lo sucesivo denominadas "reacción de tipo de copolimerización".

En la polimerización radical clásica o copolimerización, se añade un primer monómero en un iniciador de radicales para formar un bloque de construcción de radicales, que constituye la base sobre la cual crecerá el polímero. Se añaden sucesivamente monómeros adicionales, idénticos o diferentes, sobre el copolímero de radicales libres en crecimiento como se representa en la figura 16-A.

Contrariamente a la polimerización radical clásica, en la que el polímero en crecimiento tiene un radical que reacciona con el monómero no radical, en la reacción de copolimerización de Graffast®, el polímero en crecimiento no contiene un radical. Requiere en cada paso el uso de un activador para generar una entidad radical que luego se agrega al polímero en crecimiento (figura 16-B).

El método Graffast® puede implementarse utilizando cebadores de adhesión como única entidad de construcción. Los cebadores de adhesión son moléculas capaces de ser absorbidas químicamente en la superficie del sustrato por reacción de radicales y que comprenden una función reactiva adicional que puede polimerizar por radicales con otro radical después de la absorción química.

Generalmente, el cebador de adhesión incluye sales de diazonio cuya fuerte reactividad asegura un enlace covalente robusto entre la película y el sustrato. La reacción de las sales de diazonio con un activador químico que tiene

propiedades reductoras permite la reducción del diazonio y la generación de radicales. El activador puede ser un agente químico, pero también puede ser una condición física, tal como, por ejemplo, una temperatura dada o una fotoactivación.

5 El cebador de adhesión, activada bajo la forma de un radical, primero reacciona con la superficie, formando una capa primaria de adhesión. Al mismo tiempo, los cebadores de adhesión adicionales se activan bajo la forma de radicales y luego con esta capa de adhesión primaria injertada, para sintetizar directamente la película mediante polimerización radical en la superficie.

10 El método Grafffast® también puede implementarse usando cebadores de adhesión en combinación con monómeros polimerizables. Los primeros pasos de la absorción química del cebador de adhesión en la superficie y de su polimerización en la superficie son los mismos que los descritos anteriormente. Al mismo tiempo, los cebadores de adhesión activados bajo la forma de radicales reaccionan con los monómeros polimerizables para formar bloques de construcción radicales. Esto inicia la polimerización del monómero polimerizable. Las cadenas poliméricas crecientes luego reaccionan con la película en crecimiento injertada en la superficie. De este modo, un copolímero se sintetiza directamente en la superficie mediante copolimerización radical después de la absorción química radical del cebador de adhesión.

15 Por lo tanto, el método Grafffast® se implementa en un sustrato usando un cebador de adhesión, en un solvente, en presencia de un activador y opcionalmente en presencia de monómeros polimerizables. La película se injerta simultáneamente y se sintetiza directamente en la superficie del sustrato.

20 El método Grafffast® nunca se había usado para injertar funciones de carboxilato y sulfonato en relación controlada en materiales implantables.

Un aspecto limitante de la tecnología Grafffast® es la dificultad para determinar las condiciones que conducen a una película reproducible.

25 El solicitante realizó un extenso trabajo de investigación para hacer posible llevar a cabo la tecnología Grafffast® para este objetivo específico de proporcionar superficies injertadas de carboxilato y sulfonato de una manera reproducible y controlada. Esta invención se refiere así a un material implantable injertado en la superficie del mismo con una película que comprende funciones carboxilato y sulfonato en donde la película se injerta y sintetiza directamente sobre dicha superficie externa mediante reacción radicalaria de una fuente de funciones carboxilato y una fuente de funciones sulfonato, siendo polimerizable o químicamente absorbilbe y polimerizable. En una realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se llevan a fuentes distintas, es decir, moléculas distintas. En otra realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se llevan a una molécula bifuncional única que tiene funciones de carboxilato y funciones de sulfonato.

Como resultado adicional de esta investigación, el solicitante muestra que, sorprendentemente, el uso de un cebador de adhesión aromático junto con un monómero polimerizable aromático da resultados satisfactorios.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un material implantable injertado con una película antiproliferativa y/o antibacteriano celular que comprende funciones de carboxilato y sulfonato obtenidas por reacción similar a la copolimerización al contactar la superficie del material con una composición que comprende una fuente polimerizable y/o químicamente absorbilbe de funciones carboxilato y una fuente polimerizable y/o químicamente absorbilbe de funciones sulfonato.

Resumen

40 La presente invención se refiere a un material implantable que tiene al menos una superficie externa injertada con una película que comprende funciones de carboxilato y sulfonato en donde la película se injerta y sintetiza simultáneamente directamente sobre dicha superficie externa mediante reacción de radicales de:

- una fuente de funciones de carboxilato, siendo dicha fuente polimerizable o químicamente absorbilbe y polimerizable y
- una fuente de funciones de sulfonato, siendo dicha fuente polimerizable o químicamente absorbilbe y polimerizable.

45 De acuerdo con una realización, una fuente de funciones carboxilato polimerizable y químicamente absorbilbe es un cebador de adhesión aromática que comprende al menos una función de ácido carboxílico o al menos una función de sal de carboxilato.

50 Según una realización, una fuente de funciones carboxilato polimerizable y químicamente absorbilbe es una sal de diazonio usada como cebador de adhesión, preferiblemente una sal de carboxibenceno diazonio, preferiblemente una sal de 4-carboxibenceno diazonio, más preferiblemente 4-carboxibenceno diazonio o tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno diazonio.

Según una realización, una fuente polimerizable de funciones sulfonato es un monómero polimerizable aromático, preferiblemente un monómero vinílico polimerizable aromático que comprende al menos una función de ácido sulfónico o al menos una función de sal de sulfonato, preferiblemente ácido 2-acrilamido-2-metil propano sulfónico (AMPS).

5 De acuerdo con una realización, una fuente polimerizable de funciones sulfonato es un derivado de estireno, preferiblemente una sal de estirenosulfonato, preferiblemente 4-estirenosulfonato de sodio.

De acuerdo con una realización, la película se injerta y sintetiza simultáneamente directamente sobre dicha superficie externa por reacción de radicales de una sal de 4-carboxibenceno-diazonio y una sal de estirenosulfonato, preferiblemente por reacción de radicales de 4-carboxibenceno-diazonio de sodio y 4-estirenosulfonato de sodio o de tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno-diazonio y 4-estirenosulfonato de sodio.

10 De acuerdo con una realización, la película se injerta y sintetiza simultáneamente directamente sobre dicha superficie externa mediante reacción radicalaria de una sal de 4-carboxibenceno-diazonio y un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo, preferiblemente por reacción de radicales de 4-carboxibenceno-diazonio de sodio y AMPS o tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno-diazonio y AMPS.

15 En una realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se traen por fuentes distintas, es decir, moléculas distintas. En otra realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se llevan a una molécula bifuncional única que tiene funciones de carboxilato y funciones de sulfonato.

De acuerdo con una realización, el espesor de la película varía de 1 nm a 50 nm, preferiblemente de 2 nm a 20 nm.

20 De acuerdo con una realización, la relación entre el número de funciones carboxilato y funciones sulfonato $[\text{COO}^-]/[\text{SO}_3^-]$ es menor que 10, preferiblemente menor que 5, más preferiblemente que varía desde 0.5 hasta 2, más preferiblemente que varía de 0.7 a 1.3, más preferiblemente que varía de 0.9 a 1.1.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para sintetizar e injertar simultáneamente una película directamente sobre al menos una superficie externa de un material implantable, que comprende una etapa de poner en contacto dicha superficie externa con una solución que comprende:

25 - una fuente de funciones de carboxilato, siendo dicha fuente polimerizable o químicamente absorbible y polimerizable, preferiblemente una sal de carboxibenceno diazonio, y

- una fuente de funciones sulfonato, siendo dicha fuente polimerizable o químicamente absorbible y polimerizable, preferiblemente un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo o una sal de estireno sulfonato, en un disolvente, en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

30 De acuerdo con una realización, el disolvente es agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácidos acéticos, disolventes hidroxilados tales como etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización, el disolvente no comprende ninguna fuente de carboxilato y sulfonato.

En otra realización, el disolvente comprende al menos una fuente(s) de carboxilato y/o sulfonato.

35 De acuerdo con una realización, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales comprenden el uso de un agente reductor, preferiblemente ácido ascórbico.

De acuerdo con una realización, la sal de carboxibenceno diazonio se obtiene in situ a partir de ácido aminobenzoico mediante una reacción de diazotación, preferiblemente en presencia de nitrito de sodio.

40 La invención se refiere además al uso de un material implantable de acuerdo con la invención para la fabricación de un dispositivo médico implantable antiproliferativo y/o antibacteriano, preferiblemente un implante antiproliferativo y/o antibacteriano, más preferiblemente una lente intraocular antiproliferativa y/o antibacteriana.

La invención también se refiere a un kit que comprende un material implantable de acuerdo con la invención y un dispositivo de inserción y/o implantación, preferiblemente en donde el material implantable es una lente intraocular y el dispositivo de implantación es un sistema de inserción de IOL.

Definiciones

45 En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "material implantable" se refiere en el sentido de la presente invención a un material y/o dispositivo médico que es al menos biocompatible y puede introducirse y dejarse dentro de un cuerpo vivo sin desencadenar reacciones inmunes.

- "dispositivo médico implantable" se refiere a un dispositivo médico que es al menos biocompatible y puede introducirse y dejarse dentro de un cuerpo vivo sin desencadenar reacciones inmunológicas y puede ser, por ejemplo, implantes, lentes intraoculares (IOL), stents, catéteres, implantes para cirugía abdominal, prótesis vasculares, extremidades artificiales.
- 5 - "dispositivo de implantación" o "dispositivo de inserción" se refiere a un dispositivo que se usa para insertar un dispositivo médico implantable dentro de un cuerpo vivo. Especialmente, se puede implantar una lente intraocular usando un dispositivo de inserción de IOL.
- "superficie injertada" se refiere a una superficie sobre la que un recubrimiento está anclado químicamente. En la presente invención, una superficie injertada debe entenderse en contraste con una superficie revestida, en donde el recubrimiento simplemente se adsorbe sobre la superficie.
- 10 - "película orgánica" o "película" se refiere a una película, que resulta de la reacción similar a la copolimerización de una pluralidad de unidades monoméricas de especies químicas idénticas o diferentes y moléculas de cebador de adhesión. Las películas obtenidas mediante el método de la presente invención incorporan esencialmente especies resultantes del cebador de adhesión y de monómeros polimerizables.
- 15 - "reacción similar a la copolimerización" se refiere a un método mediante el cual se forma una película mediante la adición sucesiva de bloques de construcción de radicales libres. En la presente invención, la reacción similar a la copolimerización se realiza en presencia de un cebador de adhesión y de un activador. En una realización, la reacción similar a la copolimerización se realiza en presencia de al menos dos cebadores de adhesión diferentes y de un activador. En otra realización, la reacción similar a la copolimerización se realiza en presencia de al menos un cebador de adhesión, al menos un monómero polimerizable y un activador.
- 20 - "químicamente absorbible" significa capaz, bajo ciertas condiciones, de estar anclado químicamente en la superficie de un material implantable. De acuerdo con una realización específica, un compuesto químicamente absorbible de acuerdo con la invención comprende un grupo de sal de diazonio como función química capaz de anclarse químicamente en la superficie de un material implantable.
- 25 - "polimerizable" se refiere a un monómero capaz, en ciertas condiciones, de usarse para la síntesis de un polímero o un oligómero.
- "cebador de adhesión" se refiere a una molécula orgánica capaz, bajo ciertas condiciones, de ser quimioadsorbida en la superficie de un material implantable mediante un injerto químico radical, y que comprende una función reactiva con respecto a otro radical después de la quimisorción. Un cebador de adhesión es, por lo tanto, químicamente absorbible y polimerizable.
- 30 - "monómero polimerizable" se refiere a una molécula orgánica que comprende un resto funcional, capaz, en ciertas condiciones, de usarse como un monómero para la síntesis de un polímero. En una realización de la presente invención, el monómero polimerizable es un monómero vinílico polimerizable. En otra realización de la invención, el monómero polimerizable es un monómero de estireno polimerizable.
- 35 - "monómero vinílico polimerizable" se refiere a una molécula orgánica que comprende un resto vinilo, capaz, bajo ciertas condiciones, de usarse como un monómero en una reacción de tipo de copolimerización.
- "monómero de estireno polimerizable" se refiere a una molécula orgánica que comprende un resto de estireno, capaz, bajo ciertas condiciones, de usarse como un monómero en una reacción de tipo de copolimerización.
- 40 - "activador" se refiere a un compuesto químico, tal como un compuesto con propiedades reductoras, o una condición física, tal como temperatura o fotoactivación, que permite el inicio de una reacción similar a la de la copolimerización.
- "condiciones que permiten la formación de entidades radicales" comprenden el uso de un activador de acuerdo con la presente invención.
- "disolvente prótico" se refiere a un disolvente que comprende al menos un átomo de hidrógeno capaz de liberarse en forma de protón.
- 45 - "fuente de funciones de carboxilato" se refiere a un compuesto químico que comprende al menos una función de ácido carboxílico o al menos una función de sal de carboxilato.
- "fuente de funciones de sulfonato" se refiere a un compuesto químico que comprende al menos una función de ácido sulfónico o al menos una función de sal de sulfonato.
- "función de carboxilato" se refiere a la fórmula química -COO^- .

