

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 511**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61N 1/375** (2006.01)

**C08L 39/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2011 PCT/GB2011/001291**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12032283**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2011 E 11767456 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2613819**

54 Título: **Recubrimientos lubricantes para dispositivos médicos**

30 Prioridad:

**08.09.2010 US 877233**

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

**26.04.2018**

73 Titular/es:

**BIOINTERACTIONS LTD. (100.0%)  
University of Reading, Science & Technology  
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road  
Reading, Berkshire RG6 6BZ, GB**

72 Inventor/es:

**SANDHU, SHIVPAL, S.;  
RHODES, ALAN y  
ONIS, SIMON, JON**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 665 511 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**

Recubrimientos lubricantes para dispositivos médicos

**CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

El campo técnico, en general, se refiere a recubrimientos para dispositivos médicos y polímeros para los mismos.

**5 ANTECEDENTES**

Los dispositivos médicos pueden beneficiarse de recubrimientos que potencian la biocompatibilidad y otras propiedades superficiales. Los recubrimientos proporcionan propiedades superficiales deseables sin sacrificar las propiedades mecánicas del sustrato subyacente.

10 El documento WO2007/056338 desvela un recubrimiento de fotopolímero para un dispositivo médico que puede formarse irradiando una composición que incluye un polímero (por ejemplo, PVP) que tiene grupos fotorreactivos laterales mientras que la composición está en contacto con una superficie del artículo. El grupo fotorreactivo puede ser una arilcetona tal como benzofenona.

**SUMARIO**

15 Una realización de la invención es un copolímero de *N*-vinilpirrolidinona y monómero de diarilcetona. Las unidades monoméricas de diarilcetona están aleatoriamente dispersas en toda la longitud del copolímero. A diferencia, un método convencional de síntesis pone los meros de diarilcetona en grupos tales que el copolímero no se forme. Se ha descubierto que estos copolímeros proporcionan recubrimientos con propiedades deseables.

20 El copolímero de *N*-vinilpirrolidinona y diarilcetona puede producirse en una forma soluble en agua, con un peso molecular promedio superior a aproximadamente 100.000, con al menos aproximadamente el 60 % en peso de *N*-vinilpirrolidinona, y con no más de aproximadamente el 5 % en peso de monómero de diarilcetona. La naturaleza soluble en agua del copolímero contribuye a la hidrofilia de los recubrimientos producidos con el copolímero. El peso molecular superior a aproximadamente 100.000 proporciona características de rendimiento que son distintas del peso molecular más bajo.

25 Otra realización de la invención se refiere a un recubrimiento que comprende copolímero de *N*-vinilpirrolidinona y monómero de diarilcetona con las unidades monoméricas de diarilcetona dispersas aleatoriamente a través de la longitud del copolímero.

30 Otra realización de la invención se refiere a un método de producción de copolímero de *N*-vinilpirrolidinona y monómero de diarilcetona donde las unidades monoméricas de diarilcetona están dispersas aleatoriamente a través de la longitud del copolímero. Se ha descubierto que estos copolímeros proporcionan recubrimientos con propiedades deseables.

35 Otra realización de la invención se refiere a un método de producción de un recubrimiento que comprende copolímero de *N*-vinilpirrolidinona y monómero de diarilcetona con las unidades monoméricas de diarilcetona dispersas aleatoriamente a través de la longitud del copolímero. Las diarilcetonas en el copolímero se activan para hacer reticulaciones covalentes para así formar capas reticuladas. La naturaleza soluble en agua del copolímero contribuye a la hidrofilia de los recubrimientos producidos con el copolímero. El peso molecular superior a aproximadamente 100.000 del copolímero proporciona distancias de control significativas entre reticulaciones.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1A representa la estructura de *N*-vinilpirrolidinona;

la Figura 1B representa la estructura de metacrilato de 4-benzoilfenilo; y

40 la Figura 1C representa la polimerización de *N*-vinilpirrolidinona y metacrilato de 4-benzoilfenilo.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS**

45 Se desvela un copolímero soluble en agua de *N*-vinilpirrolidinona (NVP) y monómeros con unidades monoméricas de diarilcetona dispersas aleatoriamente a través de la longitud del copolímero. El copolímero se sintetizó con enfoques descritos en el presente documento. El copolímero soluble en agua puede estar además reticulado. En general, el copolímero o el copolímero reticulado pueden usarse como recubrimientos lubricantes sobre dispositivos médicos.

50 El término soluble en agua significa que 1 l de agua disolverá al menos 1 g del polímero. El término polímero se refiere a una molécula compuesta de subunidades repetidas. Las subunidades se denominan meros. Los términos unidad monomérica o unidad de monómero se usan indistintamente con el término mero. Los polímeros pueden formarse por polimerización de monómeros. Los monómeros se someten a reacciones químicas entre sí para formar

enlaces covalentes. Los monómeros usados pueden ser iguales o diferentes. El término copolímero se refiere a un polímero derivado de dos o más unidades monoméricas, a diferencia de un homopolímero donde solo se usa un monómero. El término aleatorio significa que la probabilidad de hallazgo de una unidad monomérica dada en cualquier sitio dado en la cadena es sustancialmente independiente de la naturaleza de las unidades adyacentes. El término grupo indica que la entidad química genéricamente citada (por ejemplo, grupo alquilo) puede tener cualquier sustituyente en ella que está de acuerdo con la estructura de enlace de ese grupo. Por ejemplo, donde se usa el término 'grupo alquilo', ese término no solo incluiría alquilos lineales, ramificados y cíclicos sin sustituir, tales como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, dodecilo y similares, sino también sustituyentes que tienen heteroátomo tal como 3-etoxilpropilo, 4-(N-etilamino)butilo, 3-hidroxipentilo, 2-tiolhexilo, 1,2,3-tribromopropilo, y similares. Sin embargo, como está de acuerdo con tal nomenclatura, no se incluiría sustitución dentro del término que altere la estructura de enlace fundamental del grupo subyacente.

