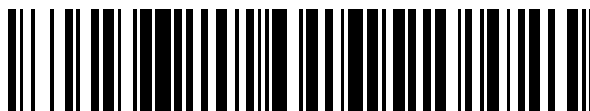


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 150**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/54** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2014 PCT/EP2014/052089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2014 E 14702592 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2950832**

54 Título: **Revestimiento para sustrato**

30 Prioridad:

**04.02.2013 US 201361760258 P**  
**26.02.2013 EP 13156858**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.11.2018**

73 Titular/es:

**W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**  
**555 Paper Mill Road**  
**Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**ANTONI, PER;**  
**NYSTRÖM, DANIEL;**  
**PIETRZAK, KRZYSZTOF y**  
**VINCENT, LARS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 692 150 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

Revestimiento para sustrato

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a revestimientos hidrófilos para sustratos tales como dispositivos médicos, dispositivos analíticos, dispositivos de separación y otros artículos industriales que incluyen membranas y materiales textiles y a métodos para la preparación de dichos dispositivos.

**Antecedentes de la invención**

10 Los dispositivos médicos tales como catéteres, cables-guía, fundas retráctiles y endoprótesis vasculares tienen comúnmente revestimientos superficiales destinados a aumentar el rendimiento físico del dispositivo y mejorar la durabilidad a largo plazo. De particular interés son los revestimientos hidrófilos que también pueden conferir lubricidad al dispositivo revestido.

15 La lubricidad describe la propiedad de "naturaleza deslizante" o "suavidad". Los revestimientos lubricados son particularmente útiles para los dispositivos intracorporales, donde su lubricidad tiene como resultado menores fuerzas friccionales una vez que se introduce el dispositivo y se mueve en el interior del cuerpo, mejorando de este modo la sensación de comodidad del paciente y reduciendo la inflamación y el daño sobre los tejidos. Los revestimientos lubricados varían en cuanto a composición pero, para su uso en un entorno acuoso *in vivo*, dichos revestimientos son típicamente hidrófilos y humectables. Así como la reducción de fricción, los revestimientos hidrófilos tienden a ser resistentes a la adhesión de proteínas, por tanto tienen potencial para reducir o eliminar la trombosis. Los ejemplos de materiales con revestimiento hidrófilo incluyen revestimientos basados en polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno) y poliuretano, como se describe en el documento US 4.642.267 y el documento US 6.461.311.

20 La fabricación de revestimientos lubricados e hidrófilos para su uso *in vivo* puede presentar diversas dificultades. Dichos revestimientos, con frecuencia, se preparan usando disolventes orgánicos donde es preciso retirar las trazas residuales para que estén por debajo de los límites de toxicidad de acuerdo con la presente recomendación y práctica. Los dispositivos médicos revestidos también deben ser capaces de soportar procedimientos de esterilización sin que el revestimiento se vea alterado física y/o químicamente o experimente deslaminado a partir del dispositivo.

25 Un enfoque para la formación del revestimiento hidrófilo consiste en atrapar físicamente polímeros con funcionalidad hidrófila dentro de una red de un polímero de soporte que proporcione la adherencia necesaria a la superficie del sustrato. Estos revestimientos, con frecuencia, hacen referencia a redes inter-penetrantes (IPN) y generalmente consisten en un primer polímero funcional que confiere las propiedades deseadas al revestimiento (en este caso naturaleza hidrófila) y un polímero de soporte que está químicamente reticulado, con el fin de formar una red polimérica reticulada. El documento WO2008/130604 divulga una IPN formada por interdispersión de una red polimérica hidrófila tal como polietileno glicol con monómeros ionizables tales como ácido acrílico, a continuación polimerización del monómero ionizable para formar la IPN, que cuando se hincha con agua se dice que forma revestimientos de elevada resistencia de compresión y lubricidad.

30 No obstante, una desventaja de tener el polímero hidrófilo atrapado dentro de la IPN en lugar de estar químicamente unido al revestimiento, es que el polímero hidrófilo puede migrar fuera de la IPN con el tiempo. Como tal, el revestimiento pierde lubricidad de forma gradual. Más significativamente, no obstante, la liberación de dichas partículas a partir de los revestimientos de dispositivos intracorporales puede suponer un riesgo para la salud del paciente. Por tanto, la minimización de la formación de partículas resulta importante para muchos dispositivos médicos. Debería apreciarse que la formación de partículas no constituye una preocupación para las IPN - todos los revestimientos poliméricos pueden formar potencialmente partículas sobre la superficie que se pueden liberar *in vivo*.

35 Aunque la liberación *in vivo* de las partículas/agregados (conocidas como formación de partículas) a partir de la superficie del revestimiento puede suponer dificultades en cuanto al diseño y fabricación del revestimiento, la retirada del propio revestimiento por medio de deslaminado o desligado del sustrato también supone un problema potencial, tanto en términos de riesgos para la salud mencionados anteriormente como de durabilidad del revestimiento.

40 Considerando la durabilidad, se puede retirar el revestimiento del sustrato ya sea por medio de erosión gradual de la sustancia del revestimiento y/o porque el revestimiento se deslice de la superficie del sustrato. De este modo, una forma de mejorar la durabilidad del revestimiento consiste en reforzar la unión entre el revestimiento y la superficie del sustrato. Esto se puede conseguir, entre otros, tratando la superficie a revestir con una imprimación con el fin de lograr una mejor adhesión entre el revestimiento y la superficie.