- "función de ácido carboxílico" se refiere a la fórmula química -COOH .
- "sal de carboxilato" se refiere a la fórmula -COO-X^+ en donde X es un catión inorgánico u orgánico, preferiblemente sodio, potasio, magnesio, calcio.
- "función de sulfonato" se refiere a la fórmula química -SO_3^- .
- 5 - "función de ácido sulfónico" se refiere a la fórmula química $\text{-SO}_3\text{H}$.
- "sal de sulfonato" se refiere a la fórmula $\text{-SO}_3\text{-X}^+$ en donde X es un catión inorgánico u orgánico preferiblemente de sodio, potasio, magnesio, calcio.
- "sal de diazonio" se refiere a un compuesto orgánico que comprende un grupo funcional $\text{-N}_2^+\text{X}^-$ en donde X es un anión inorgánico u orgánico, preferiblemente Cl^- o BF_4^- .
- 10 - "molécula bifuncional" se refiere a una molécula que tiene restos tanto de carboxilato como de sulfonato.
- "célula antiproliferativa" o "que inhibe la proliferación celular" se refiere a la propiedad de al menos limitar la colonización celular, es decir, limitar la adhesión y/o multiplicación de células, en la superficie que tiene propiedades antiproliferativas celulares. En la presente invención, un material implantable cuya superficie está injertada o recubierta con una película antiproliferativa celular se refiere al hecho de que dicha película tiene la propiedad de limitar la colonización celular en dicha superficie.
- 15 - "antibacteriano" se refiere a la propiedad de limitar la proliferación de bacterias. En la presente invención, un material implantable cuya superficie está injertada o recubierta con una película antibacteriana se refiere al hecho de que dicha película tiene la propiedad de limitar la proliferación de bacterias en dicha superficie.
- "citostático" se refiere a la propiedad para prevenir el crecimiento celular.
- 20 - "citotóxico" se refiere a la propiedad de inducir la muerte celular.
- "aproximadamente" que precede a una cifra significa más o menos el 10% del valor de dicha figura.

En la presente invención y a menos que se indique lo contrario, las condiciones normales de temperatura y presión corresponden a una temperatura de 25°C y a una presión de 1.10^5Pa .

Descripción detallada

25 Material implantable injertado

La presente invención se refiere a un material implantable injertado con una película que comprende función(es) de ácido carboxílico o carboxílico y función(es) de ácido sulfónico o sulfónico en donde la película se produce por reacción similar a la copolimerización de al menos una fuente de funciones carboxilato y al menos una fuente de funciones sulfonato. Como se explicó anteriormente, con la tecnología Graftfast®, la película se sintetiza e injerta simultáneamente directamente en la superficie del material implantable. Las fuentes de funciones de carboxilato y sulfonato son químicamente absorbibles y/o polimerizables.

En una realización, la película de la invención se sintetiza e injerta simultáneamente directamente sobre la superficie mediante reacción de radicales de al menos una fuente de funciones de carboxilato y al menos una fuente de funciones de sulfonato, uno de los cuales es químicamente absorbible y polimerizable y el otro es un monómero polimerizable.

35 En una realización, la película de la invención se produce por reacción similar a la copolimerización, es decir, se sintetiza e injerta simultáneamente directamente en la superficie de al menos una fuente de funciones de carboxilato y al menos una fuente de funciones de sulfonato, uno de los cuales es un cebador de adhesión y el otro es un monómero polimerizable, dicha reacción de tipo de copolimerización preferiblemente se realiza en presencia de un activador.

40 En una realización, la película de la invención se produce por reacción similar a la copolimerización de al menos un cebador de adhesión que es una fuente de funciones de carboxilato, preferiblemente una sal de 4-carboxibenceno diazonio, y al menos una fuente de funciones sulfonato que es un monómero vinílico polimerizable, preferiblemente un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo, más preferiblemente AMPS, o un monómero de estireno polimerizable, preferiblemente una sal de estirenosulfonato, más preferiblemente 4-estirenosulfonato de sodio, dicha reacción de tipo de copolimerización se realiza en presencia de un activador.

45 En una realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se traen por fuentes distintas, es decir, moléculas distintas. En otra realización, la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato se llevan a una molécula bifuncional única que tiene funciones de carboxilato y funciones de sulfonato.

De acuerdo con una realización, la sal de 4-carboxibenceno diazonio es 4-carboxibenceno diazonio tetrafluoroborato o 4-carboxibenceno diazonio cloruro.

De acuerdo con una realización, la sal de estirenosulfonato es 4-estirenosulfonato de sodio.

En una realización, el ácido sulfónico vinílico es AMPS.

- 5 De acuerdo con una realización, el material implantable que se injerta en la presente invención es un dispositivo médico implantable, preferiblemente una lente intraocular (IOL).

10 De acuerdo con otra realización, el material implantable que está injertado en la presente invención comprende al menos una superficie que comprende silicona, polisiloxano, perfluoroalquilpoliéter, acrilatos tales como polimetacrilatos, poliácridatos, polimetacrilato fluorado o polialquilmetacrilato, poliamidas, poliolefina fluorada, poli (metacrilato de hidroxietilo) (PHEMA), polietileno (PE), polipropileno (PP), tetráftalato de polietileno (PET), politetrafluoroetileno (PTFE) y/o poliuretanos.

En una realización, el material implantable injertado es hinchable, especialmente cuando se pone en contacto con agua o con un medio acuoso, tal como, por ejemplo, el fluido vítreo.

- 15 En una realización, la película injertada obtenida en la presente invención es un copolímero. De acuerdo con otra realización, la película injertada obtenida en la presente invención es un terpolímero.

De acuerdo con una realización, el material implantable injertado de la invención es citostático. En otras palabras, la película injertada en la superficie del material implantable de la presente invención es una película antiproliferativa celular.

- 20 De acuerdo con una realización, la proliferación celular se reduce desde un porcentaje que varía desde 50% hasta 100%, preferiblemente desde 80% hasta 100%, más preferiblemente de 90% a 100% en la superficie injertada del material implantable de la invención en comparación con una superficie no injertada del mismo material.

La proliferación celular se puede medir mediante recuento celular usando ensayo colorimétrico MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro).

De acuerdo con una realización adicional, el material implantable injertado de la invención no es citotóxico.

- 25 De acuerdo con una realización, el material implantable injertado de la invención tiene propiedades antibacterianas.

De acuerdo con una realización, el material implantable injertado de la invención tiene propiedades bacterianas antiproliferativas y antibacterianas celulares.

- 30 De acuerdo con una realización específica, la película injertada de la invención evita la proliferación de células y/o bacterias en la superficie del material implantable injertado, especialmente previene la proliferación de células de lente, células endoteliales, queratinocitos o fibroblastos.

Según una realización, la película injertada de la invención presenta una relación de funciones carboxilato sobre funciones sulfonato $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de menos de 10, preferiblemente menos de 5, más preferiblemente que varía de 0.5 a 2, más preferiblemente que varía de 0.7 a 1.3, más preferiblemente que varía de 0.9 a 1.1, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1.

- 35 En una realización, la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de la película de la invención varía de más de 0 a 7, preferiblemente de más de 0 a 5 y la película tiene propiedades antibacterianas pronunciadas.

En una realización, la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de la película de la invención varía desde más de 0 a 5, preferiblemente desde más de 0 a 3 y la película tiene propiedades antiproliferativas celulares pronunciadas.

- 40 En una realización, la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de la película de la invención está en el intervalo de 0.2 a 2, preferiblemente de 0.5 a 1.5 y la película tiene propiedades antibacterianas pronunciadas junto con propiedades antiproliferativas celulares.

- 45 De acuerdo con una realización, si la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) de sulfonato son traídas por fuentes distintas, la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de la película de la invención puede controlarse variando la concentración en el monómero polimerizable y/o el cebador de adhesión usado para la reacción de tipo de copolimerización. De acuerdo con otra realización, si la(s) función(es) de carboxilato y la(s) función(es) sulfonada(s) son llevadas por una molécula bifuncional única que tiene funciones de carboxilato y funciones de sulfonato, la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ de la película de la invención se puede controlar añadiendo otra fuente de carboxilato o una fuente de sulfonato a la concentración deseada.

De acuerdo con una realización, la relación $[-\text{COO}^-]/[-\text{SO}_3^-]$ de la película de la invención puede determinarse midiendo el potencial zeta de la superficie injertada del material, preferiblemente usando un zetameter Anton Paar SurPASS.

De acuerdo con una realización, la película injertada de la presente invención tiene una resistencia mecánica a la resistencia a la fricción de hasta 15 bares.

5 De acuerdo con una realización, la película injertada de la presente invención tiene una resistencia mecánica al plegado.

En el caso en donde el material implantable de la invención es una IOL, la resistencia mecánica a la fricción y/o plegado de la película injertada se puede determinar pasando la IOL injertada a través de un cartucho de inserción usualmente utilizado para inyectar IOL en el ojo y luego analizar la película injertada.

10 De acuerdo con una realización, el espesor de la película injertada de la invención varía de 1 nm a 50 nm, preferiblemente de 2 nm a 20 nm. De acuerdo con una realización, el grosor de la película se puede medir mediante espectrometría IR, por ejemplo, usando un Abacus IR.

15 De acuerdo con una realización, la superficie del material implantable está totalmente cubierta por la película. De acuerdo con otra realización, la superficie del material implantable está parcialmente cubierta por la película. De acuerdo con una realización, el porcentaje de la superficie del material implantable que está cubierta por la película está en el intervalo de 40% a 100%, preferiblemente de 70% a 100% y se puede determinar mediante ponderación, por medidas puntuales en diferentes puntos de la superficie, o por análisis XPS. En una realización, las fuentes de sulfonato y carboxilato son llevadas por moléculas distintas y un análisis que revela la presencia de un átomo de azufre (por ejemplo, IR y XPS) evidencia la presencia de la película injertada. En una realización, las fuentes de sulfonato y carboxilato son traídas únicamente por una molécula bifuncional única y un análisis que revela la presencia de un átomo de azufre (por ejemplo, IR y XPS) indica no solo el injerto de la película sino también la relación 1:1 de las funciones de sulfonato y carboxilato dentro de la película.

20 De acuerdo con una realización, la película es uniforme, es decir, tiene una superficie homogénea en toda la superficie del material implantable injertado.

Proceso

25 La presente invención también se refiere al procedimiento para injertar una película antiproliferativa y/o antibacteriana celular en la superficie de un material implantable, preferiblemente una IOL. El proceso de la invención permite sintetizar e injertar simultáneamente la película directamente sobre la superficie del material implantable.

30 De acuerdo con una realización, el proceso de la invención es un proceso para sintetizar e injertar simultáneamente una película que comprende funciones de carboxilato y sulfonato directamente sobre la superficie de un material implantable, preferiblemente en la superficie de un dispositivo médico implantable, preferiblemente en la superficie de una IOL.

35 De acuerdo con una realización, el proceso de la presente invención comprende una etapa de poner en contacto la superficie del material implantable con una solución que comprende funciones y funciones sulfonato en un disolvente, en condiciones que permiten la formación de entidades radicales. La(s) fuente(s) de funciones de carboxilato y funciones de sulfonato son químicamente absorbibles y/o polimerizables, y por lo tanto capaces de reaccionar por reacción de radicales para sintetizar la película directamente en la superficie del material.

Según una realización, la solución utilizada en el proceso de la invención comprende al menos una fuente de funciones de carboxilato y al menos una fuente de funciones de sulfonato, en donde una de ellas es un cebador de adhesión y la otra es un monómero polimerizable.

40 De acuerdo con una realización, una fuente de funciones de carboxilato es un cebador de adhesión, preferiblemente una sal de 4-carboxibenceno diazonio.

45 De acuerdo con una realización, una fuente de funciones de sulfonato es un monómero polimerizable. En una realización preferida, la fuente de la función sulfonato es un monómero vinílico polimerizable, más preferiblemente AMPS. En otra realización preferida, la fuente de la función sulfonato es un monómero de estireno polimerizable, preferiblemente una sal de estirensulfonato.