Un ejemplo de una arilcetona es la benzofenona, que es una diarilcetona. La Figura 1A representa la estructura de NVP, la Figura 1B representa la estructura de metacrilato de 4-benzoilfenilo y la Figura 1C representa el copolímero formado a partir de la polimerización de estas dos unidades monoméricas. La diarilcetona es un grupo que tiene un grupo carbonilo en el que el carbono del grupo carbonilo está unido directamente a dos átomos de carbono que son parte de anillos aromáticos. Por ejemplo, la diarilcetona más simple (monomérica) es benzofenona, también llamada difenilcetona. Otras diarilcetonas son, por ejemplo, antraquinona, antrona y heterociclos de tipo antrona, y sus derivados sustituidos. Diarilcetonas adicionales son 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4,4'-dihidroxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, 2,4,4'-trihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil)benzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, cloruro de 4-benzoilbenzoilo, 4-isocianatobenzofenona, dianhídrido 3,3',4,4'-tetracarboxílico de benzofenona, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2',3,5-triclorobenzofenona, 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, bencil-4-hidroxifenilcetona, bencil-2,4-dihidroxifenilcetona, 2-fenil-2',4',6'-trihidroxiacetofenona. Los monómeros pueden tener un grupo arilcetona u otros grupos laterales.

El copolímero puede consistir esencialmente en las unidades monoméricas de NVP y de arilcetona, o puede comprender además monómeros adicionales. En este contexto, el término se refiere esencialmente a que tiene al menos aproximadamente el 90 % en peso/peso de NVP en el copolímero, siendo el 10 % restante las arilcetonas o meros hidrófilos. Realizaciones incluyen un copolímero soluble en agua con más de aproximadamente el 50 % o aproximadamente el 60 % en peso/peso de unidades monoméricas de NVP y no más del 5 % o 10 % de unidades monoméricas de arilcetona; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos. Los copolímeros pueden prepararse con menos del 0,5 % de unidades monoméricas de arilcetona (por ejemplo, benzofenona); los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, aproximadamente del 0,2 % o de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,25 %.

En algunas realizaciones, el copolímero soluble en agua tiene no más de aproximadamente el 5 % en peso/peso de una unidad monomérica de arilcetona (o diarilcetona); los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % o menos de aproximadamente el 0,5 %. El peso molecular del copolímero puede ser, por ejemplo, al menos 100.000; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 1.500.000, o aproximadamente 900.000 a aproximadamente 1.200.000. El resto del copolímero puede ser NVP, o NVP puede estar presente en un intervalo de aproximadamente el 10 % en peso/peso a aproximadamente el 99 % en peso/peso, proporcionando otros meros expuestos en el presente documento el equilibrio, por ejemplo, al menos el 60 % de unidades monoméricas de NVP. Realizaciones incluyen recubrimientos formados de tales copolímeros.

Monómeros para el copolímero pueden tener centros activos que comprenden grupos vinílicos que forman radicales libres y experimentan polimerización. Ejemplos de centros activos son grupos acrilato y grupos metacrilato. Los monómeros pueden tener sustituyentes adicionales para formar derivados de acrilato y metacrilato. Ejemplos de tales sustituyentes son hidroxilos y alquilos. Monómeros adicionales incluyen así metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilatos de n-alquilo, acrilato de metiletilo, acrilato de etilo, acrilatos de n-alquilo e hidroxietilmetacrilato.

Los grupos de monómero pueden tener grupos sustituyentes adicionales. Ejemplos incluyen grupos poli(etilenglicol), grupos poli(propilenglicol), grupos poli(óxido de alquilenos), grupos sililo, grupos trimetoxisililo, grupos ácido sulfónico, grupos sulfatoetil de amonio, grupos ácido metilpropanosulfónico, grupos polihexanida y grupos clorhexidina. Sustituyentes a modo de ejemplo adicionales incluyen grupos sulfato, grupos sulfbetaína, grupos fosforilcolina, grupos de ión bipolar, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC), ácidos carboxílicos, heparina, metacrilato de heparina, alcoholes e hidroxilos. Unidades monoméricas adicionales se exponen en los documentos US 6.007.833, 6.849.669,

7.138.541 y 7.459.489. El término alquilo, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, y específicamente incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo apropiado, que incluye, pero no se limita a, uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, bien sin proteger, o protegido según sea necesario, como es conocido para aquellos expertos en la materia.

Todos estos diversos grupos pueden estar opcionalmente derivatizados con grupos sustituyentes. Grupos sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en un "grupo sustituido" tal incluyen, por ejemplo, halógenos tales como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; H, grupo hidroxilo; grupo éster; grupo éter; un carbamato, un grupo ácido de oxo, un grupo carbono de oxo, un grupo ácido carboxílico de oxo, un grupo oxo, un grupo cetona; nitro; azido; sulfhidrilo; alcanóilo, por ejemplo, grupo alcanóilo C<sub>1-6</sub> tal como acetilo y similares; carboxamido; grupos alquilo, grupos alquenoilo y alquinilo que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio; grupos alquilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N; arilo carbocíclico; ariloxi tal como fenoxi; aralquilo que tiene 1 a 3 anillos separados o condensados; aralcoxi que tiene 1 a 3 anillos separados o condensados; o un grupo heteroaromático, heterocíclico o heteroalíclico que tiene 1 a 4 anillos separados o condensados, por ejemplo, con uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo cumarinilo, quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes pueden incluir grupos que incluyen O, S, Se, N, P, Si, C y tener entre 2 y aproximadamente 150 átomos. En algunas realizaciones, es útil limitar el tamaño de cualquier sustituyente a, por ejemplo, menos de aproximadamente 150, menos de aproximadamente 100, menos de aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 20 átomos.

En algunas realizaciones, grupos sustituyente adecuados incluyen estos y otros compuestos que contienen N, por ejemplo, aminas, amidas, iones amidio, imidas de amina, óxidos de amina, iones aminio, aminonitrenos, nitrenos, aminóxidos, nitrilos e imidas de nitrilo. Otros grupos sustituyentes adecuados incluyen estos y otros compuestos que contienen S, por ejemplo, ácido sulfónico, sulfato, sulfonatos, ácidos sulfámicos, sulfanos, sulfatidas, sulfenamidas, sulfenos, ácidos sulfénicos, iones sulfenio, grupos sulfenilo, iones sulfenilio, nitrenos de sulfenilo, radicales sulfenilo, sulfuros, sulfilaminas, sulfimidias, sulfiminias, sulfinamidias, sulfinamidinas, sulfinas, ácidos sulfínicos, anhídridos sulfínicos, sulfiminias, sulfinilaminas, sulfolípidos, sulfonamidias, sulfonamidinas, sulfonadiiminias, sulfonas, ácidos sulfónicos, anhídridos sulfónicos, sulfonamidias, sulfonamidas, compuestos de sulfonio, sulfonfaleinas, sulfonilaminas, sulfóxidos, sulfoximidias, sulfoximinias, diimidias de azufre, tioles, tioacetales, tioaldehídos, S-óxidos de tioaldehído, tioanhídridos, ácidos tiocarboxílicos, tiocianatos, tioéteres, tiohemiacetales, tiocetonas, S-óxidos de tiocetona, tiolatos y tionilaminas. En algunas realizaciones, grupos sustituyentes adecuados incluyen estos y otros compuestos que contienen O, por ejemplo, que tienen la forma ROH (alcohol), RCOOH (ácidos carboxílicos), RCHO (aldehídos), RR'C=O (cetonas), ROR' (éteres) y RCOOR' (ésteres), indicando R un enlace o elemento atómico. En algunas realizaciones, grupos sustituyentes adecuados incluyen estos y otros compuestos que contienen P, por ejemplo, fosfanos, fosfanilidenos, ácidos fosfatídicos, fosfacenos, óxidos de fosfina, fosfinas, ácidos fosfínicos, fosfinidenos, ácidos fosfinosos, fosfoglicéridos, fosfolípidos, ácidos fosfónicos, fosfonitrilos, compuestos de fosfonio, iluros de fosfonio, fosfono, ácidos fosfonosos, fosforamidias y fosforanos. El carbono es útil para producir sustituyentes y el número de carbonos en una estructura heteroatómica puede ser, por ejemplo, entre 1 y n-1 cuando se usan entre 2 y n átomos para formar un sustituyente con, por ejemplo, O, P, S o N. En algunas realizaciones, es útil limitar el tamaño de estos sustituyentes a, por ejemplo, menos de aproximadamente 150, menos de aproximadamente 100, menos de aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 20 átomos.