45 Una imprimación ideal es aquella que se pueda aplicar universalmente a cualquier sustrato. En este sentido, el uso de polidopamina como imprimación ha suscitado un gran interés debido al descubrimiento de que la simple

5 inmersión de un sustrato en una disolución acuosa diluida de dopamina, tamponada a pH alcalino, tiene como resultado la deposición espontánea de una película de polidopamina sobre el sustrato. Messersmit et al. (Science, 2007, 318, 426-430) demostraron que se puede formar un revestimiento de polidopamina sobre prácticamente cualquier tipo de superficie de sustrato, incluyendo metales, óxidos metálicos, cerámicas, polímeros sintéticos y una amplia gama de otros materiales hidrófilos e hidrófobos. Los revestimientos de polidopamina se han usado como plataforma para la conjugación de polímeros sintéticos o biomoléculas a una superficie, como se ilustra en el documento WO2011/005258 que divulga la unión de un polietilenglicol con funcionalidad de amina ("PEG-NH<sub>2</sub>") a un revestimiento de polidopamina, para proporcionar una capa externa hidrófila para la prevención de la formación de una biopelícula.

10 Los revestimientos que son hidrófilos y preferentemente lubricados pueden modificarse ventajosamente para incluir un agente que tenga actividad farmacológica, tal como un anticoagulante, con el fin de conferir propiedades beneficiosas adicionales al revestimiento. El documento US 2003/0135195 muestra un dispositivo médico tal como un catéter con un revestimiento hidrófilo altamente lubricado, formado a partir de una mezcla de polímero de poliuretano alifático coloidal, una disolución acuosa de poli(1-vinilpirrolidona-co-2-dimetilaminoetilmetacrilato)-PVP y dendrímeros. El documento muestra que se puede aplicar el revestimiento al dispositivo por medio de inmersión del dispositivo en una dispersión coloidal del polímero de poliuretano alifático en una disolución de poli(1-vinilpirrolidona-co-2-dimetilaminoetilmetacrilato)-PVP y un agente activo (por ejemplo, heparina) en una mezcla de dendrímero, agua, N-metil-2-pirrolidona y trietilamina. El documento también muestra que la heparina puede estar presente en los huecos dentro de los dendrímeros, y que la heparina introducida eluye a partir de la matriz polimérica hidrófila a una velocidad predeterminada.

El documento WO2004/020012 (Surmodics) divulga una composición de revestimiento que se usa para aumentar la fricción estática de una superficie de un dispositivo de administración que comprende un dispositivo médico. Se dice que un componente monomérico de poliéter tiene, como ejemplo, metoxi poli(etilenglicol)metacrilato que contiene un grupo alqueno individual y no es susceptible de reticulación.

25 El documento WO2012/047755 divulga un dispositivo médico que comprende: un polímero de base que tiene superficies injertadas que comprenden una matriz copolimérica lubricada e hidrófila injertada.

En resumen, existe demanda de revestimientos hidrófilos mejorados para superficies, en particular para las superficies de los dispositivos que se insertan en el organismo. Preferentemente, dichos revestimientos son lubricados, duraderos, no tóxicos, de baja formación de partículas, estériles, biocompatibles y de aplicación sencilla a una superficie.

30 a una superficie.

### Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un sustrato con una superficie que tiene un revestimiento hidrófilo que tiene un copolímero reticulado de los componentes A y B, y componentes opcionales C y D; en el que

35 el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno o alquino; y

40 el componente D, si está presente, comprende uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados independientemente entre grupos tiol, alqueno y alquino;

45 donde el copolímero reticulado se forma por medio de polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente);

en el que el revestimiento hidrófilo opcionalmente comprende el componente E que comprende uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente);

y en el que el revestimiento hidrófilo está covalentemente unido a la superficie del sustrato.

50 Como se explica en los ejemplos, se ha comprobado que los revestimientos de la presente invención, en al menos ciertas realizaciones, son altamente lubricados y duraderos, al tiempo que también son no tóxicos, estables frente a la esterilización y el curado, biocompatibles y de baja formación de partículas, y se aplican de forma sencilla a la superficie requerida de un sustrato de manera independiente de la superficie.

**Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra una realización de la invención en la que se forma una unión covalente entre la superficie del sustrato y el revestimiento hidrófilo por medio de la reacción de radicales unidos a la superficie sobre la superficie del sustrato.

- 5 La Figura 2 muestra una realización de la invención, en la que se forman los radicales en la fase líquida y se inicia la polimerización en la fase líquida y sobre la superficie del sustrato, generándose un revestimiento hidrófilo unido covalentemente de los componentes A y B.

La Figura 3 muestra diversas estructuras propuestas para polidopamina.

La Figura 4 muestra una representación esquemática de una realización de la invención.

- 10 La Figura 5 muestra las mediciones de ángulo de contacto de un revestimiento de imprimación de polidopamina sobre portabojetos de vidrio que se han pretratado usando el método A o el método B (véase Ejemplo 1a).

La Figura 6 muestra la absorbancia UV de benzofenona como función de la concentración (véase el Ejemplo 2).

La Figura 7 muestra el análisis FTIR de los revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3.3.

- 15 La Figura 8 muestra los valores de lubricidad durante 15 ciclos para el revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.15.

La Figura 9 muestra los valores de lubricidad durante 15 ciclos para el revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.19.

La Figura 10 muestra los valores de lubricidad durante 15 ciclos para los revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3.5.

- 20 La Figura 11 muestra los valores de lubricidad durante 15 ciclos para los revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3.6.

La Figura 12 muestra los espectros de absorción UV/Visible esquemáticos superpuestos para benzofenona y tioxantona.

**Descripción detallada de la invención**

- 25 Sustrato

Se puede revestir potencialmente cualquier sustrato con un revestimiento hidrófilo de la invención, usando el método de la invención, aunque dichos revestimientos son particularmente útiles para dispositivos médicos, dispositivos analíticos, dispositivos de separación, u otros artículos industriales que incluyen membranas y materiales textiles.