De acuerdo con una realización, una fuente de funciones de carboxilato es una sal de 4-carboxibenceno-diazonio y una fuente de funciones de sulfonato es una sal de estireno-sulfonato. De acuerdo con otra realización, una fuente de función carboxilato es una sal de 4-carboxibenceno diazonio y una fuente de función sulfonato es un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo.

50 De acuerdo con una realización, la fuente de funciones de carboxilato está libre de ácido acrílico.

- 5 Como se explicó anteriormente y sin estar dispuesto a estar vinculado por ninguna teoría, el solicitante propone que el mecanismo de la reacción de injerto comprenda en primer lugar la formación de radicales a partir del cebador de adhesión. La formación de radicales puede iniciarse en presencia de un activador químico y/o condiciones físicas. De acuerdo con una realización, la formación de radicales se inicia mediante un activador químico, por ejemplo, mediante un agente reductor. En el caso en donde el cebador de adhesión es una sal de diazonio, cuando la sal de diazonio se reduce para formar un radical, existe al mismo tiempo una liberación de nitrógeno. De acuerdo con otra realización, la formación de radicales se inicia mediante condiciones físicas, por ejemplo, usando una temperatura específica o mediante iluminación a una longitud de onda dada.
- 10 Entonces se supone que los radicales se injertan en la superficie del material para formar una capa primaria de adhesión. Al mismo tiempo, los radicales formados a partir del cebador de adhesión inician la polimerización por radicales del monómero polimerizable. Las cadenas poliméricas crecientes de polímero polimerizable luego se injertan en la superficie del material, en la capa primaria, para formar la película (ver figura 16-B).
- 15 De acuerdo con una realización, los materiales que pueden injertarse mediante el proceso de la presente invención pueden tener una superficie que comprende silicona, polisiloxano, perfluoroalquilpoliéter, acrilatos tales como polimetacrilatos, poliácridatos, polimetacrilato o polialquilmetacrilato fluorado, poliamidas, poliolefina fluorada, poli (metacrilato de hidroxietilo) (PHEMA), polietileno (PE), polipropileno (PP), tetraftalato de polietileno (PET), politetrafluoroetileno (PTFE) y/o poliuretanos.
- 20 De acuerdo con una realización, los materiales que pueden injertarse mediante el procedimiento de la presente invención pueden estar bajo la forma de un bloque constitutivo, de un textil tejido o no tejido, puede estar lleno o vacío.
- 25 De acuerdo con una realización, la cantidad de cebador de adhesión en la solución utilizada en el proceso de la presente invención puede variar según lo desee el experimentador. Las variaciones de esta cantidad pueden participar en el control del espesor de la película injertada. A partir de la cantidad de cebador de adhesión en la solución también puede depender la cantidad de cebador de adhesión integrado en la película orgánica y, por lo tanto, puede influir en la relación $[\text{COO}^-]/[\text{SO}_3^-]$. Para obtener una película injertada en toda la superficie del material, es necesario usar una cantidad mínima de cebador de adhesión que pueda estimarse mediante el cálculo del tamaño molecular junto con el tamaño de la superficie que se va a injertar.
- De acuerdo con una realización, la concentración de cebador de adhesión en la solución utilizada en el proceso de la presente invención oscila entre 0.005 M y 0.2 M, preferiblemente de 0.01 M a 0.1 M, más preferiblemente de 0.02 a 0.08 M, más preferiblemente de aproximadamente 0.05 M.
- 30 De acuerdo con una realización, la solución de cebador de adhesión es una solución ácida. En esta realización, el pH de la solución varía de 1 a 7, preferiblemente de 2 a 5.
- El cebador de adhesión puede introducirse directamente en la solución utilizada en el proceso de la presente invención o prepararse in situ en este último. Cuando el cebador de adhesión se prepara in situ, la reacción se denomina reacción de "un solo punto".
- 35 En una realización, el cebador de adhesión es una sal de diazonio, preferiblemente una sal de 4-carboxibenceno diazonio. De acuerdo con una primera realización, el proceso de la invención comprende una etapa de preparación de la sal de 4-carboxibenceno diazonio haciendo reaccionar el ácido 4-aminobenzoico con NaNO_2 en un medio ácido. Para un método experimental detallado que puede usarse para tal preparación in situ, un experto en la materia puede referirse a Lyskawa y Belanger, Chem. Mater. 18, 2006, 4755-4763. El injerto preferiblemente se realizará directamente en la solución utilizada para la preparación de la sal de diazonio.
- 40 De acuerdo con una segunda realización, la sal de diazonio se introduce directamente en la solución utilizada en el proceso de la presente invención. En una realización, una sal de 4-carboxibenceno diazonio puede haberse obtenido por separado haciendo reaccionar un ácido 4-aminobenzoico con trifluoruro de boro éterato de dietilo en presencia de nitrito de terc-butilo y aislando el tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno diazonio resultante. El experto en la materia también puede referirse a otros métodos conocidos para sintetizar y aislar sales de diazonio con el fin de obtener sal de 4-carboxibenceno diazonio.
- 45 De acuerdo con una realización, el cebador de adhesión se disuelve preliminarmente en el disolvente de la reacción de uso previo.
- 50 De acuerdo con una realización, el monómero polimerizable por radicales implementado en el proceso de la presente invención es un monómero de estireno, preferiblemente una sal de estirenosulfonato, más preferiblemente estirenosulfonato de sodio. De acuerdo con una realización específica, el monómero utilizado en el proceso de la invención es una mezcla que comprende estireno sulfonato de sodio y al menos otro monómero polimerizable por radicales, tal como, por ejemplo, acrilato o metacrilato. La invención también se aplica a una mezcla de dos, tres, cuatro o más monómeros que comprende estireno sulfonato de sodio y otro monómero seleccionado de estireno, acrilato o metacrilato.
- 55

- De acuerdo con una realización, el monómero polimerizable por radicales implementado en el proceso de la presente invención es un monómero vinílico, preferiblemente ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo, más preferiblemente AMPS. De acuerdo con una realización específica, el monómero usado en el proceso de la invención es una mezcla que comprende AMPS y al menos otro monómero polimerizable por radicales, tal como, por ejemplo, estireno, acrilato o metacrilato. La invención también se aplica a una mezcla de dos, tres, cuatro o más monómeros que comprende estireno sulfonato de sodio y otro monómero seleccionado de estireno, acrilato o metacrilato.
- La cantidad de monómero polimerizable en la solución utilizada en el proceso de la presente invención puede variar según lo desee el experimentador. Las variaciones de esta cantidad pueden participar en el control del espesor de la película injertada. La cantidad del monómero polimerizable también puede influir en la relación $[-COO^-]/[-SO_3^-]$.
- De acuerdo con una realización, la concentración de monómero polimerizable en la solución utilizada en el proceso de la presente invención varía de 0.05 M a 5 M, preferiblemente de 0.1 M a 2 M, más preferiblemente de 0.2 M a 1 M.
- En una primera realización, si la(s) función(es) carboxilato(s) y la(s) función(es) sulfonada(s) son traídas por moléculas distintas, la proporción de funciones carboxilato sobre funciones sulfonato $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ puede controlarse variando la concentración en monómero polimerizable y/o cebador de adhesión. De acuerdo con una realización, la relación de funciones de carboxilato sobre funciones de sulfonato $[-COO^-]/[-SO_3^-]$ se controla variando la concentración en sal de estirenosulfonato o AMPS y/o sal de carboxibenzeno diazonio.
- En una segunda realización, si la(s) función(es) carboxilato(s) y la(s) función(es) sulfonada(s) son traídas únicamente por una molécula bifuncional única que tiene funciones carboxilato y funciones sulfonato, resulta en una relación 1:1 $[-COO^-]/[-SO_3^-]$. En esta realización, si se desea una relación diferente de la relación 1:1 $[-COO^-]/[-SO_3^-]$, puede realizarse la adición controlada de otra fuente de carboxilato o una fuente de sulfonato a la concentración deseada.
- De acuerdo con una realización, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales en el proceso de la invención se pueden obtener usando un activador, por ejemplo, variando la temperatura y/o añadiendo un activador químico y/o utilizando un entorno fotoquímico y/o radioquímico.
- En una realización, las condiciones que permiten la formación de entidades de radicales pueden obtenerse usando una temperatura que varía de 20°C a 90°C, preferiblemente de 30°C a 60°C, más preferiblemente de aproximadamente 40°C.
- De acuerdo con una realización, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales se pueden obtener añadiendo en la solución utilizada en el proceso de la presente invención un agente reductor como activador químico. El agente reductor puede ser, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido hipofosfórico o rellenos de hierro.
- Según una realización, la cantidad de activador químico en la solución utilizada en el proceso de la presente invención oscila entre 0.001 M y 0.5 M, preferiblemente entre 0.002 M y 0.1 M, más preferiblemente entre 0.002 M y 0.01 M. Esta cantidad debe elegirse de acuerdo con las condiciones utilizadas. Preferiblemente, esta cantidad representa de 0.1 a 20 veces la concentración de sal de diazonio, en función de la naturaleza del activador químico.
- De acuerdo con una realización, el disolvente de la reacción es un disolvente prótico. En una realización, el disolvente prótico se elige del grupo que comprende agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácidos acéticos, disolventes hidroxilados tales como metanol y etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el disolvente prótico es agua, agua desionizada o agua destilada, acidificada o no.
- De acuerdo con otra realización, el disolvente de la reacción es un disolvente aprótico, preferiblemente acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o una mezcla de los mismos.
- Alternativamente, el disolvente de la reacción es una mezcla de un disolvente prótico o una mezcla de disolventes próticos junto con un disolvente aprótico o una mezcla de disolventes apróticos.
- De acuerdo con una realización, el pH de la solución utilizada en el proceso de la presente invención es menor que 7, preferiblemente menor que o igual a 3.
- De acuerdo con una realización, se puede añadir un tensioactivo en la solución utilizada en el proceso de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, un tensioactivo es una molécula que comprende una parte lipófila (apolar) y una parte hidrófila (polar). Sin querer vincularse con ninguna teoría, la opinión del Solicitante es que la presencia de un tensioactivo puede promover la formación de radicales aislándolos en micelas y, por lo tanto, promueve una reacción similar a la de la copolimerización. Entre los tensioactivos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención, es posible mencionar:
- i) tensioactivos aniónicos, en los que la parte hidrófila está cargada negativamente, tal como, por ejemplo, dodecilsulfato sódico, palmitato sódico, estearato sódico, miristato sódico, di(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico;