Se contemplan una variedad de sustituyentes de manera que algunas posibles combinaciones de las realizaciones reivindicadas puedan ser inestables o poco prácticas de hacer. Un experto habitual en la materia puede seleccionar compuestos estables apropiados dentro del género desvelado de compuestos basándose en la divulgación en el presente documento. Por tanto, los sustituyentes generalmente están limitados a aquellos sustituyentes que producen valencia apropiada para el elemento sustituido particular sin formar un compuesto cargado o un radical (excepto por grupos cargados valorables, formas de ión bipolar estables y radicales neutros triplete con espines no emparejados formales con valencias completas), como puede ser convencionalmente determinado por un experto habitual en la materia.

El copolímero es un copolímero que consiste en N-vinilpirrolidinona (NVP) y monómeros con un grupo lateral de arilcetona, estando las unidades monoméricas de arilcetona distribuidas aleatoriamente en el copolímero. La mezcla y polimerización convencional de NVP monomérica y arilcetonas monoméricas no es eficaz para sintetizar un copolímero tal. Se descubrió, sin embargo, que un copolímero tal podría sintetizarse usando enfoques descritos en el presente documento. Por ejemplo, se encontró que era útil disolver el iniciador de la polimerización en el monómero de NVP en la preparación del copolímero con unidades monoméricas de arilcetona distribuidas aleatoriamente. Adicionalmente, se encontró que era útil disolver el monómero de arilcetona en NVP. Pero estos enfoques, solos o combinados, no fueron suficientes para preparar el copolímero deseado como se indica en los Ejemplos 2 y 4 más adelante. El copolímero deseado puede producirse, sin embargo, añadiendo estas disoluciones de una manera controlada a una disolución mayor, con polimerización en curso como se ilustra en los Ejemplos 3 y 5

más adelante. Los copolímeros así formados fueron solubles en agua y otra disolución acuosa algunas veces con pesos moleculares de aproximadamente 1.000.000. Los copolímeros podrían producirse para proporcionar recubrimientos con propiedades inesperadas y sorprendentemente favorables, que incluyen: recubrimientos delgados, lubricantes y duraderos.

- 5 Más específicamente, se sintetizó un metacrilato de 4-benzoilfenilo (una unidad monomérica de arilcetona) (Ejemplo 1) y se mezcló en un disolvente con NVP. Se disolvió un iniciador en NVP y se añadió a la mezcla de unidades monoméricas. El iniciador empezó la polimerización, pero se produjo polímero de poli(metacrilato de 4-benzoilfenilo) en lugar de copolímero de NVP-co-arilcetona (Ejemplo 2). Por consiguiente, este enfoque no funcionó incluso cuando el iniciador se disolvió en NVP.
- 10 A diferencia, en el Ejemplo 3, el iniciador se disolvió en NVP para formar una primera disolución y la arilcetona se disolvió en NVP en una segunda disolución. Se preparó una tercera disolución de NVP en agua, y se calentó. La primera disolución se añadió a la tercera para formar una mezcla. La segunda disolución se añadió lentamente gota a gota a la mezcla. Se formó un copolímero soluble en agua de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo). Además, se logró un alto peso molecular superior a aproximadamente 1.000.000.
- 15 Similarmente, el Ejemplo 4 demuestra cómo la formación de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de metoxipoli(etilenglicol 550)) no fue satisfactoria, incluso cuando los diversos componentes se disolvieron en NVP y se mezclaron. En este caso, el metacrilato de metoxipoli(etilenglicol 550) se polimerizó consigo mismo en lugar de producir un copolímero. Pero poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de metoxipoli(etilenglicol 550)) se produjo satisfactoriamente (Ejemplo 5) cuando se adaptaron los procesos similares al procedimiento descrito en el Ejemplo 3.
- 20

Estos enfoques son generalmente adecuados para la formación de copolímero de *N*-vinilpirrolidinona (NVP) y monómeros con un grupo lateral de arilcetona, como se demuestra por numerosos ejemplos: poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo) en el Ejemplo 3; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de metoxipoli(etilenglicol 550)) en el Ejemplo 5; poli[*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-hidróxido de (2-metacrililoxi)etil dimetil-(3-sulfopropil)amonio] en el Ejemplo 6; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-hidróxido de (3-metacrililoilamino)propil dimetil-(3-sulfopropil)amonio] en el Ejemplo 7; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-2-metacrililoxi etilfosforilcolina) en el Ejemplo 8; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-sulfato etil metacrilato de amonio) en el Ejemplo 9; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-ácido acrílico) en el Ejemplo 10; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de dimetilamino etilo) en el Ejemplo 11; poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo) en el Ejemplo 12 y poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-poli(metacrilato de hexanida)) en el Ejemplo 13. Estos copolímeros y derivados de los mismos que comprenden además grupos o sustituciones adicionales son realizaciones de la invención, ya que son recubrimientos de la misma. El azobisisobutironitrilo (AIBN) es un iniciador para la polimerización del copolímero; otros también son adecuados, como es conocido para los expertos.