- 30 Para los fines de la presente solicitud de patente, la expresión "dispositivo médico" hace referencia a dispositivos intracorporales o extra-corporales pero más normalmente a dispositivos médicos intracorporales.

De este modo, en una realización, el sustrato es un dispositivo médico. En otra realización, el sustrato es un dispositivo médico intracorporal. En una realización adicional, el sustrato es un dispositivo médico extracorporal.

- 35 Los ejemplos de dispositivos médicos extracorporales que pueden ser permanentes o dispositivos médicos intracorporales temporales incluyen endoprótesis vasculares que incluyen endoprótesis vasculares con bifurcación, endoprótesis vasculares expansibles con globo, endoprótesis vasculares auto-expansibles, endoprótesis vasculares-injertos que incluyen endoprótesis-vasculares con bifurcación, injertos que incluyen injertos vasculares, injertos con bifurcación, dilatadores, dispositivos vasculares de oclusión, filtros embólicos, dispositivos para embolectomía, vasos sanguíneos artificiales, dispositivos de control permanente sanguíneo, válvulas cardíacas artificiales, electrodos para marcapasos, cables-guía, derivaciones cardíacas, circuitos de derivación cardiopulmonar, cánulas, tapones, dispositivos de administración de fármacos, globos, dispositivos de parches para tejidos, bombas sanguíneas, parches, derivaciones cardíacas, líneas de infusión crónica, líneas arteriales, dispositivos para infusiones continuas subaracnoideas, tubos de alimentación, derivaciones SNC (por ejemplo, una derivación ventriculopleural, una derivación VAN o una derivación VP), derivaciones del peritoneo ventricular, derivaciones auriculares y ventriculares, derivaciones portosistémicas y derivaciones para ascitis.

- 45 Ejemplos adicionales de dispositivos médicos intraperitoneales que pueden ser permanentes o temporales son catéteres. Los ejemplos de catéteres incluyen, sin limitación, catéteres venosos centrales, catéteres intravenosos periféricos, catéteres de hemodiálisis, catéteres tales como catéteres revestidos que incluyen catéteres venosos implantables, catéteres venosos atunelados, catéteres coronarios útiles para angiografía, angioplastia, o procedimientos de ultrasonidos en el corazón o en venas periféricas y arterias, catéteres de infusión arterial hepática, CVC (catéteres venosos centrales), catéteres intravenosos periféricos, catéteres de vena central con
- 50

inserción periférica (líneas PIC), catéteres arteriales pulmonares con punta de globo de flujo dirigido, catéteres de nutrición parenteral total, catéteres de permanentes crónicos (por ejemplo, catéteres gastrointestinales permanentes crónicos y catéteres genitourinarios permanentes crónicos), catéteres de diálisis peritoneal, catéteres CPB (derivación cardiopulmonar), catéteres urinarios y microcatéteres (por ejemplo, para aplicación intracraneal).

- 5 Los dispositivos médicos incluyen sistemas de administración del dispositivo endovascular tales como endoprótesis vasculares, dispositivos de oclusión, válvulas, etc. catéteres de diagnóstico que contienen capacidad de formación de imágenes o espectroscopia, cables de colocación, catéteres o fundas.

En una realización específica, el sustrato es un dispositivo médico seleccionado entre el grupo que consiste en endoprótesis vasculares que incluyen endoprótesis vasculares con bifurcación, endoprótesis vasculares expansibles con globo y endoprótesis vasculares auto-expansibles, endoprótesis vasculares-injertos que incluyen endoprótesis vasculares-injertos con bifurcación, injertos que incluyen injertos vasculares e injertos con bifurcación, dispositivos vasculares de oclusión, filtro embólicos, dispositivos para embolectomía, catéteres que incluyen microcatéteres, catéteres venosos centrales, catéteres intravenosos periféricos y catéteres para hemodiálisis, vasos sanguíneos artificiales, fundas que incluyen fundas retráctiles, dispositivos de control sanguíneo permanente, válvulas cardíacas artificiales, electrodos para marcapasos, cables-guía, derivaciones cardíacas, circuitos de derivación cardiopulmonar, cánulas, tapones, dispositivos de administración de fármacos, globos, dispositivos para parches de tejidos y bombas sanguíneas.

Los ejemplos de dispositivos médicos extracorporales son dispositivos no implantables tales como dispositivos de tratamiento sanguíneo extracorporal y dispositivos de transfusión. Los dispositivos pueden tener aplicación 20 neurológica, periférica, cardíaca, ortopédica, dérmica y ginecológica, entre otras.

En otra realización, las endoprótesis vasculares anteriormente mencionadas se pueden usar en aplicaciones cardíacas, periféricas o neurológicas. En otra realización, dichas endoprótesis vasculares-injertos se pueden usar en aplicaciones cardíacas, periféricas o neurológicas.

En otra realización, las fundas anteriormente mencionadas pueden ser una funda terapéutica y de diagnóstico para intervención, fundas de administración endovascular de diámetro convencional y grande, fundas para dispositivo de introducción arterial con y sin control hemostático y con y sin manejo de dirección, fundas para micro-dispositivos de introducción, fundas para acceso a diálisis, fundas-guía y fundas percutáneas; todas ellas para acceso en micro-aplicaciones y aplicaciones carótidas, renales, transradiales, pediátricas y a través de tabique.

En otra realización, dicho dispositivo médico se puede usar en aplicaciones neurológicas, periféricas, cardíacas, 30 ortopédicas, dérmicas o ginecológicas.