- ii) tensioactivos catiónicos, en los que la parte hidrófila está cargada positivamente, tal como, por ejemplo, tetradeciltrimetilbromuro de amonio (TTAB), haluros de alquilpiridinio que tienen una cadena alifática C1-C18 y los haluros de alquilamonio;
- 5 iii) tensioactivos zwitteriónicos que son compuestos neutros que tienen cargas eléctricas formales con un valor similar y signo opuesto, tales como, por ejemplo, butanoato sódico de N,N-dimetildodecil-amonio, propanoato sódico de dimetildodecil-amonio y los aminoácidos;
- iv) tensioactivos anfotéricos, que son compuestos que se comportan simultáneamente como un ácido o como una base dependiendo del medio en el que se colocan; estos compuestos pueden tener una naturaleza zwitteriónica, los aminoácidos son un ejemplo específico de esta familia;
- 10 v) tensioactivos neutros, también denominados tensioactivos no iónicos, en donde las propiedades tensioactivas, en particular la hidrofobicidad, son proporcionadas por grupos funcionales no cargados, tales como, por ejemplo, poliéteres como los tensioactivos polietoxilados, tales como, por ejemplo, polietilenglicol lauril éter (POE23 o Brij(R) 35), los polioles (tensioactivos derivados de azúcares), en particular los alquilatos de glucosa tales como, por ejemplo, hexanato de glucosa.
- 15 En una realización, el tensioactivo no comprende ningún resto o función susceptible de someterse a polimerización, preferiblemente el tensioactivo no comprende ningún resto aromático.
- El proceso de la presente invención se lleva a cabo en condiciones suaves y no destructivas, preferiblemente en condiciones normales de temperatura y presión.
- 20 De acuerdo con una realización, el material a injertar se sumerge en la solución utilizada en el proceso de la invención. De acuerdo con otra realización, la solución se pulveriza sobre la superficie del material.
- De acuerdo con una realización, la reacción se realiza durante un período de tiempo que varía de 5 minutos a 90 minutos, preferiblemente de 10 minutos a 30 minutos. De acuerdo con una realización, el tiempo de reacción puede ajustarse. Este ajuste del tiempo de exposición de la superficie del material a la solución es una posibilidad de controlar el espesor de la película que se obtiene.
- 25 De acuerdo con una realización, la eficacia del injerto puede determinarse mediante cualquier medio adecuado de análisis, especialmente mediante mediciones de espectroscopía de fotoelectrones X (XPS) o medición de ángulos de contacto. De acuerdo con una realización, el análisis XPS puede realizarse usando un aparato Kratos Axis Ultra. De acuerdo con una realización, la medida del ángulo de contacto se puede realizar usando un aparato Apollo Instruments.
- 30 De acuerdo con una realización, el proceso de la presente invención comprende una etapa preliminar de tratamiento previo de la superficie del material a injertar. En esta realización, el pretratamiento comprende limpiar la superficie a injertar, por ejemplo, mediante tratamiento con ultrasonidos en agua y/o en un disolvente orgánico tal como ciclohexano, etanol. Antes del injerto, la superficie pretratada puede enjuagarse adicionalmente con agua, preferiblemente agua desionizada.
- 35 De acuerdo con otra realización, la superficie del material puede pretratarse mediante un tratamiento ácido, un tratamiento básico o un tratamiento oxidorreductor.
- De acuerdo con una realización, el proceso de la presente invención comprende una etapa adicional de post-tratamiento. Esta etapa adicional comprende tratar el material injertado en agua a una temperatura que varía de 60 a 100°C, preferiblemente de aproximadamente 100°C durante un período de tiempo que varía de 1 a 10, preferiblemente aproximadamente 5 minutos, opcionalmente seguido de enjuague en un disolvente tal como etanol. Sin querer vincularse por ninguna teoría, la opinión del solicitante es que este post-tratamiento permite eliminar la mayoría de los compuestos no injertados. Esta etapa evita por lo tanto la liberación de compuestos no injertados una vez que se implanta el material implantable injertado.
- 40
- Uso de materiales implantables injertados
- 45 La presente invención también se refiere al uso del material implantable injertado de la invención para fabricar un dispositivo médico implantable antiproliferativo y/o antibacteriano, preferiblemente una IOL antiproliferativa y/o antibacteriana.
- Los dispositivos médicos implantables que pueden injertarse mediante el procedimiento de la presente invención son, por ejemplo, implantes, lentes intraoculares (IOL), stents, catéteres, implantes para cirugía abdominal, prótesis vasculares, miembros artificiales, preferiblemente IOL.
- 50 De acuerdo con una realización, los dispositivos médicos implantables que pueden injertarse mediante el proceso de la presente invención son no metálicos.

- 5 De acuerdo con una realización, el material implantable injertado de la invención se usa para fabricar una IOL antiproliferativa y/o antibacteriana. En un aspecto de esta realización, el material implantable que se va a injertar mediante el proceso de la presente invención es hidrófilo o hidrófobo. En otro aspecto de esta realización, el material implantable que se va a injertar mediante el procedimiento de la presente invención es una IOL, preferiblemente una IOL disponible comercialmente.
- La presente invención también se refiere a un kit que comprende un material implantable injertado de acuerdo con la presente invención y un dispositivo de inserción y/o implantación.
- De acuerdo con una realización, el kit de la invención comprende una lente intraocular (IOL) injertada de acuerdo con la invención y un dispositivo de inserción de IOL.
- 10 La presente invención también se refiere a una lente intraocular que tiene al menos una superficie externa injertada con una película que comprende funciones de carboxilato y sulfonato en donde la película se produce por reacción de tipo copolimerización de una fuente de funciones carboxilato y una fuente de funciones sulfonato.
- Breve descripción de los dibujos
- 15 La figura 1 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que usa el cebador de adhesión de sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como fuente de funciones sulfonato.
- La figura 2 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que usa un cebador de adhesión de sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como fuente de funciones sulfonato y monómero polimerizable de ácido acrílico como fuente de funciones carboxilato.
- 20 La figura 3 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención usando un cebador de adhesión de sal de 4-sulfoxibenceno diazonio y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato y monómero polimerizable de ácido acrílico como fuente de funciones carboxilato.
- La figura 4 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que usa un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones de carboxilato.
- 25 La figura 5 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención usando un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones de carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato.
- La figura 6 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que usa un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones de carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato.
- 30 La figura 7 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención usando un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones carboxilato y monómero polimerizable de ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico como fuente de funciones sulfonato.
- La figura 8 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que utiliza un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio y un monómero polimerizable de ácido acrílico como fuente de funciones de carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato.
- 35 La figura 9 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención usando un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno y diazonio como fuente de funciones de carboxilato y un cebador de adhesión de sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como fuente de funciones sulfonato.
- 40 La figura 10 es un espectro infrarrojo de un sustrato de oro injertado de acuerdo con la presente invención que usa el cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones de carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato, en ausencia de agente reductor.
- La figura 11 es un espectro infrarrojo del tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno diazonio.
- 45 La figura 12 es un espectro XPS de un cilindro de PHEMA injertado de acuerdo con la presente invención que usa un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones de carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato.
- La figura 13 es un espectro de XPS de un implante intraocular hidrófobo injertado de acuerdo con la presente invención usando un cebador de adhesión de sal de 4-carboxibenceno diazonio como fuente de funciones carboxilato y monómero polimerizable de estirenosulfonato de sodio como fuente de funciones sulfonato.

La figura 14 es un gráfico que representa el número de células LEC presentes en la superficie de materiales injertados usando estirenosulfonato de sodio de acuerdo con la presente invención (Estadísticas: Control frente a prueba; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$).

5 La figura 15 es un gráfico que representa el número de células LEC presentes en la superficie de materiales hidrófilos injertados usando AMPS de acuerdo con la presente invención (Estadísticas: Control frente a prueba; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$).

La figura 16 es un esquema que representa los principios de la copolimerización por radicales y de la reacción similar a la copolimerización Grafffast®.

Ejemplos

10 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Materiales

Los experimentos se llevaron a cabo en agua desionizada (agua DI) a temperatura ambiente. Todos los productos químicos estándar se compraron de Sigma Aldrich.

15 Los siguientes ejemplos se realizaron en una celda de vidrio y de otro modo se estableció que se llevaron a cabo en condiciones normales de temperatura y presión en el aire ambiente.

Los espectros infrarrojos se obtuvieron en un espectrómetro Bruker VERTEX 70 equipado con un dispositivo ATR Pike-Miracle. El detector era un MCT que funcionaba a temperatura de nitrógeno líquido. Los espectros se obtuvieron después de 256 escaneos a una resolución de 2 cm^{-1} y se restaron las contribuciones de H_2O y CO_2 (gas).

20 Los análisis XPS se realizaron con un Kratos Axis Ultra DLD utilizando una fuente de rayos X línea Al-K α monocromática de alta resolución monocromática a 1486,6 eV. La energía de paso del analizador fijo de 20 eV se usó para escaneos de nivel central. El ángulo de despegue del fotoelectrón siempre fue normal a la superficie, lo que proporcionó una profundidad de muestreo integrada de aproximadamente 15 nm. Se registraron sistemáticamente un espectro de estudio y espectros a nivel del núcleo de las regiones C1s (280-290 eV), O1s (526-538 eV) y N1s (396-410 eV). La escala de energía del instrumento se calibró ajustando Au 4f_{7/2} = 84.00 eV, Ag3d_{5/2} = 368.70 eV, CuL₃M_{4,5}M_{4,5} = 567.90 eV y Cu 2p_{3/2} = 932.65 eV. Cuando ocurrieron los fenómenos de carga, la carga se contrarrestó ajustando el nivel de Au 4f_{7/2} del sustrato de oro prístino (la muestra de referencia siempre analizada si se empleó el neutralizador de carga) a 84.00 eV y aplicando este cambio a todas las muestras estudiadas en el mismo lote. Los espectros fueron tratados con el software Advantage.

30 Las mediciones del ángulo de contacto se realizaron en un sistema de Apollo Instruments al suministrar una gota de 2 μl de agua ultrapura (H_2O MQ 18 M Ω) a una velocidad de 1 $\mu\text{L/s}$ desde una microjeringa a la muestra montada en una plataforma horizontal iluminada. La imagen de la gota de agua estática fue capturada por una cámara de video y el software SCA20. Se tomaron seis medidas para cada muestra y se calculó el ángulo medio de contacto con el agua.

35 Para estudiar la composición de películas injertadas espontáneamente, los sustratos se sumergieron durante 1 h en soluciones acuosas (H_2O DI pH = 5,5) que contenían los reactivos. Los materiales/sustratos implantables fueron analizados por IR-ATR (Reflejo Total Atenuado), XPS (espectroscopía de fotoemisión de rayos X) y ángulo de contacto después de un procedimiento de enjuague que consiste en un simple lavado con agua y etanol que se espera elimine todas las especies no injertadas de la superficie.

1. Determinación de los reactivos

40 Se realizaron pruebas en sustratos de oro con el fin de estudiar la reactividad de diferentes cebadores de adhesión y monómeros polimerizables y determinar su idoneidad para injertar funciones de carboxilato y sulfonato en un material implantable con la tecnología Grafffast®.

1.1. Uso de 4-sulfoxibenceno diazonio como cebador de adhesión

1.1.1. Reactividad de sal de 4-sulfonilbenceno diazonio

La reactividad de la sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como cebador de adhesión se probó en sustratos de oro.

45 El ácido sulfanílico (433 mg) se disuelve en HCl 0.5 M (25 mL). Se agrega una solución de NaNO_2 (172.5 mg) en agua desionizada (25 mL) gota a gota bajo agitación mecánica en la solución sulfanílica. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (44.03 mg) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 1). Las bandas de absorción características son la banda de vibración simétrica del $-SO_3^-$ grupo a 1038 y 1220 cm^{-1} . Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

5

	SO_3^- (AS)	SO_3^- (S)
Muestra 1	0.38	No se puede leer
Muestra 2	0.26	0.12
Muestra 3	0.47	0.17

La banda de absorción de sulfonato característica revelada por espectroscopía infrarroja atestigua el injerto de las funciones de sulfonato esperadas en la superficie de los sustratos de oro cuando se usa sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como cebador de adhesión.

10 1.1.2. Uso de ácido acrílico como monómero vinílico polimerizable

El injerto de funciones de carboxilato y sulfonato usando una sal de 4-sulfoxibenceno diazonio como cebador de adhesión y ácido acrílico como monómero polimerizable se ensayó en sustratos de oro.

15 El ácido acrílico (0.75 mol/L) y el ácido sulfanílico (0.05 mol/L) se mezclan en agua desionizada, se acidifican con HCl (pH=2). $NaNO_2$ (0.05 mol/L) se agrega gota a gota bajo agitación mecánica. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (0.005 mol/L) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

20 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 2). Las dos bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1724 cm^{-1} y la banda de vibración simétrica del grupo $-SO_3^-$ a 1038 y 1220 cm^{-1} . Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO_3^-
Muestra 1	0.06	0.34
Muestra 2	0.1	0.33
Muestra 3	0.19	0.27

25 Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

1.1.3. Uso de ácido acrílico y estireno sulfonato de sodio como monómeros de estireno polimerizables

El injerto de funciones de carboxilato y sulfonato usando una sal de 4-sulfoxibenceno-diazonio como cebador de adhesión y una mezcla de ácido acrílico y estirenosulfonato de sodio como monómeros polimerizables se ensayó en sustratos de oro.

30 El ácido sulfanílico (476.3 mg) se disuelve en HCl 0.5 M (25 mL). Se agrega gota a gota una solución de $NaNO_2$ (189.8 mg) en agua desionizada (25 mL) bajo agitación mecánica a la solución sulfanílica. Se agregan ácido acrílico (1.43 mL) y estirenosulfonato sódico (4.253 g) en la solución y el volumen de reacción se ajusta a 55 mL con agua desionizada. Los sustratos de oro se colocan en la solución y se agrega ácido ascórbico (48.5 mg) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

35 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 3). Las dos bandas de absorción

características son la banda de carbonilo C=O a 1715 cm^{-1} y la banda de vibración simétrica del grupo $-\text{SO}_3^-$. Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO_3^-
Muestra 1	0.15	0.08
Muestra 2	0.18	0.07
Muestra 3	0.14	0.12

5

Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

1.2. Uso de 4-carboxibenzeno diazonio como cebador de adhesión

1.2.1. Reactividad de sal de 4-carboxibenzeno diazonio

10 La reactividad de la sal de 4-carboxibenzeno diazonio como cebador de adhesión se probó en sustratos de oro.

Se disuelve ácido 4-aminobenzoico (342,9 mg) en HCl 0,5 M (25 mL). Se agrega una solución de NaNO_2 (172,5 mg) en agua desionizada (25 mL) gota a gota bajo agitación mecánica en la solución sulfanílica. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (44,03 mg) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

15 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 4). Las bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1712 cm^{-1} . Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de esta banda para dos muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O
Muestra 1	0.49
Muestra 2	0.43

20 La banda de absorción de carboxilato característica revelada por espectroscopía infrarroja atestigua el injerto de la función de carboxilato esperada sobre la superficie de los sustratos de oro cuando se usa sal de 4-carboxibenzeno diazonio como cebador de adhesión.