25

30

35

Otra realización de la invención es un recubrimiento o una capa que comprende un copolímero como se expone en el presente documento, por ejemplo, un copolímero de *N*-vinilpirrolidinona (NVP) y monómeros con un grupo lateral de arilcetona. Tales copolímeros pueden formar recubrimientos lubricantes y resistentes. El Ejemplo 3 describe la síntesis de un copolímero tal. Polímeros producidos a partir de los mismos precursores, sin embargo, no proporcionaron estas características; se observó que las propiedades de un recubrimiento del polímero del Ejemplo 2 eran bastante pobres en comparación con el copolímero del Ejemplo 3 (véanse los Ejemplos 14 y 15).

40

Además, los recubrimientos de copolímero tuvieron excelente flexibilidad y fueron altamente lubricantes. El coeficiente de fricción puede definirse como la fuerza requerida para mover una muestra a través de una pinza de fuerza constante dividida entre la fuerza que es aplicada por la pinza. Por ejemplo, si la fuerza requerida para sacar una muestra a través de una pinza, que tiene una fuerza de 400 g aplicada a ella, es 100 g, entonces el coeficiente de fricción será 0,25. Los coeficientes de fricción para los recubrimientos de los copolímeros oscilan de 0,5 a 0,005 dependiendo del sustrato usado. El recubrimiento reduce el coeficiente de fricción aproximadamente del 50 a aproximadamente el 99,5 % en comparación con la muestra sin recubrir; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, una reducción de aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99,5 %.

45

50

Realizaciones incluyen un recubrimiento que comprende copolímeros covalentemente reticulados como se exponen en el presente documento, siendo el recubrimiento hidrófilo, altamente flexible y duradero. Altamente flexible significa que un recubrimiento de aproximadamente 50 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  de espesor aplicado a un sustrato no se fisurará como se observa a simple vista. El ángulo de contacto es el ángulo al que una interfase líquido/vapor cumple una superficie sólida, representando ángulos de contacto más bajos una superficie más hidrófila (humectable). Ángulos de contacto típicos para agua sobre superficies recubiertas con la presente invención están entre aproximadamente 0° y aproximadamente 30°; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20°.

55

60

La durabilidad puede evaluarse secando un sustrato recubierto y luego sometiendo el artículo recubierto a una prueba de abrasión húmeda. Por ejemplo, frotando el artículo recubierto húmedo entre el dedo índice y el pulgar usando una presión firme durante al menos 20 ciclos. Si el colorante no destiñe, o el recubrimiento se vuelve a colorar a una intensidad similar, entonces el recubrimiento aprueba la evaluación de durabilidad. Si el colorante destiñe y no se vuelve a colorar, entonces el recubrimiento no se ha unido suficientemente y se deslaminará del sustrato (como en el Ejemplo 14).

Se forma un material de recubrimiento sobre un sustrato. Un sustrato generalmente presenta una superficie sobre la que puede depositarse el material de recubrimiento, y el sustrato puede comprender una pluralidad de capas en las que la superficie se refiere a la capa más superior. La superficie del sustrato puede tratarse para preparar la superficie para la adhesión del material de recubrimiento. Antes de la preparación de la superficie, la superficie puede ser limpiada y/o suavizada según convenga. Superficies de sustrato adecuadas pueden comprender cualquier material razonable. Algunos sustratos de interés particular incluyen, por ejemplo, acero inoxidable, metales, nitrógeno, polímeros de ingeniería, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretano, poliamida, amida de bloque de poliéter, materiales inorgánicos, sustratos de polímero, tales como polímeros orgánicos, materiales compuestos de los mismos y combinaciones de los mismos a través de una superficie y/o en capas del sustrato. El sustrato puede ser una superficie de un dispositivo médico, por ejemplo, una superficie expuesta a sangre y/o para uso temporal o permanente dentro de un cuerpo. Ejemplos de tales dispositivos médicos son una prótesis endovascular, una aguja guía, un cable del marcapasos, un catéter, un globo médico, un tubo de alimentación nasogástrica, una línea de PICC y un tubo endotraqueal. Los catéteres pueden ser, por ejemplo, un catéter urinario, un catéter de infusión y un catéter de drenaje. El término dispositivo médico, como se usa en el presente documento, es amplio e incluye dispositivos de diagnóstico médico, por ejemplo, superficies expuestas a una muestra biológica para un fin de diagnóstico.

En general, puede usarse cualquier proceso de recubrimiento adecuado para administrar el copolímero a un sustrato. Enfoques de recubrimiento adecuados pueden incluir, por ejemplo, recubrimiento por centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, pintura y colada. Las arilcetonas pueden activarse después de que el copolímero esté presente sobre el sustrato para promover la reticulación de los copolímeros entre sí para formar una matriz covalentemente reticulada. Puede usarse activación basada en luz, u otros medios adecuados, por ejemplo, calor. El material de recubrimiento puede aplicarse en múltiples etapas de recubrimiento para proporcionar mayor control con respecto al proceso de recubrimiento. Por ejemplo, pueden realizarse múltiples recubrimientos por centrifugación para dar un espesor de recubrimiento definitivo deseado. El procesamiento térmico descrito a continuación puede aplicarse después de cada etapa de recubrimiento o después de una pluralidad de etapas de recubrimiento. Disolventes para los copolímeros en el proceso de recubrimiento pueden ser acuosos o alcohólicos o una mezcla de los mismos. Ejemplos de alcohol incluyen metanol, etanol y 2-propanol. Disolventes adicionales son agua, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano y diclorometano. El método puede comprender evaporar el disolvente y secar la capa a una temperatura que oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 °C; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos. El disolvente puede ser acuoso, un término que significa un disolvente que es al menos 10 % en v/v de agua, siendo el resto del disolvente líquidos miscibles con el agua. El disolvente puede consistir esencialmente en agua y/o alcohol, significando el término esencialmente, en este contexto, que la fase líquida del disolvente es al menos el 90 % en v/v de agua o alcohol y el resto de la fase líquida no interfiere sustancialmente con el proceso de recubrimiento.

El espesor del recubrimiento generalmente puede ser una función del proceso de recubrimiento que se elige. En algunas realizaciones, los materiales de recubrimiento pueden tener un espesor promedio de entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 1 mm; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos, por ejemplo, aproximadamente 10 µm a aproximadamente 200 µm, o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 µm.