Un dispositivo analítico puede ser, por ejemplo, un soporte sólido para llevar a cabo un proceso analítico tal como cromatografía o un ensayo inmunológico, química reactiva o catálisis. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen portaobjetos, derivaciones, placas de pocillos y membranas. Un dispositivo de separación puede ser, por ejemplo, un soporte sólido para llevar a cabo un proceso de separación tal como purificación de proteínas, cromatografía de afinidad o intercambio iónico. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen filtros y columnas.

La superficie a revestir puede ser toda la superficie del sustrato, o únicamente una parte de la superficie del sustrato. Determinados sustratos pueden tener una superficie externa y una superficie interna, pudiendo estar cualquiera de ellas o ambas revestidas. Por ejemplo, los sustratos tubulares, tales como vasos sanguíneos artificiales, tienen una superficie interna, o luz, que se puede revestir independientemente de la superficie externa. Puede ocurrir que la superficie que comprende una superficie interna y externa únicamente requiera el revestimiento de la superficie interna. Por el contrario, puede suceder que únicamente se requiera el revestimiento de la superficie externa. Usando el método de la invención, es posible aplicar un revestimiento diferente a, por ejemplo, las superficies externa e interna del sustrato.

En una realización, hasta un 99 %, por ejemplo hasta un 95 %, 90 %, 75 %, 50 % o 25 % de la superficie del sustrato está revestida con el revestimiento hidrófilo. En una realización, las superficies tanto interna como externa del sustrato están revestidas. En otra realización, únicamente la superficie externa del sustrato está revestida. En una realización, el sustrato a revestir es de forma tubular y tiene una superficie interna o luz, que puede estar revestida independientemente de la superficie externa. La superficie del sustrato puede ser porosa o no porosa.

En otra realización, se pueden revestir selectivamente partes de la superficie del sustrato ajustando la composición de la superficie del sustrato, por ejemplo, se puede revestir una superficie de un sustrato que comprenda hidrógenos susceptibles de abstracción mientras que las partes de la superficie del sustrato que no contienen átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción no se revisten con un revestimiento hidrófilo de la presente invención.

Materiales de sustrato útiles en la presente invención

El sustrato puede comprender o estar formado por un metal o material cerámico o polímero inorgánico u orgánico, de origen natural o sintético, entre otros.

De este modo, por ejemplo, puede estar formado por un material o polímero orgánico o inorgánico, de origen natural o sintético tal como poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, amidas de bloques de poliéter, poliimidias, policarbonatos, poli(sulfuros de fenileno), poli(óxidos de fenileno), poliéteres, siliconas, policarbonatos, polihidroxietilmetacrilato, polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico), caucho, caucho de silicona, polihidroxiácidos, polialilamina, poli(alcohol alílico), poliacrilamida y poli(ácido acrílico), polímeros estirénicos, politetrafluoroetileno y copolímeros de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Algunas de estas clases se encuentran disponibles como polímeros tanto termoestables como termoplásticos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" se debe usar para hacer referencia a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 y así sucesivamente. Los bio-reabsorbibles, tales como poli(D,L-lactida) y poliglicólidos y copolímeros de los mismos, también son útiles. Las poliamidas útiles incluyen, pero sin limitación, nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6. Los ejemplos de tales copolímeros de dichos materiales incluyen las amidas de bloques de poliéter, disponibles en Efl Atochem Nort America en Filadelfia, Pa. con el nombre comercial de PEBAX®. Otro copolímero apropiado es poliésteramida. Los copolímeros de poliéster apropiados incluyen, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), poli(éteres de éster) y copolímeros de elastómeros de poliéster tales como los disponibles en DuPont en Wilmington, Del. con el nombre comercial de HYTRELRTM. Los elastómeros de copolímeros de bloques tales como los copolímeros que tienen bloques terminales de estireno, y bloques medios formados por butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno y similares pueden emplearse en la presente memoria. Otros copolímeros de bloques estirénicos incluyen acrilonitrilo-estireno y copolímeros de bloques de acrilonitrilo-butadieno-estireno. También, se pueden emplear en la presente memoria copolímeros de bloques en los cuales los elastómeros termoplásticos de copolímero de bloques particular están formados por segmentos duros de un poliéster o una poliamida y segmentos blandos de un poliéter. Otros sustratos útiles son poliestireno, poli(metil)metacrilatos, poli(acrilonitrilos), poli(vinilacetatos), poli(alcoholes vinílicos), polímeros que contienen cloro tales como poli(cloruro de vinilo), polioximetileno, policarbonatos, poliamidas, poliimidias, poliuretanos, fenólicos, resinas amino-epoxis, poliésteres, siliconas, plásticos basados en celulosa y plásticos de tipo caucho.

Se pueden emplear combinaciones de estos materiales con y sin reticulación.

Opcionalmente, los sustratos poliméricos se pueden mezclar con materiales de relleno y/o colorantes. De este modo, los sustratos apropiados incluyen materiales pigmentados tales como materiales poliméricos pigmentados.

En una realización, el sustrato biocompatible es una amida de bloques de poliéter, tal como PEBAX®.

Los polímeros fluorados tales como fluoropolímeros, por ejemplo politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, copolímeros de éter tetrafluoroetileno perfluoroalquinílico (TFE/PAVE), copolímeros de éter de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinílico (PMVE) y combinaciones de los anteriores con y sin reticulación entre las cadenas poliméricas, polietileno expandido, policloruro de vinilo, poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, mezclas y copolímeros o derivados de los mismos pueden resultar útiles.