1.2.2. Uso de estireno sulfonato de sodio como monómero de estireno polimerizable

1.2.2.1. Concentración 0.75 mol/L

25 El estirenosulfonato sódico (0.75 mol/L) y el ácido 4-aminobenzoico (0.05 mol/L) se mezclan en agua desionizada, acidificada con HCl (pH=2). NaNO_2 (0.05 mol/L) se agrega gota a gota bajo agitación mecánica. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (0.005 mol/L) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

30 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 5). Las dos bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1717 cm^{-1} y la banda de vibración simétrica del grupo $-\text{SO}_3^-$. Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO_3^-
Muestra 1	0.12	0.18

Muestra 2	0.14	0.28
Muestra 3	0.21	0.18

Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

1.2.2.2. Concentración 0.5 mol/L

- 5 Las condiciones experimentales son las mismas que en el párrafo 1.2.2.1 anterior, aparte de la concentración de estireno sulfonato de sodio agregado en la solución que es de 0.5 mol/L en lugar de 0.75 mol/L.

10 Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 6). Las dos bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1713 cm^{-1} y la banda de vibración simétrica del grupo $-\text{SO}_3^-$. Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para cuatro muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO_3^-
Muestra 1	0.35	0.22
Muestra 2	0.35	0.18
Muestra 3	0.27	0.23
Muestra 4	0.32	0.17

Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

1.2.2.3. Efecto de la concentración

- 15 Los medios de las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de las dos bandas para los dos ensayos anteriores, respectivamente con una concentración de 0.75 y 0.5 mol/L de estirenosulfonato de sodio, se resumen a continuación:

	C=O	SO_3^-	proporción $[\text{COO}]/[\text{SO}_3]$
significa para 0.75 mol/L	0.16	0.21	0.76
significa para 0.5 mol/L	0.32	0.20	1.60

- 20 La relación entre las dos funciones químicas injertadas en la superficie puede, por lo tanto, modularse variando la concentración en estireno sulfonato de sodio.

1.2.3. Uso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico como monómero vinílico polimerizable

25 Se disuelve ácido 4-aminobenzoico (0,05 mol/L) en agua desionizada acidificada con HCl (pH=2). Se añade NaNO_2 (0.05 mol/L) gota a gota bajo agitación mecánica y se agrega ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS, 0.20 mol/L). Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (0.005 mol/L) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

30 Los materiales implantables de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 7). Las dos bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1717 cm^{-1} y la banda de vibración simétrica del grupo $-\text{SO}_3^-$. Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO ₃ ⁻ (AS)	SO ₃ ⁻ (S)
Muestra 1	0.54	0.24	0.18
Muestra 2	0.46	0.23	0.17
Muestra 3	0.46	0.29	0.21
Muestra 4	0.60	0.31	0.21

Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

5 1.2.4. Uso de ácido acrílico y estireno sulfonato sódico como estireno polimerizable y monómeros vinílicos

El injerto de funciones de carboxilato y sulfonato usando una sal de 4-carboxibenceno-diazonio como cebador de adhesión y una mezcla de ácido acrílico y estirenosulfonato de sodio como monómeros polimerizables se ensayó en sustratos de oro.

10 Se disuelve ácido 4-aminobenzoico (377.1 mg) en HCl 0.5 M (25 mL). Se agrega gota a gota una solución de NaNO₂ (189.8 mg) en agua desionizada (25 mL) bajo agitación mecánica a la solución de ácido aminobenzoico. Se agregan ácido acrílico (1.43 mL) y estirenosulfonato sódico (4.253 g) en la solución y el volumen de reacción se ajusta a 55 mL con agua desionizada. Los sustratos de oro se colocan en la solución y se agrega ácido ascórbico (48.5 mg) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Se produce un ligero amarillamiento de la solución y una liberación gaseosa.

15 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 8). Las dos bandas de absorción características son la banda de carbonilo C=O a 1722 cm⁻¹ y la banda de vibración simétrica del grupo -SO₃⁻. Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de estas dos bandas para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO ₃ ⁻
Muestra 1	0.19	0.06
Muestra 2	0.17	0.06
Muestra 3	0.09	no se puede leer

20

Las bandas características de absorción de carboxilato y sulfonato, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de carboxilato y sulfonato en la superficie de los sustratos de oro.

1.3. Uso de 4-carboxibenceno diazonio y 4-sulfoxibenceno diazonio como cebadores de adhesión

25 La reactividad de una mezcla de sal de 4-sulfoxibenceno diazonio y 4-carboxibenceno diazonio como cebadores de adhesión se ensayó en sustrato de oro.

30 Se disuelve ácido sulfanílico (909.3 mg) en HCl 0.5M (25 mL). Se disuelve ácido 4-aminobenzoico (720 mg) en 0.5 M HL (25 mL). La solución de ácido 4-aminobenzoico se mezcla con la solución de ácido sulfanílico. Se agrega gota a gota una solución de NaNO₂ (1,449 g) en agua desionizada (50 mL) bajo agitación en la mezcla. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y se agrega ácido ascórbico (184.9 mg) en agua (5 mL) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos y se produce una liberación gaseosa.

Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 9). Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de las bandas características para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

	C=O	SO ₃ ⁻ (AS)	SO ₃ ⁻ (S)
Muestra 1	0.15	0.2	0.04
Muestra 2	0.15	0.11	no se puede leer
Muestra 3	0.14	0.08	no se puede leer

Las bandas características de absorción de sulfonato y carboxilato, reveladas por espectroscopía infrarroja, atestiguan el injerto de las funciones esperadas de sulfonato y carboxilato en la superficie de los sustratos de oro.

1.4. Reacción en ausencia de agente reductor

- 5 El injerto se probó en ausencia de agente reductor, pero utilizando la temperatura como activador.

El estirenosulfonato sódico (0.5 mol/L) y el ácido 4-aminobenzoico (0.05 mol/L) se mezclan en agua desionizada, acidificada con HCl (pH=2). NaNO₂ (0.05 mol/L) se agrega gota a gota bajo agitación mecánica. Los sustratos de oro se colocan en la solución, bajo agitación y a 55°C. La reacción se deja durante 1 hora a 55°C bajo agitación.

- 10 Los sustratos de oro se enjuagan (agua, etanol y DMF bajo ultrasonidos durante 2 minutos) y se secan bajo flujo de nitrógeno. Las muestras injertadas se analizan por espectroscopía infrarroja (figura 10). Las intensidades (en porcentajes de transmitancia) de las bandas características para tres muestras tratadas de manera similar son las siguientes:

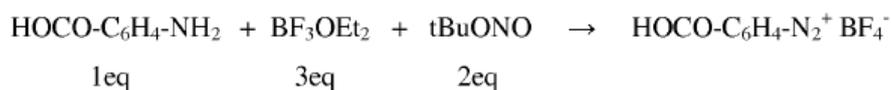
	C=O	SO ₃ ⁻ (AS)	SO ₃ ⁻ (S)
Muestra 1	0.32	0.36	0.35
Muestra 2	0.27	0.59	1.08
Muestra 3	0.2	0.3	0.28

- 15 Las bandas de absorción de carboxilato y sulfonato características, reveladas por espectroscopía infrarroja, confirman el injerto de las funciones esperadas de sulfonato y carboxilato en la superficie de los sustratos de oro.

2. injerto de IOL

2.1. Síntesis de 4-carboxibenzeno diazonio tetrafluoroborato

La ruta de síntesis es la siguiente:



20

En un matraz de 50 mL se introduce ácido aminobenzoico (3.04 g, 0.022 mol) disuelto en THF (10 mL). La solución se coloca en un baño de acetonitrilo enfriado con nitrógeno líquido a -30°C. Se agrega BF₃OEt₂ (8.1 mL, 0.065 mol) a través de una jeringa y la mezcla se agita durante 20 minutos a -40°C. Se agrega BuONO (5.1 mL, 0.044 mol) gota a gota. La mezcla se agita 10 minutos a -40°C después del final de la adición y luego se deja que el baño resfriado alcance la temperatura ambiente. La sal formada se precipita en éter frío (250 mL) y se filtra para dar un sólido blanco (3.37 g, rendimiento = 66%). El espectro infrarrojo del producto se da en la figura 11.

25

2.2. Injerto de parcelas hidrofílicas

Se usaron cilindros de metacrilato de polihidroxietilo (PHEMA) con un diámetro de 13 mm y un alto de 3 mm para los ensayos de injerto. Estos cilindros son precursores de implantes intraoculares hidrofílicos.

- 30 2.2.1. Síntesis de una olla con sal de diazonio

El injerto de 12 cilindros PHEMA se probó en presencia de estireno sulfonato de sodio y ácido 4-aminobenzoico con la síntesis de un recipiente de la sal de diazonio correspondiente.

Pretratamiento

5 Los cilindros PHEMA se colocaron en un vaso de precipitados, se cubrieron con ciclohexano y se trataron con ultrasonidos durante 1 minuto. Los cilindros se secaron luego bajo flujo de nitrógeno.

El estireno sulfonato sódico (0.5 mol/L) y el ácido 4-aminobenzoico (0.05 mol/L) se mezclan en agua desionizada, acidificada con HCl (pH=2). NaNO_2 (0.05 mol/L) se agrega gota a gota bajo agitación mecánica. Los cilindros PHEMA se colocan en la solución y se agrega ácido ascórbico (0.005 mol/L) en la mezcla. La reacción se deja durante 30 minutos. Los cilindros PHEMA se enjuagan luego con acetona y agua y se secan bajo un flujo de nitrógeno.

10 2.2.2. Uso de la sal de diazonio aislada

El injerto de dos series de 25 cilindros PHEMA (lote 1 y lote 2 en la figura 14) se probó en presencia de estireno sulfonato sódico y 4-carboxibenceno diazonio tetrafluoroborato.

Pretratamiento

15 Los cilindros PHEMA se colocaron en un vaso de precipitados, se cubrieron con ciclohexano y se trataron con ultrasonidos durante 1 minuto. Los cilindros se secaron luego bajo flujo de nitrógeno.

Injerto

20 Se disolvió tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno diazonio (3.5 g, 0.0148 mol) en 290 mL de agua desionizada. Se añadieron estireno sulfonato sódico (30.86 g, 0.15 mol) a la solución. Los 25 cilindros de un lote se sumergieron en la solución. Luego se añadió ácido ascórbico (0.265 g, 0.0015 mol) disuelto en 10 ml de agua desionizada en la solución. La mezcla de reacción cambió de amarillo a marrón oscuro. La reacción se realiza durante 30 minutos. Los cilindros se enjuagaron luego con agua desionizada y se colocaron durante 2 horas en un vaso lleno de agua desionizada. Los cilindros se secaron luego bajo flujo de nitrógeno y se colocaron en un desecador durante una noche.

25 La superficie de los cilindros injertados se analizó mediante espectroscopía X-fotoelectrones (XPS) y se comparó con la de un cilindro no injertado. Entre los elementos carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre, es el azufre el que revela la presencia de la función sulfonato en la superficie injertada. Los espectros XPS de los niveles de corazón de azufre se representan en la figura 12. Los grupos carboxílicos no se pueden diferenciar de los grupos ésteres presentes en el PHEMA constitutivo del cilindro.

30 En la figura 12, está claro que el contenido de azufre de los cilindros no injertados es insignificante, mientras que está bien marcado en las dos muestras injertadas. Este análisis evalúa la presencia de $-\text{SO}_3^-$ funciones injertadas en la superficie del PHEMA.

2.3. Injerto de injertos hidrofóbicos

El injerto de un implante intraocular hidrofóbico se probó en presencia de estireno sulfonato sódico y ácido 4-aminobenzoico con la síntesis en un solo recipiente de la sal de diazonio correspondiente.

35 La naturaleza exacta del implante comercial probado es desconocida (mezcla de metacrilatos y aditivos) pero tiene una superficie hidrófoba.

Se injertó una serie de 9 implantes.

Pretratamiento

40 Como la superficie de los implantes es hidrófoba, se realizó un tratamiento ácido para hacer que la superficie sea más hidrófila. El tratamiento consiste en frotar suavemente la superficie del implante con una humedad sin pelusa con ácido acético al 100%.

Injerto

El injerto de los 9 implantes se realiza de acuerdo con el método descrito en el párrafo 1.2.2.2 con la síntesis en un solo recipiente de la sal de diazonio.