Se produjeron copolímeros de N-vinilpirrolidinona (NVP) y monómeros con un grupo lateral de arilcetona en recubrimientos eficaces sobre una variedad de sustratos, que incluyen poliuretano (Ejemplos 15 y 16), polímeros de bloque de poliéter (Ejemplo 17), poliamida (Ejemplo 18) y acero inoxidable (Ejemplo 19). Los recubrimientos fueron excelentes y fueron flexibles, duraderos, lubricantes e hidrófilos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Síntesis de metacrilato de 4-benzoilfenilo

A un matraz redondo de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética y un embudo de adición se añadió 4-hidroxibenzofenona (1 g, 5,04 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metacrilato (0,39 ml, 4,04 mmoles) en una porción. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota trietilamina (0,7 ml, 5,04 mmoles) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó con agitación durante 1 hora adicional a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla orgánica se lavó con 0,1 % de NaOH (3 x 100 ml) y agua (5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentraron a vacío proporcionando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó

por cromatografía en columna (100 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionando el compuesto como un sólido blanco (rendimiento = 75 %, 1 g).

Ejemplo 2: Síntesis fallida de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo)

5 Este ejemplo demuestra que simplemente combinar una mezcla de precursores no proporciona la síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo). En su lugar, produce una mezcla variada de polímeros, aparentemente como resultado de relaciones de reactividad de precursores variadas. En este caso, se produce evidentemente poli(metacrilato de 4-benzoilfenilo) como se demuestra por los precipitados resultantes.

10 A un matraz cónico de 250 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió *N*-vinil-2-pirrolidinona (NVP) (30 g), metacrilato de 4-benzoilfenilo (0,1 g) y agua desionizada (70 ml). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 minutos mientras que se calentaba a 70 °C. Después de este tiempo, se añadió en una porción azobisisobutironitrilo (AIBN) (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) para iniciar la polimerización. Después de aproximadamente 5 minutos la disolución se volvió turbia y se formaron precipitados insolubles como resultado de la precipitación de poli(metacrilato de 4-benzoilfenilo) en la disolución.

Ejemplo 3: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo)

15 A un matraz cónico de 250 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió NVP (30 g) y agua desionizada (70 ml). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 minutos mientras que se calentaba a 70 °C. Después de este tiempo, se añadió AIBN (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) en una porción. Aproximadamente 8 minutos después de la adición de AIBN, se añadió gota a gota metacrilato de 4-benzoilfenilo (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) durante un periodo de 10 minutos. La polimerización se llevó a cabo durante 1 hora, tiempo después del cual la mezcla viscosa  
20 se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se disolvió en agua (150 ml). La disolución de polímero resultante fue clara, sin pruebas de precipitación de poli(metacrilato de 4-benzoilfenilo). La disolución de polímero se dializó contra agua (10 l) durante 16 h y luego se liofilizó proporcionando el polímero del título como un sólido blanco (rendimiento = 32 g). Se llevó a cabo cromatografía de exclusión molecular (GPC) en el sólido blanco usando un sistema de GPC Perkin-Elmer Series 200 equipado con columnas PL-AQUAGEL-OH 40 y PL-AQUAGEL-OH 50  
25 (300 x 7,5 mm), una precolumna PL-AQUAGEL-OH 5  $\mu\text{m}$  y un detector de índice de refracción (RI). Los pesos moleculares se determinaron con respecto a estrechos patrones de poli(óxido de etileno) / poli(etilenglicol) (Varian, Inc) usando una fase móvil que consistía en 0,02 % de  $\text{NaN}_3$  en agua a un caudal de 1,0 ml/min a 30 °C con una inyección de muestra de 50  $\mu\text{l}$ . Normalmente, se midieron pesos moleculares en el intervalo de 1.000.000  $\text{g mol}^{-1}$ .

30 Ejemplo 4: Síntesis fallida de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de metoxipolietilenglicol 550)

A un matraz cónico de 250 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió NVP (27 g), metacrilato de metoxipolietilenglicol 550 (MPEG 550 metacrilato) (6 g) y agua desionizada (100 ml). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 minutos mientras que se calentaba a 70 °C. Después de este tiempo, se añadió AIBN (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) en una porción para iniciar la polimerización. La disolución se volvió viscosa en el plazo de 5 minutos y se formó un gel en el plazo de 8 minutos de manera que no pudo añadirse el metacrilato de 4-benzoilfenilo. La reacción se terminó mediante la adición de agua desionizada (150 ml). Se dializó el polímero gelificado contra agua (10 l) durante 16 h y luego se liofilizó proporcionando 5 g de producto. El producto polimérico fue insoluble en agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y mezclas de los mismos, que indica que se había proporcionado un producto reticulado. Evidentemente, el metacrilato de MPEG 550 tuvo homo-polimerizado y, como resultado del reticulante residual presente en el monómero, se había formado un gel reticulado insoluble.  
40

El polímero se caracterizó por espectroscopía infrarroja usando un espectrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR. Las muestras se registraron como una película fina. La ausencia de una absorción de C=O (amida) a aproximadamente 1650  $\text{cm}^{-1}$  indicó que no se había incorporado NVP en el polímero.

45 Ejemplo 5: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de metoxipolietilenglicol 550)

A un matraz cónico de 250 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió NVP (27 g) y agua desionizada (100 ml). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  durante 20 minutos mientras que se calentaba a 70 °C. Después de este tiempo, se añadió AIBN (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) en una porción. Aproximadamente 8 minutos después de la adición de AIBN, se añadió gota a gota metacrilato de 4-benzoilfenilo (0,1 g disuelto en NVP, 2 ml) durante un periodo de 10 minutos. Entonces, se añadió gota a gota metacrilato de MPEG 550 (6 g) que contenía metacrilato de 4-benzoilfenilo (0,03 g) (disuelto en NVP, 1 ml) durante un periodo de 10 minutos. El cuidadoso control de la tasa y tiempo de adición del metacrilato de MPEG 550 garantizó que no homopolimerizara el monómero y no reticulara para formar un gel. La polimerización se llevó a cabo durante 1 hora, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 70-75 °C. Después de este tiempo, la reacción se terminó mediante la adición de agua (150 ml). La disolución de polímero se dializó contra agua (10 l) durante 16 h y luego se liofilizó proporcionando el polímero del título como un sólido blanco (rendimiento = 30 g).  
55

El análisis de FT-IR del sólido blanco reveló la presencia de una fuerte absorción a aproximadamente  $1650\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyó a C=O (amida) de NVP polimérica. Una absorción a aproximadamente  $1100\text{ cm}^{-1}$  proporcionó pruebas de la presencia de la unidad de polietilenglicol (C-O-C).

5 Ejemplo 6: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-hidróxido de (2-metacrililoiloxi)etil)dimetil-(3-sulfopropil)amonio]

Se polimerizó el monómero hidróxido de 2-(metacrililoiloxi)etil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MEDSAH) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 5, excepto que se disolvió MEDSAH (6 g) en agua (10 ml) que contenía metacrilato de 4-benzoilfenilo (0,03 g) (disuelto en NVP, 1 ml). El rendimiento del polímero del título fue 29 g.