Otros sustratos apropiados incluyen proteínas, tales como seda y lana, agarosa y alginato. De igual forma, se pueden usar determinados metales como sustratos para la presente invención. Los metales apropiados incluyen, pero sin limitación, metales biocompatibles, titanio, acero inoxidable, acero inoxidable de alto contenido de nitrógeno, oro, plata, rodio, cinc, platino, rubidio, cobre y magnesio y combinaciones de los mismos. Las aleaciones apropiadas incluyen aleaciones de cobalto-cromo tales como L-605, MP35 N, Elgiloy, aleaciones de níquel-titanio (tales como Nitinol), tántalo y aleaciones de niobio, tales como Nb-1% Zr y otras. Los sustratos cerámicos pueden incluir, sin limitación, óxidos de silicona, óxidos de aluminio, alúmina, sílice, hidroxiapatitas, vidrios, óxidos de calcio, polisilanoles y óxido de fósforo.

En una realización, dicho metal biocompatible es una aleación de níquel-titanio, tal como Nitinol.

Revestimiento hidrófilo

El revestimiento hidrófilo de la presente invención comprende los componentes A y B, y componentes opcionales C, D y E, como se describe a continuación.

Componente A

El componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino. Los grupos alqueno y/o alquino del componente A toman parte en la reacción de polimerización por radicales para formar el copolímero. De manera apropiada, el componente A comprende y de manera más apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno.

Debería apreciarse que los átomos de carbono dentro de los grupos alqueno y/o alquino tienen que incluirse dentro de la limitación C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>. La expresión "monómero hidrófilo" se conoce bien por parte de la persona experta en la técnica y engloba ampliamente monómeros que tienen afinidad por el agua y tienden a ser solubles en disolventes

polares y acuosos. Los disolventes polares incluyen, sin limitación, alcoholes (tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol), tetrahidrofurano, DMF, DMSO, EtOAc y dioxano, y disoluciones acuosas de todos los disolventes anteriormente mencionados).

5 En una realización, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos un grupo alqueno o alquino. En otra realización, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos un grupo alqueno. Los grupos alqueno y/alquino pueden ser grupos terminales o no terminales.

10 Típicamente, el componente A juega el papel de un monómero estructural que polimeriza para formar un polímero con buena estabilidad estructural y durabilidad. De este modo, cuanto mayor sea la proporción del componente A en el copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D, más duradero cabe esperar que sea el copolímero. No obstante, si la proporción del componente A es demasiado elevada, el copolímero resultante y el revestimiento pierden flexibilidad.

15 El carácter hidrófilo del monómero puede proceder de los grupos funcionales (diferentes de alqueno y alquino) que posee. Dichos grupos funcionales puede estar en posición terminal o colgante, o pueden formar un enlace dentro de la molécula. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "monómero hidrófilo que porta un grupo funcional" debería adoptarse como un monómero hidrófilo que comprende un grupo funcional que puede ser integral con el monómero (es decir, un agente de enlace dentro del monómero) y/o un grupo colgante o grupo funcional terminal. De este modo, en una realización el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino, y de igual forma uno o más grupos seleccionados entre éster, éter, carboxilo, hidroxilo, tiol, ácido sulfónico, sulfato, amino, amido, fosfato, cetona y aldehído. Debería apreciarse que así como los grupos alqueno y/o alquino, los grupos adicionales también deben incluirse dentro de la limitación de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>. Los grupos funcionales pueden ser neutros o con carga. Por ejemplo, un grupo amino puede ser neutro o se puede protonar o, por el contrario, se puede sustituir para formar un compuesto de amonio cuaternario. De igual forma, los grupos carboxilo y los grupos fosfato pueden estar presentes en forma desprotonada y, de este modo, pueden presentar carga negativa. También se contemplan los monómeros hidrófilos zwitteriónicos tales como monómeros hidrófilos zwitteriónicos que portan restos de betaína o fosforilcolina. En otra realización, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino, y también uno o más grupos carboxilo. En una realización adicional, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos un grupo alqueno y un grupo carboxilo.

20 Los monómeros hidrófilos pueden ser de cadena lineal, cíclicos o ramificados. En una realización el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más de monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>13</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub> o C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino. En una realización, los monómeros hidrófilos del componente A pueden portar cada uno de ellos uno o más grupos alqueno. En otra realización, los monómeros hidrófilos del componente A pueden portar cada uno de ellos uno o más grupos alquino. Preferentemente, los monómeros hidrófilos del componente A portan grupos alqueno.

35 En una realización, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y o alquino, en el que dicho uno o más monómeros hidrófilos tienen un peso molecular de 40-500 Da, por ejemplo de 40-100 Da, 40-90 Da o 70-90 Da.

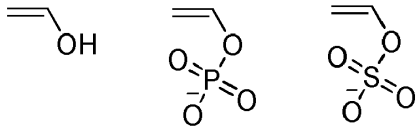
De manera apropiada, el componente A contiene un grupo alqueno o alquino individual y, por tanto, no forma reticulaciones dentro del copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D.

En una realización, el componente A comprende un grupo carboxilato.

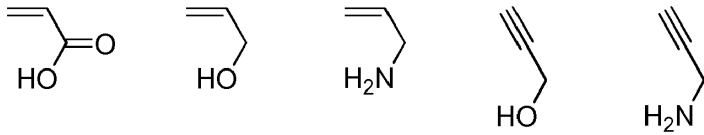
45 Los ejemplos específicos del componente A incluyen, sin limitación, ácido acrílico, ácido metacrílico, alcohol vinílico, alcohol alílico, vinil amina, alil amina, poli(acrilato de etilenglicol), acrilato de oligoetilenglicol, metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), acrilamida, metacrilamida, N-vinilpirrolidona, acrilato de glicidilo, metacrilato de glicidilo, sulfonato de 4-estireno. En una realización, el componente A es ácido acrílico. En otra realización, el componente A es ácido metacrílico. En una realización adicional, el componente A comprende y de manera apropiada consiste en ácido acrílico y/o ácido metacrílico.