45 La reacción se realiza durante 30 minutos. Los implantes se enjuagaron con agua desionizada y se colocaron durante 1 hora en un vaso lleno de agua desionizada. Los cilindros se secaron luego bajo flujo de nitrógeno.

La superficie de los implantes injertados se analizó mediante espectroscopía X-fotoelectrones (XPS) y se comparó con la de un implante no injertado. En cuanto a los cilindros hidrófilos anteriores, solo se estudia el nivel del corazón de azufre (nivel S2p), como se representa en la figura 13.

5 Como se evidencia en la figura 13, el implante no injertado ya comprende azufre, con aproximadamente 30 cuentas/s para el nivel S2p. El injerto permite doblar la cantidad de azufre, con alrededor de 60 cuentas/s.

3. Evaluación de la proliferación celular

3.1. Método

Estudio del crecimiento de células de lentes humanas (LEC) en material injertado obtenido de acuerdo con los métodos descritos en los párrafos 2.2 y 2.3 anteriores.

10 Las células epiteliales de lentes oculares humanas (LEC, CRL-11421, ATCC, EE. UU.) se siembran en implantes injertados en microplacas de 24 pozos a una velocidad de 50 000 células por pocillo en medio RPMI (VWR, Francia). Después de 1, 3 y 7 días de cultivo, las células LEC se cuentan usando el ensayo colorimétrico MTT. El control corresponde al cultivo de LEC en material no injertado.

3.2. Resultados

15 Una observación general es que las células de lentes humanas no proliferan sobre materiales injertados y que los materiales injertados de la invención tienen actividades citostáticas, pero no citotóxicas. Esto es esencial como si el material fuera citotóxico, las células muertas formarían una capa en la superficie y la opacificación no se evitaría como se esperaba.

3.2.1. Parcelas hidrofílicas injertadas

20 Como evidencia en la figura 14, no hay diferencia significativa para la proliferación celular entre los lotes 1 y 2.

La experiencia se repitió usando AMPS en lugar de estireno sulfonato. Las células epiteliales de lentes oculares humanas (LEC, CRL-11421, ATCC, EE. UU.) Se siembran en implantes injertados en microplacas de 24 pozos a una velocidad de 20 000 células por pocillo en medio RPMI (VWR, Francia). Después de 2, 7 y 10 días de cultivo, las células LEC se cuentan usando el ensayo colorimétrico MTT. El control corresponde al cultivo de LEC en material no injertado.

25 Los resultados que se muestran en la figura 15 revelan un fuerte efecto anti proliferación de la película rallada en la trama hidrofílica.

3.2.2. Implantes hidrofóbicos injertados

Como evidencia en la figura 14, se observó una proliferación débil en injertos hidrofóbicos injertados.

Reivindicaciones

1. Material implantable que tiene al menos una superficie externa injertada con una película que comprende funciones de carboxilato y sulfonato en donde la película se sintetiza e injerta simultáneamente, directamente sobre dicha superficie externa por reacción de radicales de:
- 5 - una fuente de funciones de carboxilato, siendo dicha fuente polimerizable y
- una fuente de funciones de sulfonato, siendo dicha fuente polimerizable
- al menos una fuente es químicamente absorbible.
2. Material implantable según la reivindicación 1, en donde una fuente de funciones carboxilato químicamente absorbible y polimerizable es un cebador de adhesión aromática que comprende al menos una función de ácido carboxílico o al menos una función de sal de carboxilato.
3. Material implantable según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde una fuente polimerizable de funciones sulfonato es un monómero aromático polimerizable, preferiblemente un monómero vinílico polimerizable o un monómero de estireno polimerizable, que comprende al menos una función de ácido sulfónico o al menos una función de sal de sulfonato
4. Material implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde una fuente de funciones carboxilato químicamente absorbible y polimerizable es una sal de diazonio usada como cebador de adhesión, preferiblemente una sal de carboxibenceno diazonio, preferiblemente una sal de 4-carboxibenceno diazonio, más preferiblemente 4-carboxibenceno diazonio o tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno diazonio.
5. Material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una fuente polimerizable de funciones sulfonato es un derivado de estireno como monómero de estireno polimerizable, preferiblemente una sal de estirenosulfonato, más preferiblemente 4-estirenosulfonato sódico o un monómero vinílico polimerizable, preferiblemente un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo, más preferiblemente AMPS.
6. Material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la película se sintetiza e injerta simultáneamente directamente sobre la superficie externa mediante reacción radical de una sal de 4-carboxibenceno diazonio y una sal de estirenosulfonato o un ácido sulfónico vinílico o una sal del mismo, preferiblemente por reacción de radicales de 4-carboxibenceno-diazonio de sodio y 4-estirenosulfonato de sodio o de tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno-diazonio y 4-estirenosulfonato de sodio o de 4-carboxibenceno-diazonio de sodio y AMPS o tetrafluoroborato de 4-carboxibenceno y diazonio y AMPS.
7. Material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las funciones carboxilato y sulfonato se obtienen mediante una molécula bifuncional única.
8. Material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el espesor de la película varía de 1 nm a 50 nm, preferiblemente de 2 nm a 20 nm.
9. Material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la relación entre el número de funciones de carboxilato y las funciones de sulfonato $[\text{COO}^-]/[\text{SO}_3^-]$ es inferior a 10, preferiblemente inferior a 5, más preferiblemente que varía de 0.5 a 2, más preferiblemente que varía de 0.7 a 1.3, más preferiblemente que varía de 0.9 a 1.1.
10. Un proceso para sintetizar e injertar simultáneamente una película directamente sobre al menos una superficie externa de un material implantable, que comprende una etapa de poner en contacto dicha superficie externa con una solución que comprende:
- 40 - una fuente de funciones de carboxilato, siendo dicha fuente polimerizable, siendo la fuente preferiblemente una sal de carboxibenceno diazonio, y
- una fuente de funciones de sulfonato, siendo dicha fuente polimerizable, siendo la fuente preferiblemente una sal de estirenosulfonato,
- en un disolvente,
- 45 - en condiciones que permitan la formación de entidades radicales, al menos una fuente es químicamente absorbible.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el disolvente es agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácidos acéticos, disolventes hidroxilados tales como etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de los mismos.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde las condiciones que permiten la formación de entidades radicales comprenden el uso de un agente reductor, preferiblemente ácido ascórbico.
- 5 13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la sal de carboxibenceno diazonio se obtiene in situ a partir de ácido aminobenzoico mediante una reacción de diazotación, preferiblemente en presencia de nitrito de sodio.
14. Un dispositivo médico implantable antiproliferativo y/o antibacteriano, preferiblemente un implante antiproliferativo y/o antibacteriano, más preferiblemente una lente intraocular antiproliferativa y/o antibacteriana que comprende un material implantable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 10 15. Kit que comprende un material implantable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un dispositivo de inserción y/o implantación, preferiblemente en donde el material implantable es una lente intraocular y el dispositivo de implantación es un sistema de inserción de IOL.