10 El análisis de FT-IR reveló la presencia de una fuerte absorción a aproximadamente  $1650\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyó a C=O (amida) de NVP polimérica y absorciones debidas a S=O a aproximadamente  $1200\text{ cm}^{-1}$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$  de MEDSAH.

Ejemplo 7: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-hidróxido de (3-metacrililoilamino)propil)dimetil-(3-sulfopropil)amonio]

15 Se polimerizó el monómero hidróxido de 3-(metacrililoilamino)propil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MPDSA) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. El rendimiento del polímero del título fue 29 g.

20 El análisis de FT-IR reveló la presencia de una fuerte absorción a aproximadamente  $1650\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyó a C=O (amida) de la NVP polimérica y absorciones debidas a S=O a aproximadamente  $1200\text{ cm}^{-1}$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$  de MPDSA.

Ejemplo 8: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-2-metacrililoiloxietilfosforilcolina)

Se polimerizó el monómero 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. El rendimiento del polímero del título fue 25 g.

25 El análisis de FT-IR reveló absorciones a aproximadamente  $950$ ,  $1080$  y  $1260\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyeron al grupo fosfato de MPC y una fuerte absorción a aproximadamente  $1650\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyó a C=O (amida) de la NVP polimérica.

Ejemplo 9: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-sulfatoetilmetacrilato de amonio)

30 Se polimerizó sulfatoetilmetacrilato de amonio (SEM) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. El rendimiento del polímero del título fue 28 g.

Ejemplo 10: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-ácido acrílico)

Se polimerizó ácido acrílico (sal de sodio) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. Una vez polimerizado, el pH se redujo a  $\sim 3$  para formar el ácido libre. El rendimiento del polímero del título fue 26 g.

35 Ejemplo 11: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de dimetilaminoetilo)

Se polimerizó metacrilato de dimetilaminoetilo con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 5. El rendimiento del polímero del título fue 29 g.

Ejemplo 12: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-metacrilato de 2-hidroxietilo)

40 Se polimerizó metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 5. El rendimiento del polímero del título fue 30 g.

Ejemplo 13: Síntesis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidinona-co-metacrilato de 4-benzoilfenilo-co-poli(metacrilato de hexanida))

Se polimerizó poli(metacrilato de hexanida) con NVP y metacrilato de 4-benzoilfenilo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. El rendimiento del polímero del título fue 23 g.

45 Ejemplo 14: Recubrimiento de tubo de poli(uretano) con el polímero del Ejemplo 2

Se disolvió el polímero preparado en el Ejemplo 2 en una mezcla de alcohol isopropílico (IPA)/agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió un tubo de poli(uretano) limpio en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez



seco, el tubo de poli(uretano) recubierto se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos. Tras la exposición al agua, el recubrimiento se deslaminó fácilmente de la superficie, que indica que no había ocurrido reticulación química.

Ejemplo 15: Recubrimiento de tubo de poli(uretano) con el copolímero del Ejemplo 3

- 5 Se disolvió el copolímero preparado en el Ejemplo 3 en una mezcla de IPA / agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió un tubo de poli(uretano) limpio en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez seco, el tubo de poli(uretano) recubierto se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos proporcionando un recubrimiento delgado duradero reticulado, que tras la exposición al agua fue altamente lubricante.

Ejemplo 16: Recubrimiento de tubo de poli(uretano) con el copolímero del Ejemplo 5

- 15 Se disolvió el copolímero preparado en el Ejemplo 5 en una mezcla de IPA / agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió un tubo de poli(uretano) limpio en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez seco, el tubo de poli(uretano) recubierto se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos proporcionando un recubrimiento delgado duradero reticulado, que tras la exposición al agua fue altamente lubricante. El recubrimiento también presentó excelente flexibilidad.

20 Ejemplo 17: Recubrimiento de tubo de PEBAX con el copolímero del Ejemplo 5

- 25 Se disolvió el copolímero preparado en el Ejemplo 5 se disolvió en una mezcla de IPA / agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió un tubo de PEBAX limpio en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez seco, el tubo de PEBAX recubierto se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos proporcionando un recubrimiento delgado duradero reticulado, que tras la exposición al agua fue altamente lubricante. El recubrimiento también presentó excelente flexibilidad. PEBAX es un nombre comercial para un copolímero de bloque obtenido por policondensación de un ácido carboxílico poliamida (PA6, PA11, PA12) con un poliéter de terminación de alcohol (PTMG, PEG).

30 Ejemplo 18: Recubrimiento de tubo de poli(amida) con el copolímero del Ejemplo 5

- 35 Se disolvió el copolímero preparado en el Ejemplo 5 en una mezcla de IPA / agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió un tubo de poli(amida) limpio en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez seco, el tubo de poli(amida) recubierto se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos proporcionando un recubrimiento delgado duradero reticulado, que tras la exposición al agua fue altamente lubricante. El recubrimiento también presentó excelente flexibilidad.

Ejemplo 19: Recubrimiento de aguja guía de acero inoxidable con el copolímero del Ejemplo 5

- 40 Se disolvió primero un poliéster comercialmente disponible, tal como DYNAPOL® L490, en THF a una concentración del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió una aguja guía de acero inoxidable limpia en la disolución y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, la aguja guía se sacó lentamente de la disolución y se secó en una estufa a 60 °C durante 30 minutos proporcionando una aguja guía recubierta de poliéster.

- 45 Se disolvió el copolímero preparado en el Ejemplo 5 en una mezcla de IPA / agua dando una concentración de polímero final del 3 % en peso/volumen. Entonces se sumergió la aguja guía recubierta de poliéster en la disolución de recubrimiento y se dejó durante aproximadamente 30 segundos. Después de este tiempo, el tubo se sacó lentamente de la disolución y se dejó secar a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Una vez seca, la aguja guía recubierta se expuso a una lámpara de UV UVASPOT 1000 F durante 3 minutos proporcionando un recubrimiento delgado duradero reticulado, que tras la exposición al agua fue altamente lubricante. El recubrimiento también presentó excelente flexibilidad.

50 DIVULGACIÓN ADICIONAL

- 55 Un recubrimiento sobre un dispositivo médico que comprende capa hidrófila que comprende copolímeros covalentemente reticulados por fotoiniciación de diarilcetonas laterales sobre los copolímeros, polimerizando los copolímeros, antes de la fotoiniciación, a partir de una pluralidad de monómeros que comprenden N-vinilpirrolidiona y monómero de vinilo de diarilcetona, que tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidiona, no más de aproximadamente el 5 % en

peso de monómero de diarilcetona que proporciona las diarilcetonas laterales, y una distribución aleatoria de las diarilcetonas.