50 Los ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> se muestran a continuación. También resultan útiles en la presente invención las sales de los monómeros hidrófilos cargados siguientes.

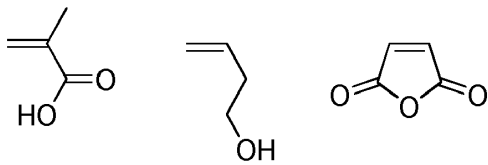
Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>



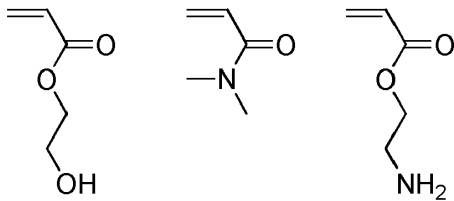
Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>3</sub>



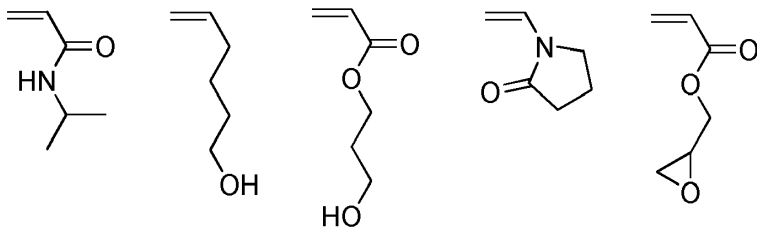
5 Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>4</sub>



Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>5</sub>

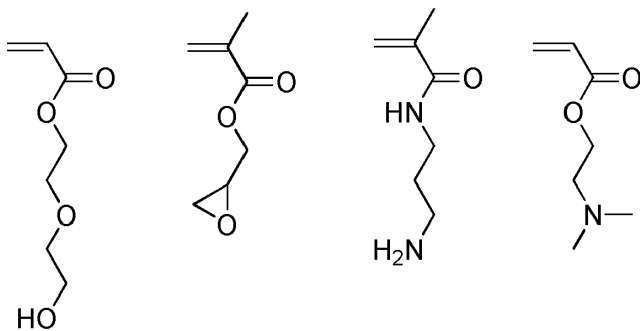


Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>6</sub>

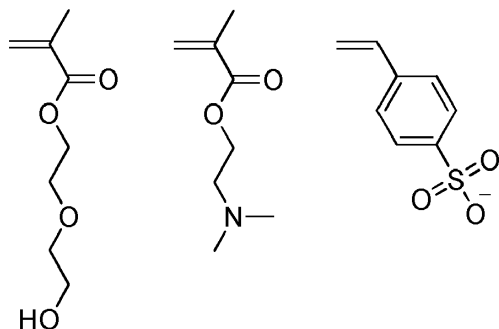
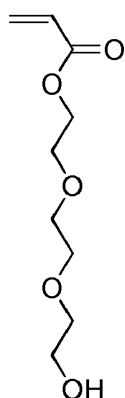


10

Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>7</sub>





Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>8</sub>Ejemplos de monómeros hidrófilos C<sub>9</sub>

## 5 Componente B

El componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. Los grupos alqueno y/o alquino del componente B toman parte en la reacción de polimerización por radicales para formar el copolímero. En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno dos o más grupos alqueno.

La expresión "polímero hidrófilo" se conoce bien por parte de la persona experta en la técnica y engloba ampliamente polímeros que tienen afinidad por el agua y tienden a ser solubles en disolventes polares y acuosos. Los disolventes polares incluyen, pero sin limitación, alcoholes (tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol), tetrahidrofurano, DMF, DMSO, EtOAc y dioxano, y disoluciones acuosas de todos los disolventes anteriormente mencionados.

El Componente B tiene un carácter hidrófilo y típicamente confiere lubricidad al copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D. De este modo, cuanto mayor sea la proporción del componente B en el copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D, más lubricado cabe esperar que sea el revestimiento.

En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos grupos alqueno y/o alquino. En otra realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos grupos alqueno.

En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en el que dichos grupos alqueno y/o alquino son grupos alqueno y/o alquino terminales. Debería apreciarse que el componente B puede independientemente portar grupos alqueno o alquino y pueden ser ambos alqueno y alquino funcionalizados. De este modo, se pretende que el polímero hidrófilo que "porta dos o más grupos alqueno y/o alquino" abarque un polímero hidrófilo con un grupo alqueno y un grupo alquino.

Los polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino pueden formarse por medio de funcionalización de un polímero hidrófilo pre-conformado con un grupo alqueno y/o alquino. Dicho polímero pre-conformado debe tener grupos reactivos apropiados, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, tiol, azida, oxirano, alcoxiamina y/o carboxilo. Dichos grupos reactivos pueden estar en los extremos del polímero hidrófilo, a lo largo de la cadena principal del polímero hidrófilo, o en ambas posiciones. El polímero pre-conformado con grupos reactivos puede hacerse reaccionar a continuación con un reactivo funcionalizado de alqueno o alquino con un grupo reactivo complementario tal como ácido carboxílico, éster activado o cloruro de ácido, amina o alcohol.