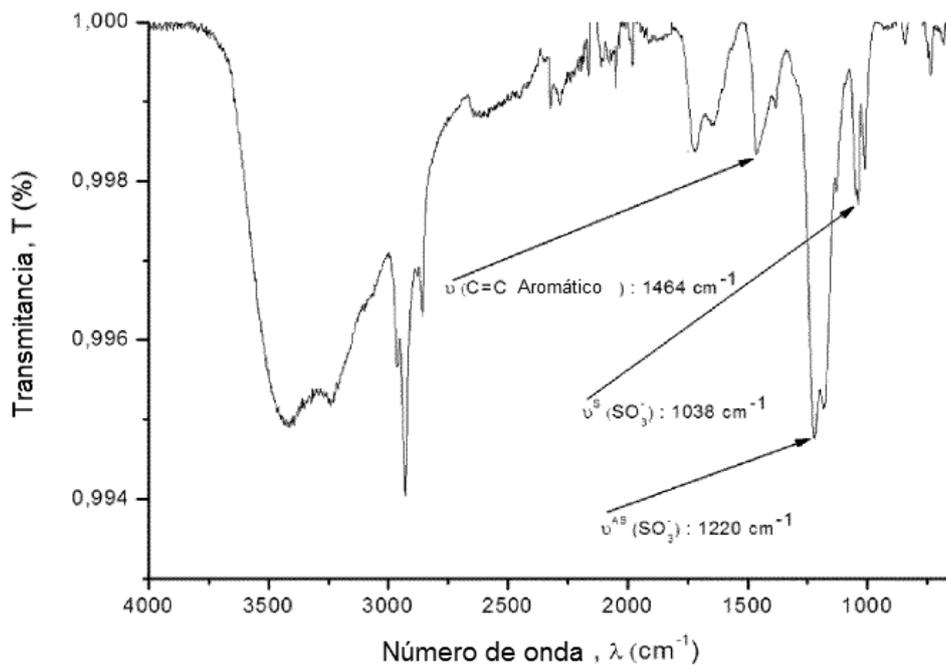


FIG. 1

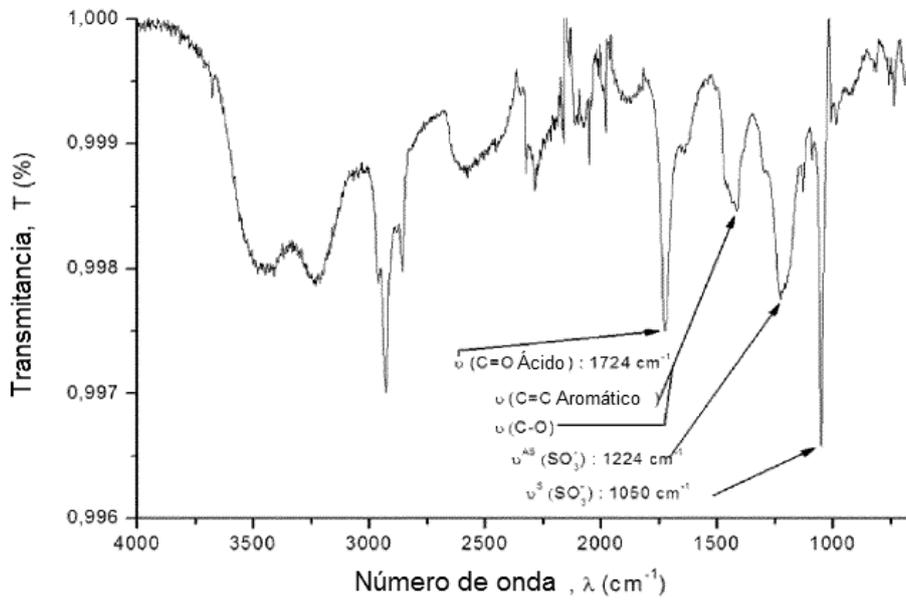


FIG. 2

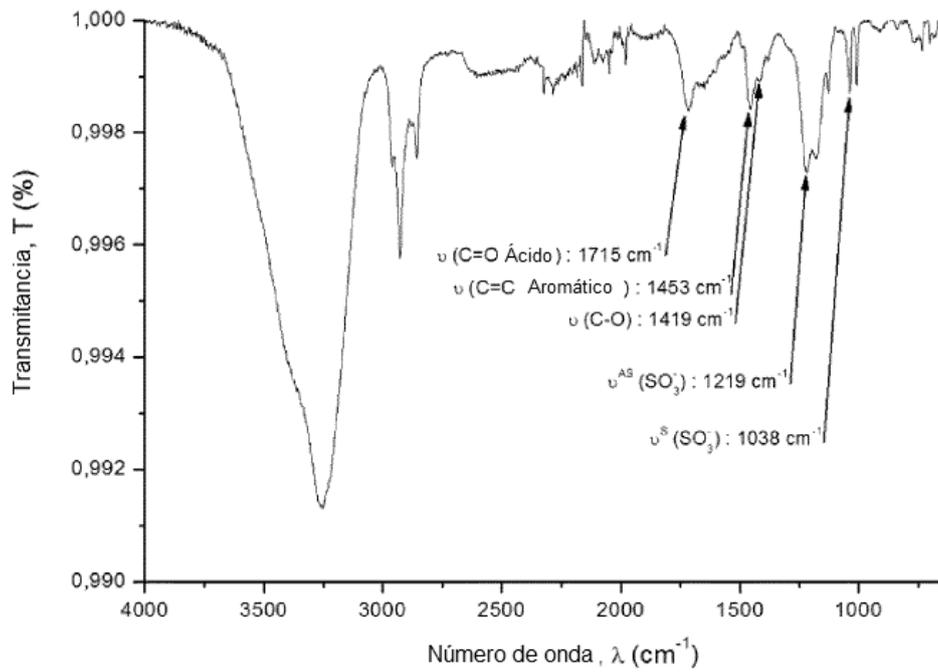


FIG. 3

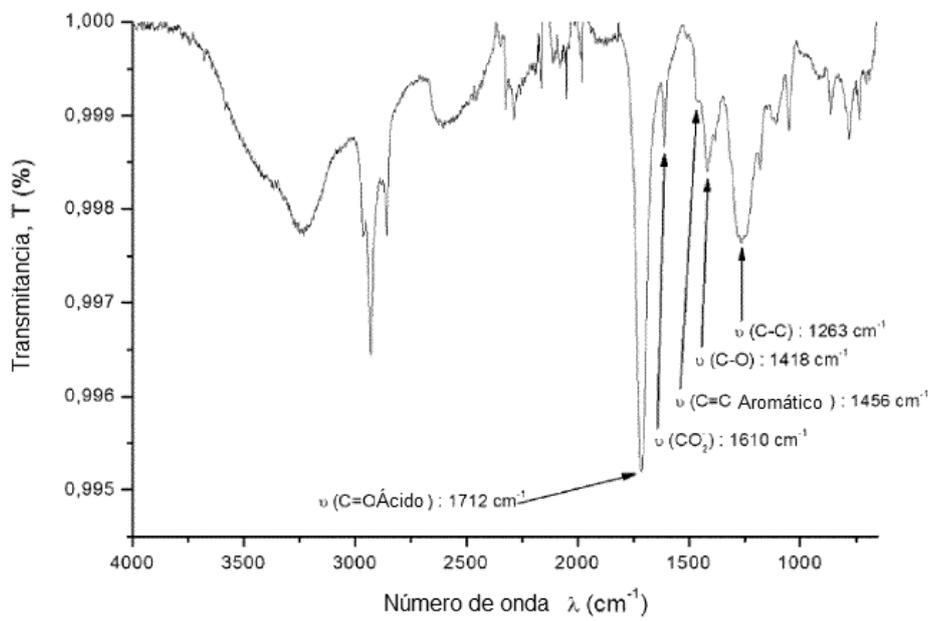


FIG. 4

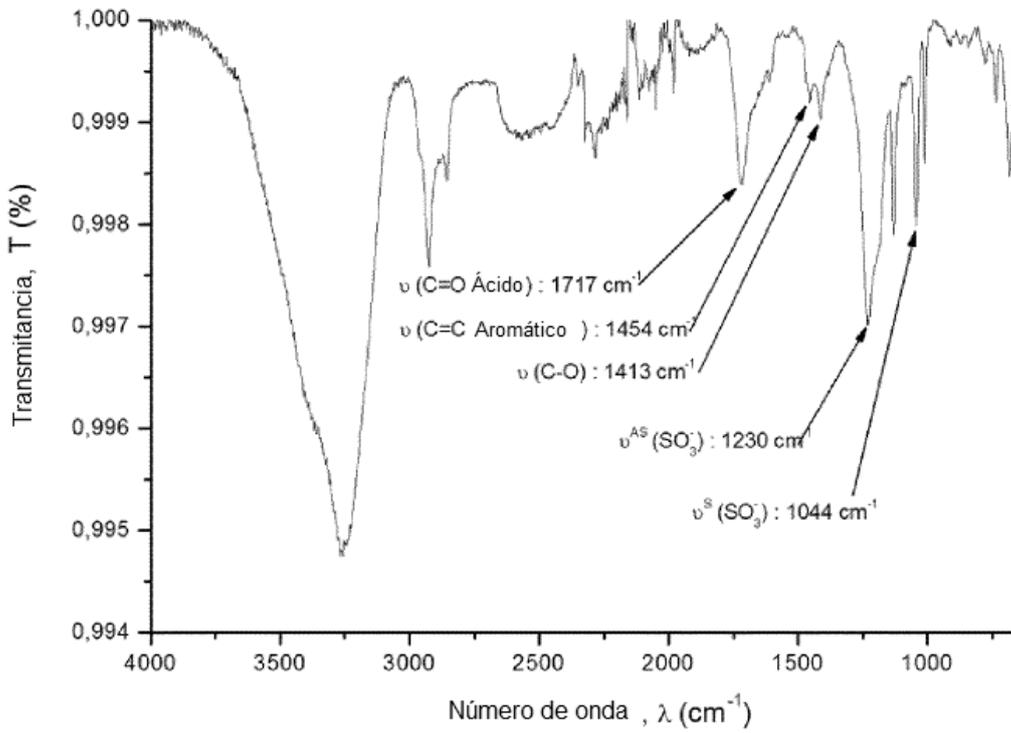


FIG. 5

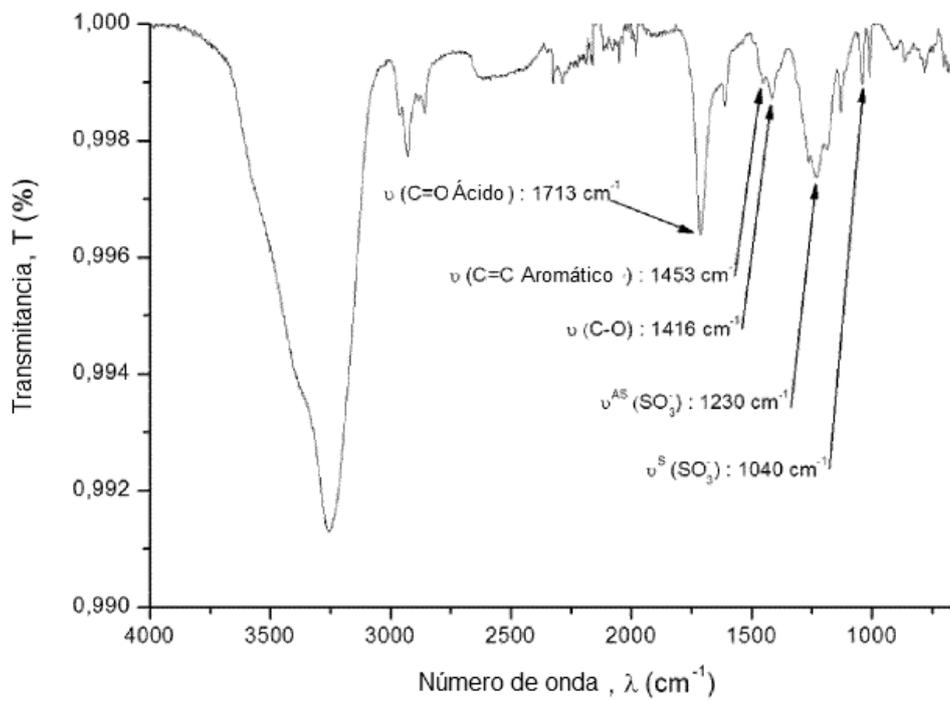


FIG. 6

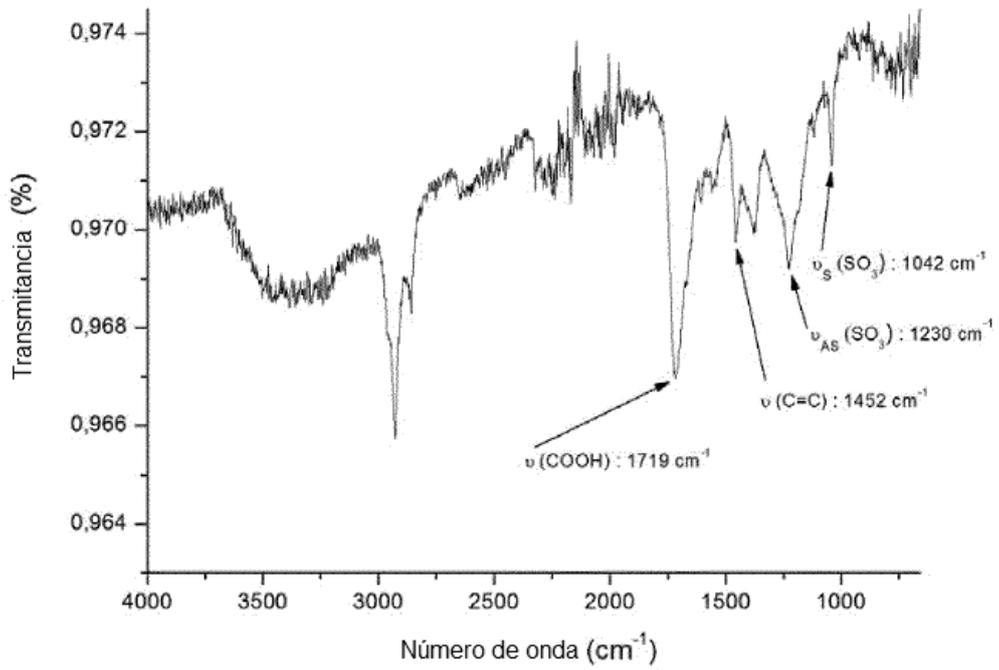


FIG. 7

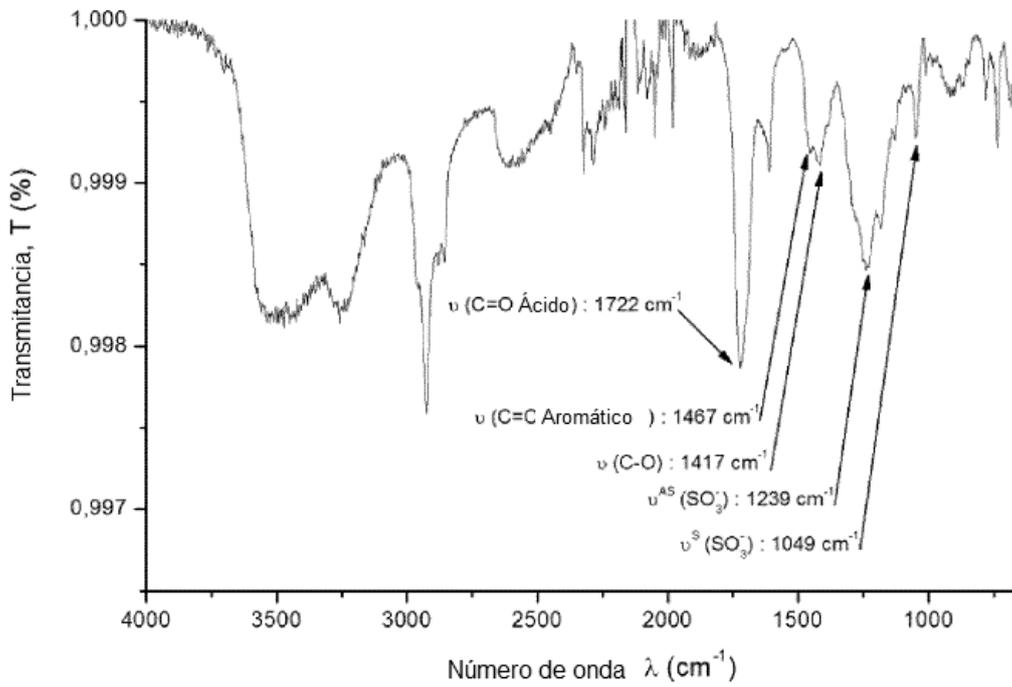


FIG. 8

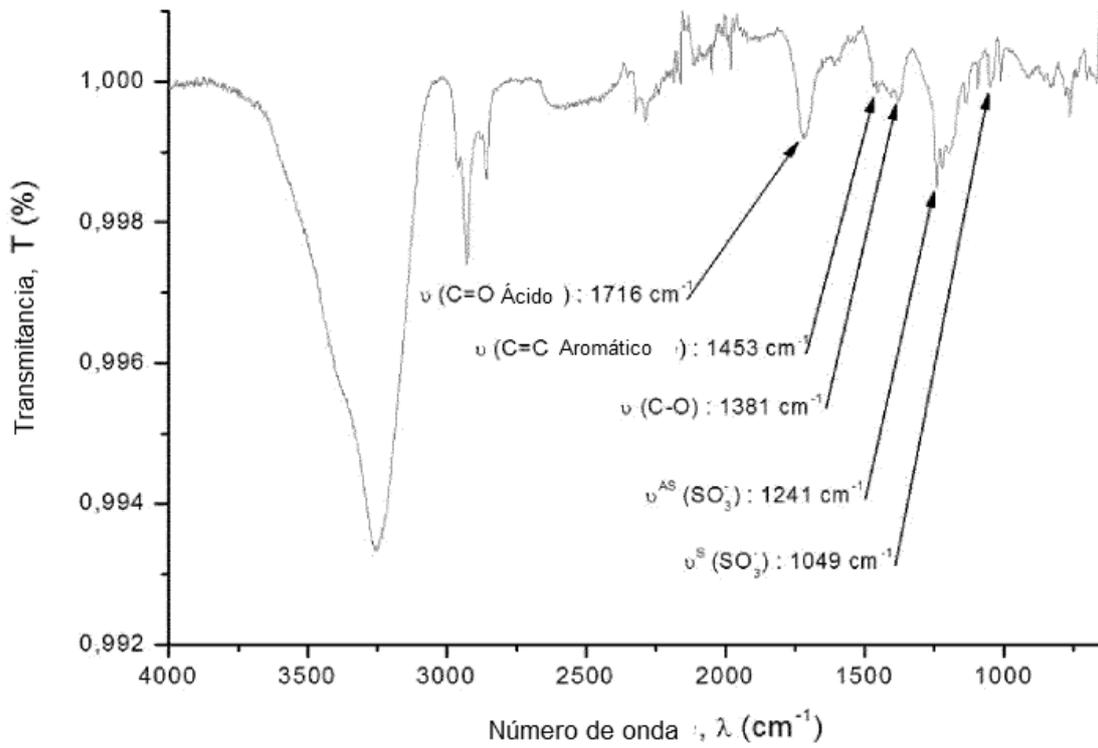


FIG. 9

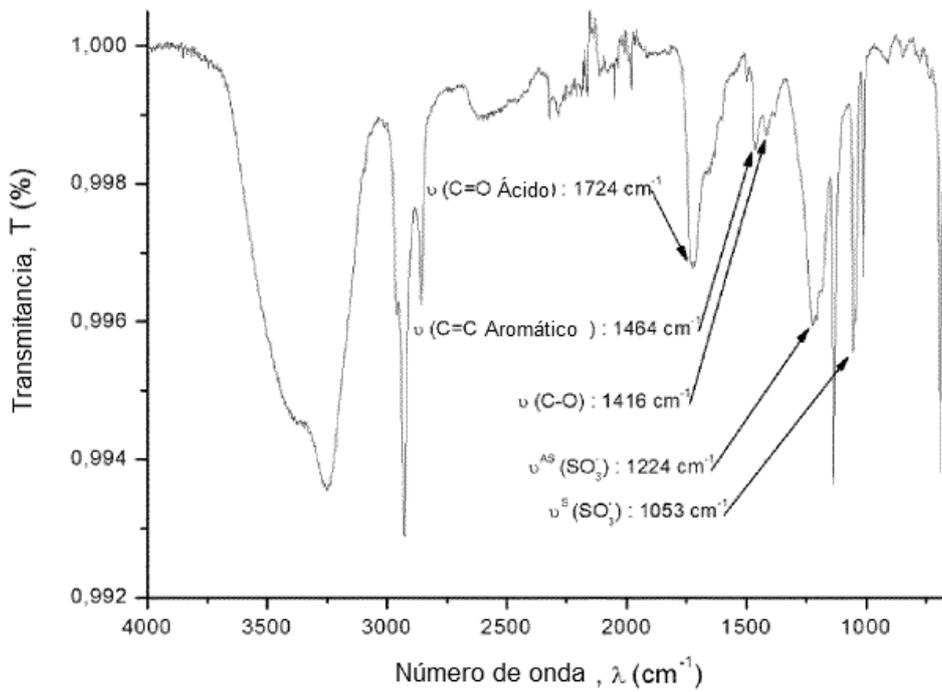