5 Un conjunto aislado de polímeros que comprenden copolímeros polimerizados a partir de monómeros que comprenden monómero de N-vinilpirrolidinona y un monómero de vinilo de diarilcetona, teniendo los copolímeros un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidinona, no más de aproximadamente el 5 % en peso de monómero de diarilcetona y una distribución aleatoria de la diarilcetona en el copolímero.

10 Un método de recubrimiento de un dispositivo médico que comprende exponer un dispositivo médico a copolímeros que tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidinona, monómero de diarilcetona presente a no más de aproximadamente el 5 % en peso, y una distribución aleatoria de la diarilcetona en el copolímero, y una fuente de ultravioleta para activar la benzofenona para formar reticulaciones para crear una capa covalentemente reticulada sobre una superficie del dispositivo médico.

15 Un proceso de producción de un copolímero que comprende preparar una disolución de N-vinilpirrolidinona en disolución acuosa, añadir un iniciador de la polimerización de radicales libres disuelto en N-vinilpirrolidinona a la disolución, añadir un monómero de vinilo de arilcetona disuelto en N-vinilpirrolidinona a la disolución, y polimerizar los monómeros para formar un copolímero al azar de la N-vinilpirrolidinona y el monómero de diarilcetona.

20 Un copolímero que comprende unidades monoméricas hidrófilas y un arilo y/o unidades monoméricas de diarilcetona, y un esqueleto de polietileno, en el que los copolímeros tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de las unidades monoméricas hidrófilas, no más de aproximadamente el 5 % en peso de unidades monoméricas de diarilcetona y una distribución aleatoria de las unidades monoméricas de diarilcetona a lo largo del esqueleto de polietileno del copolímero.

25 Un proceso de producción de un copolímero que comprende preparar una disolución de un monómero hidrófilo en disolución acuosa, añadir un iniciador de la polimerización de radicales libres disuelto en el monómero hidrófilo a la disolución, añadir un monómero de diarilcetona disuelto en el monómero hidrófilo a la disolución, y polimerizar los monómeros para formar un copolímero al azar del monómero hidrófilo y el monómero de diarilcetona.

30 Un recubrimiento hidrófilo sobre un dispositivo médico que comprende copolímeros de polietileno covalentemente reticulados por diarilcetonas laterales en los copolímeros, en el que el copolímero comprende unidades monoméricas hidrófilas y unidades monoméricas de vinilo de diarilcetona, que tienen un peso molecular promedio superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de las unidades monoméricas hidrófilas, no proporcionando más de aproximadamente el 5 % en peso de unidades monoméricas de diarilcetona las diarilcetonas laterales, y una distribución aleatoria de las diarilcetonas a lo largo del esqueleto de polietileno.

35 Un método de recubrimiento de un dispositivo médico que comprende exponer un dispositivo médico a copolímeros que tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidinona, monómero de diarilcetona presente en no más de aproximadamente el 5 % en peso, y una distribución aleatoria de la diarilcetona en el copolímero, y activar la diarilcetona en el copolímero para formar reticulaciones para crear una capa covalentemente reticulada sobre una superficie del dispositivo médico.

40 Un dispositivo médico que comprende un copolímero o un recubrimiento como se exponen en el presente documento, dispositivo médico que puede incluir un dispositivo médico como se expone en el presente documento.

45 Un método, copolímero, recubrimiento o proceso en el que (i) un recubrimiento del copolímero tiene un coeficiente de fricción de no más de aproximadamente 0,2 o reduce un coeficiente de fricción más de aproximadamente el 50 %; los expertos apreciarán inmediatamente que se contemplan todos los intervalos y valores dentro de los intervalos explícitamente establecidos y/o (ii) en el que la diarilcetona es benzofenona y/o (iii) en el que el monómero de diarilcetona comprende un grupo metacrilato o un grupo acrilato y/o (iv) en el que la diarilcetona de los copolímeros está seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4,4'-dihidroxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, 2,4,4'-trihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil)benzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, cloruro de 4-benzoilbenzoilo, 4-isocianatobenzofenona, dianhídrido 3,3',4,4'-tetracarboxílico de benzofenona, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2',3,5-triclorobenzofenona, 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, bencil-4-hidroxifenilcetona, bencil-2,4-dihidroxifenilcetona, 2-fenil-2',4',6'-trihidroxiacetofenona y/o (v) en el que el monómero de diarilcetona comprende un grupo polimerizable

5 seleccionado del grupo que consiste en grupos acrilato, grupos metacrilato y grupos metilmetacrilato y/o (vi) en el que la pluralidad de monómeros comprende además uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de poli(etilenglicol), metacrilato de poli(propilenglicol), metacrilato de metil éter de poli(etilenglicol),  
10 metacrilato de etil éter de poli(etilenglicol), metacrilato de 3-trimetoxisililpropilo, ácido vinilsulfónico (sal de sodio), sulfatoetilmecrilato de amonio, monómero de ácido 2-acriloilamido-2-metilpropanosulfónico, hidróxido de [2-(metacriloiloxi)etil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MEDSAH), hidróxido de [3-(metacriloilamino)propil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MPDSAH), 2-metacriloiloxietilfosforilcolina (MPC), ácido acrílico (sal de sodio), metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), poli(metacrilato de hexanida) y metacrilato de clorhexidina y/o (vii) en el que la pluralidad de monómeros comprende además un monómero que comprende un grupo lateral de polietilenglicol y/o (viii) en el que la pluralidad de monómeros comprende además un monómero que comprende un grupo lateral que termina en un grupo sulfonato y/o (ix) en el que la pluralidad de monómeros comprende además un monómero que comprende un grupo lateral de sililo y/o (x) en el que la pluralidad de monómeros comprende además un monómero que comprende un grupo de ión bipolar y/o (xi) en el que la pluralidad de monómeros  
15 comprende además un monómero que comprende un grupo hidroxilo y/o (xii) en el que los copolímeros, antes de la fotoiniciación, consisten esencialmente en el producto de polimerización de N-vinilpirrolidina y el monómero de diarilcetona.

## REIVINDICACIONES

1. Un recubrimiento sobre un dispositivo médico que comprende

una capa hidrófila que comprende copolímeros covalentemente reticulados por fotoiniciación de diarilcetonas laterales en los copolímeros,

5 siendo los copolímeros, antes de la fotoiniciación, polimerizados a partir de una pluralidad de monómeros que comprenden N-vinilpirrolidinona y monómero de vinilo de diarilcetona, que tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente del 60 % en peso de N-vinilpirrolidinona, no más de aproximadamente el 5 % en peso de monómero de diarilcetona que proporciona las diarilcetonas laterales, y una distribución aleatoria de las diarilcetonas.