En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en el que el polímero hidrófilo está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en ácido hialurónico, un derivado de ácido hialurónico, poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de N-polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), un derivado de poli(óxido de etileno), un poliaquilen glicol, un derivado de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG) o un derivado de polipropilen glicol (PPG)), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), un derivado de poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), un derivado de poli(ácido acrílico), silicona, un derivado de silicona, polisacárido, un derivado de polisacárido, polisulfobetaina, un derivado de polisulfobetaina, policarboxibetaína, un derivado de policarboxibetaína, un polialcohol tal como poliHEMA, un poliácido tal como un alginato, dextrano, agarosa, poli-lisina, poli(ácido metacrílico), un derivado de poli(ácido metacrílico), polimetacrilamida, un derivado de polimetacrilamida, una poliacrilamida, un derivado de poliacrilamida, polisulfona, un derivado de polisulfona, poliestireno sulfonado, un derivado de poliestireno sulfonado, polialilamina, un derivado de polialilamina, polietilenimina, un derivado de polietilenimina, polioxazolina, un derivado de polioxazolina, poliamina y un derivado de poliamina. Los polímeros de bloques de los polímeros anteriormente mencionados también resultan útiles; poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetilen-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida).

En otra realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en el que el polímero hidrófilo está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en ácido hialurónico, un derivado de ácido hialurónico, poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG) o un derivado de polipropilen glicol (PPG), poli(alcohol vinílico) y un derivado de poli(alcohol vinílico).

Cuando se hace referencia al polímero hidrófilo como derivado, por ejemplo " un derivado de poliamina", no se pretende incluir la derivatización del alqueno o alquino - esto hace referencia a la derivatización adicional. De este modo, un "derivado de poliamina" puede incluir una poliamina funcionalizada con, por ejemplo, grupos tiol, hidroxilo o azida, que pueden estar modificados posteriormente para portar grupos alqueno y/o alquino.

En una realización adicional, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos de forma independiente dos o más grupos alqueno y/o alquino, en los que el polímero hidrófilo está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG) y un derivado de polipropilen glicol (PPG). También se contemplan los copolímeros de los mismos (por ejemplo, copolímeros de etilen glicol y propilen glicol), terpolímeros de los mismos y mezclas de los mismos.

En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos grupos alqueno. En otra realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG) o un derivado de polipropilen glicol (PPG) que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. En una realización preferida, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros PEG que portan cada uno de ellos dos grupos alqueno. En otra realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en los que dichos grupos alqueno y/o alquino son grupos alqueno y/o alquino terminales.

Cuando el componente B comprende y de manera apropiada consiste en un polímero hidrófilo de poliéter, el polímero generalmente tiene funcionalidad de alqueno y alquino por medio de sus grupos terminales. Los polímeros de poliéster, de la manera más frecuente, tienen terminación de un grupo hidroxilo, no obstante otros grupos terminales incluyen, sin limitación, amino y tiol. Cualquiera de estos grupos pueden estar funcionalizados con la funcionalidad de alqueno y/o alquino requerida. Los reactivos apropiados para la introducción de la funcionalidad de alqueno incluyen reactivos funcionalizados con alqueno que incluyen un grupo saliente (por ejemplo, halógeno), ácidos carboxílicos con funcionalidad de alqueno, cloruros de ácido y ésteres activados, o compuestos de acrilato. Los reactivos apropiados para la introducción de la funcionalidad de alquino incluyen reactivos con funcionalidad de alquino que incluyen un grupo saliente (por ejemplo, halógeno), ácidos carboxílicos con funcionalidad de alquino, cloruros de ácido y ésteres activados. De este modo, el polímero de poliéter puede estar independientemente funcionalizado con alqueno o alquino por medio de al menos dos enlaces que incluyen, pero sin limitación: enlaces de éter, tioéter, amina, éster, tioéster, amida y carbamato. Variando el enlace usado en el componente B, se puede variar la naturaleza del copolímero resultante. En una realización, el enlace es un enlace de éster (véase por ejemplo, la fórmula (I) siguiente). En otra realización, el enlace es un enlace de amida (véase por ejemplo la fórmula (II) siguiente). El componente B puede ser biodegradable o bioestable.

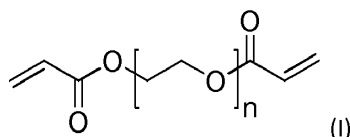
La persona experta apreciará que las calidades técnicas de los polímeros di-funcionales (tales como dihidroxil PEG) pueden contener cantidades pequeñas del polímero mono-funcional correspondiente (por ejemplo, monohidroxilo), que cuando se someten a funcionalización con grupos alqueno o alquino forman un polímero funcionalizado con mono-alqueno o alquino. De este modo, aunque el componente B se defina como que consiste en uno o más

polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, se tolera una pequeña cantidad (funcionalmente insignificante) de polímero hidrófilo con funcionalidad de alqueno o alquino, y queda englobado dentro de la definición del componente B.

5 En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros de polietileno glicol (PEG), que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. Preferentemente, cada polímero de PEG porta dos grupos alqueno. PEG es un compuesto de poliéter, que en forma lineal tiene la fórmula general  $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ . Generalmente, las versiones ramificadas, incluyendo hiper-ramificadas y versiones dendríticas también se contemplan y se conocen en la técnica. Típicamente, un polímero ramificado tiene un resto nuclear central y una pluralidad de cadenas poliméricas ligadas al núcleo de ramificación central. PEG se usa  
10 comúnmente en formas ramificadas que se pueden preparar por medio de adición de óxido de etileno a diversos polioles, tales como glicerol, oligómeros de glicerol, pentaeritritol y sorbitol. El resto de ramificación central también puede proceder de diversos amino ácidos, tales como lisina. El poli(etileno glicol) ramificado puede venir representado en forma general como  $R-(-PEG-OH)_m$  en la que  $r$  procede de un resto nuclear, tal como glicerol, oligómeros de glicerol o pentaeritritol, y  $m$  representa el número de átomos. También se pueden usar las moléculas  
15 de PEG de multi-brazo, tales como las descritas en los documentos US 5.932.462; US 5.643.575; US 5.229.490; US 4.289.872; US 2003/0143596; WO 96/21469 y WO 93/21259.