FIG. 10

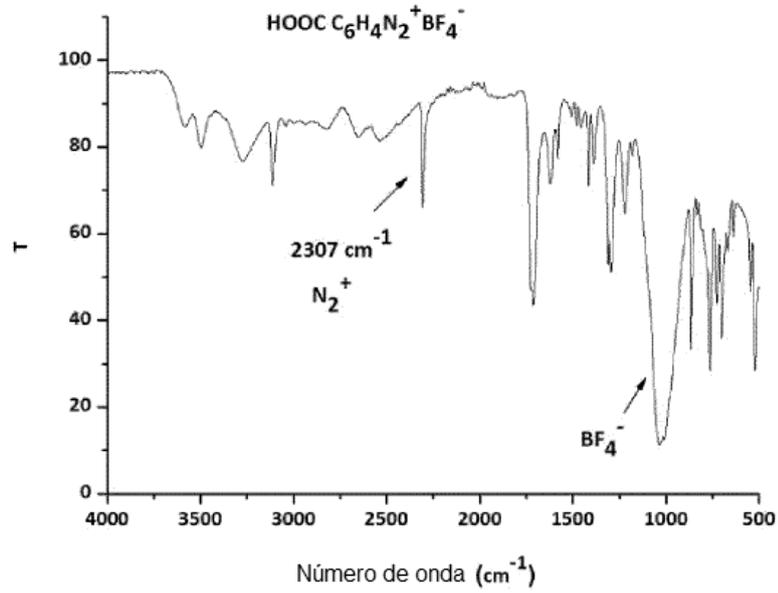


FIG. 11

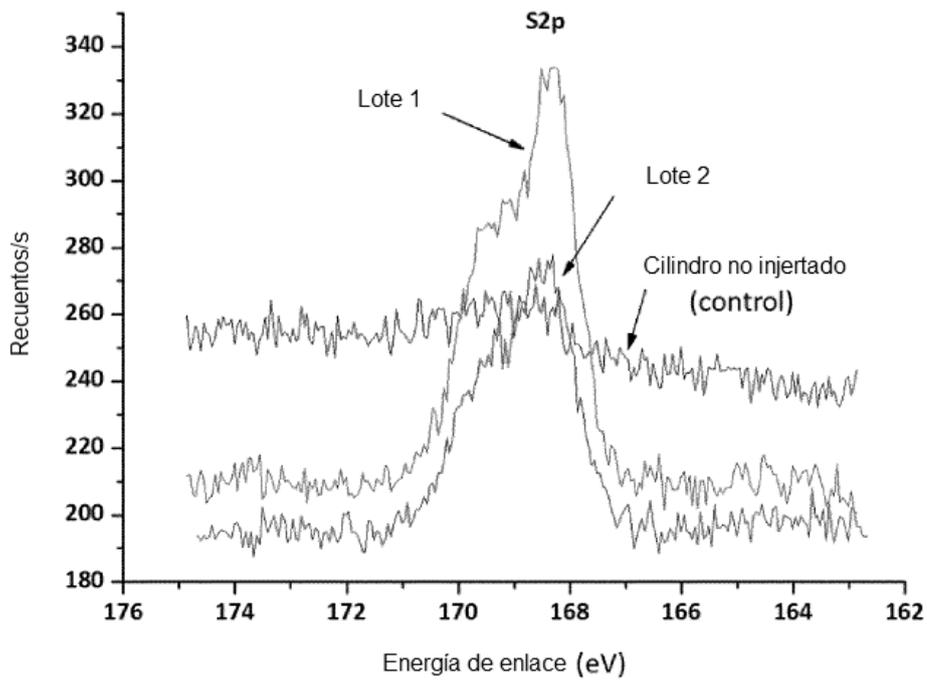


FIG. 12

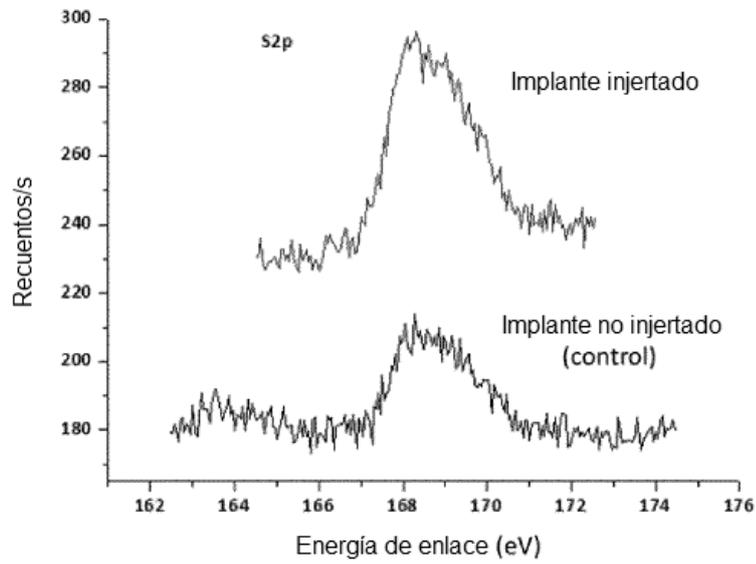


FIG. 13

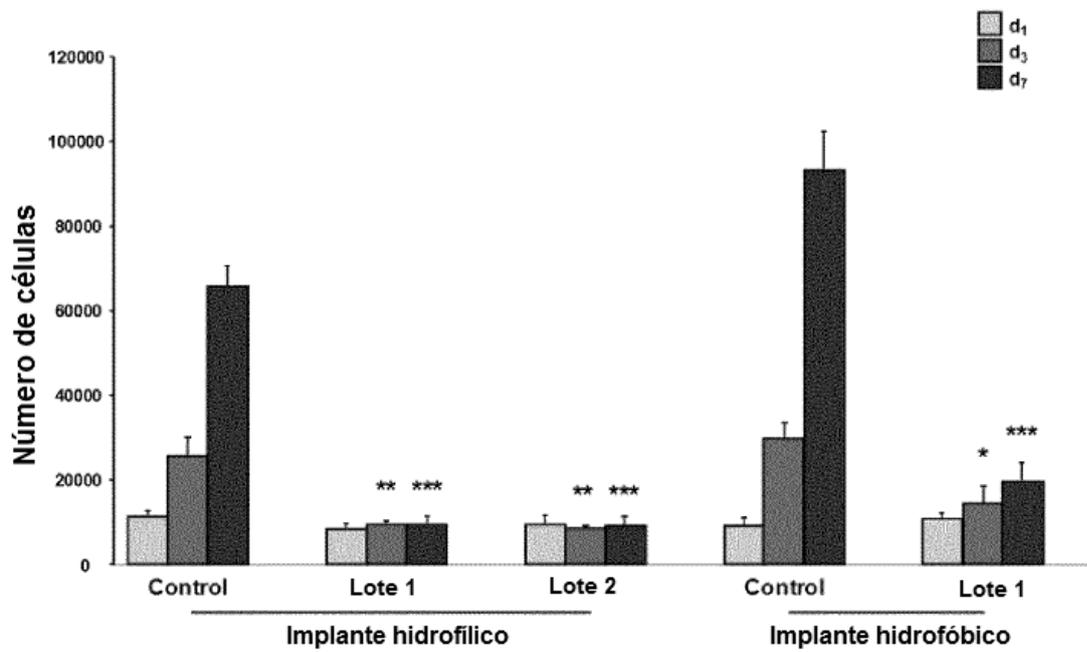


FIG. 14

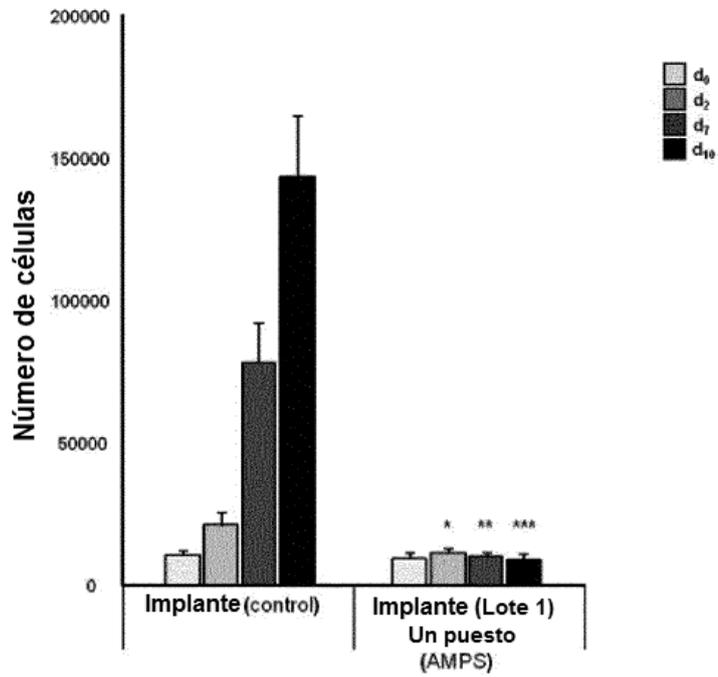


FIG. 15

A - Copolimerización radical



B - Graftfast® copolimerización como una reacción

Formaciones de radicales



Formación de injerto y película

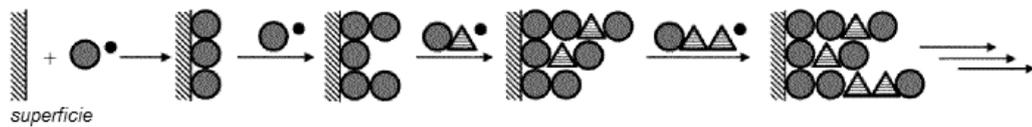


FIG. 16