10 2. El recubrimiento de la reivindicación 1, en el que el monómero de vinilo de diarilcetona comprende un grupo metacrilato o un grupo acrilato.

3. El recubrimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la diarilcetona de los copolímeros está seleccionada del grupo que consiste en benzofenona, 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4,4'-dihidroxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, 2,4,4'-trihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil)benzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, cloruro de 4-benzoilbenzoilo, 4-isocianatobenzofenona, dianhídrido 3,3',4,4'-tetracarboxílico de benzofenona, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2',3,5-triclorobenzofenona, 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, bencil-4-hidroxifenilcetona, bencil-2,4-dihidroxifenilcetona, 2-fenil-2',4',6'-trihidroxiaacetofenona.

4. El recubrimiento de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de monómeros comprende además uno o más monómeros seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de poli(etilenglicol), metacrilato de poli(propilenglicol), metacrilato de metil éter de poli(etilenglicol), metacrilato de etil éter de poli(etilenglicol), 3-metacrilato de trimetoxisililpropilo, ácido vinilsulfónico (sal de sodio), sulfatoetilmecacrilato de amonio, monómero de ácido 2-acriloilamido-2-metilpropanosulfónico, hidróxido de [2-(metacriloiloxi)etil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MEDSAH), hidróxido de [3-(metacriloilamino)propil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio (MPDSA), 2-metacriloiloxietilfosforilcolina (MPC), ácido acrílico (sal de sodio), metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), poli(metacrilato de hexanida) y metacrilato de clorhexidina.

5. El recubrimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la pluralidad de monómeros comprende además uno o más monómeros seleccionados de metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilatos de n-alquilo, acrilato de metiletilo, acrilato de etilo, acrilatos de n-alquilo e hidroxietilmecacrilato.

6. El recubrimiento de la reivindicación 5, en el que el uno o más monómeros seleccionados incluyen un acrilato de n-alquilo o un metacrilato de n-alquilo, en el que el grupo n-alquilo es un grupo propilo, butilo, pentilo o hexilo.

7. El recubrimiento de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de monómeros comprende además un monómero que comprende un grupo lateral de polietilenglicol, un grupo lateral que termina en un grupo sulfonato, un grupo lateral de sililo, un grupo de ión bipolar o un grupo hidroxilo.

8. El recubrimiento de la reivindicación 1, en el que los copolímeros, antes de la fotoiniciación, consisten esencialmente en el producto de polimerización de la N-vinilpirrolidinona y el monómero de vinilo de diarilcetona.

9. El recubrimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo médico está seleccionado del grupo que consiste en una prótesis endovascular, una aguja guía, un cable del marcapasos, un catéter, un globo médico, un tubo de alimentación nasogástrica, una línea de PICC y un tubo endotraqueal.

10. Un conjunto aislado de polímeros solubles en agua que comprende

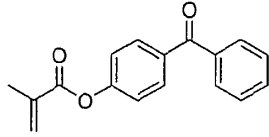
copolímeros polimerizados a partir de monómeros que comprenden monómero de N-vinilpirrolidinona y un monómero de vinilo de diarilcetona,

50 teniendo los copolímeros un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidinona, no más de aproximadamente el 5 % en peso de monómero de diarilcetona y una distribución al azar de la diarilcetona en el copolímero.

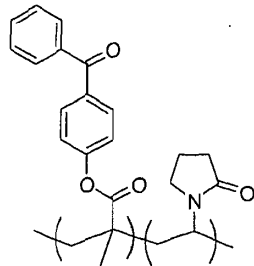
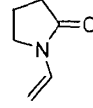
11. Un conjunto aislado de polímeros solubles en agua según la reivindicación 10, reticulables por exposición a una fuente de ultravioleta para activar la diarilcetona para formar reticulaciones covalentes.

12. Un método de recubrimiento de un dispositivo médico que comprende
- 5 recubrir un dispositivo médico con copolímeros que tienen un peso molecular promedio en peso superior a aproximadamente 100.000, al menos aproximadamente el 60 % en peso de N-vinilpirrolidina, monómero de vinilo de diarilcetona presente a no más de aproximadamente el 5 % en peso, y una distribución aleatoria de la diarilcetona en el copolímero, y
- exponer el dispositivo recubierto a una fuente de ultravioleta para activar la diarilcetona para formar reticulaciones para crear una capa covalentemente reticulada sobre una superficie del dispositivo médico.
13. El método de la reivindicación 12, en el que los copolímeros, antes de la fotoiniciación, consisten esencialmente en el producto de polimerización de la N-vinilpirrolidina y el monómero de vinilo de diarilcetona.
- 10 14. El método de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el dispositivo médico está seleccionado del grupo que consiste en una prótesis endovascular, una aguja guía, un cable del marcapasos, un catéter, un tubo de alimentación nasogástrica, una línea de PICC y un tubo endotraqueal.
- 15 15. El método de la reivindicación 12, en el que el dispositivo médico está seleccionado del grupo que consiste en una prótesis endovascular, una aguja guía, un cable del marcapasos, un catéter, un tubo de alimentación nasogástrica, una línea de PICC y un tubo endotraqueal, y se expone a los copolímeros por un método elegido del grupo que consiste en pulverizar, sumergir y pintar, y los copolímeros se exponen al dispositivo médico en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, agua, tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos, comprendiendo el método además evaporar el disolvente y secar la capa a una temperatura que oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 °C.
- 20 16. Un proceso de producción de un copolímero que comprende
- preparar una disolución de N-vinilpirrolidina en disolución acuosa,
- añadir un iniciador de la polimerización de radicales libres disuelto en N-vinilpirrolidina a la disolución,
- añadir un monómero de vinilo de diarilcetona disuelto en N-vinilpirrolidina a la disolución, y polimerizar los monómeros para formar un copolímero al azar de la N-vinilpirrolidina y el monómero de vinilo de diarilcetona.
- 25 17. El proceso de la reivindicación 16, en el que el monómero comprende un grupo acrilato o un grupo metacrilato.
18. El proceso de la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en el que el monómero de vinilo de diarilcetona comprende metacrilato de 4-benzoilfenilo.

**Fig. 1B**  
metacrilato de 4-benzoilfenilo



**Fig. 1A**  
*N*-vinilpirrolidona



**Fig. 1C**