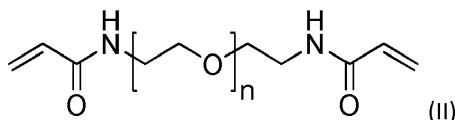
Cuando el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros de polietileno glicol (PEG), que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, de manera apropiada los polímeros de PEGG son polímeros de PEG con funcionalidad de diacrilato.

20 En una realización, el uno o más polímeros de PEG con funcionalidad de diacrilato son de fórmula (I):



en la que  $n$  es 10-50.000, por ejemplo 15-50.00, por ejemplo 100-400, de manera apropiada 150-260.

En otra realización, el uno o más polímeros de PEG con funcionalidad de diacrilato son de fórmula (II):



25 en la que  $n$  es 10-50.000, por ejemplo 15-5.000, por ejemplo 100-400, de manera apropiada 150-260.

Cuando el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros de PEG que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno o alquino, los polímeros de PEG tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 600-2.000.000 Da, 60.000-2.000.000 Da, 40.000-2.000.000 Da, 400.000-1.600.000 Da, 800-1.200.000 Da, 600-40.000 Da, 600-20.000 Da, 4.000-16.000 Da o 8.000-12.000 Da.

30 En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en los que cada polímero hidrófilo tiene independientemente un peso molecular de 600-40.000 Da, 600-20.000 Da, 4.000-16.000 Da o 8.000-12.000 Da.

El componente B puede consistir en dos o más (por ejemplo, dos) polímeros hidrófilos diferentes que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. Por ejemplo, el componente B puede consistir en dos polímeros de poliéter diferentes, que tienen cada uno de ellos un peso molecular diferente. De este modo, en una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en dos polímeros hidrófilos diferentes que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. En otra realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en dos polímeros de poliéter diferentes que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. En una realización adicional, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en dos polímeros de PEG de peso molecular diferente que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino. En una realización, el componente B comprende y de manera apropiada consiste en un primer polímero de PEG que porta dos grupos alqueno que tienen un peso molecular medio de 600-40.000 Da, 600-20.000 Da, 4.000-16.000 Da, o 8.000-12.000 Da y un segundo polímero de PEG que porta dos grupos alqueno, presentando dicho segundo polímero de PEG un peso molecular medio de 60.000-2.000.000 Da, 40.000-2.000.000 Da, 400.000-1.600.000 Da o  
45 800.000-1.200.000 Da.

De manera apropiada, el segundo polímero de PEG con peso molecular medio más elevado estará presente en un porcentaje en peso menor (% en peso) que el primer polímero de PEG de peso molecular medio más bajo. Por ejemplo, cuando el componente B comprende y de manera apropiada consiste en dos polímeros de PEG de peso molecular diferente, al menos un 99 % (en peso) del componente B será de polímero de peso molecular medio más

bajo, por ejemplo al menos un 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 %, 90 %, 85 % o un 80 % (en peso). La adición de polímero de PEG de peso molecular significativamente más elevado tiende a tener un efecto de aumento de la lubricidad del revestimiento hidrófilo final. No obstante, si la proporción de copolímero de PEG de peso molecular más elevado es demasiado grande, la cantidad de reticulación dentro del copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D se reduce, lo cual puede tener un impacto en la durabilidad del revestimiento hidrófilo.

#### Componente C

El componente C es un componente opcional en el revestimiento hidrófilo de la invención. Si está presente, el componente C comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno o alquino (de manera apropiada un grupo alqueno o alquino). El grupo alqueno o alquino del componente C toma parte en la reacción de polimerización por radicales para formar el copolímero.

La expresión "agente beneficioso" incluye cualquier agente que confiera un efecto deseado particular cuando esté comprendido en el revestimiento hidrófilo de la invención. Los ejemplos de agentes beneficiosos incluyen un agente que tenga actividad farmacológica, un agente conductor, un agente lubricante o un agente adhesivo. Por ejemplo, los agentes beneficiosos pueden ser un agente que tenga actividad farmacológica, un agente conductor o un agente adhesivo.

"Un agente que tenga actividad farmacológica", tal y como se usa en la presente memoria, que se usa de forma intercambiable con el término "fármaco" es un agente que induce una bio-respuesta.

Los ejemplos de agentes que tienen actividad farmacológica incluyen, pero sin limitación, agentes anti-trombogénicos, agentes hemostáticos, agentes anti-angiogénicos, agentes angiogénicos, agentes anti-microbianos, agentes anti-proliferativos, antes proliferativos y agentes anti-inflamatorios.

#### Agentes que tienen actividad farmacológica

##### Agentes anti-trombogénicos

Los agentes anti-trombogénicos se pueden usar para prevenir o aliviar el efecto adverso pronunciado de coagulación de la sangre que puede suceder cuando se inserta un dispositivo médico en el organismo. Los ejemplos de agentes anti-trombogénicos incluyen heparina, derivados de heparina, hirudina, eptifibatida, tirofibrano, uroquinasa, D-Fe-Pro-Arg, clorometilcetona, un compuesto que contiene péptido RGD, AZX100 un péptido celular que se parece a HSP20 (Capstone Therapeutics Corp., EE.UU.), inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de plaquetas, anticuerpos anti-trombina, anticuerpos del receptor anti-plaquetas, aspirina, inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de plaquetas (clopidogrel y abciximab) y péptidos antiplaquetas, cumadinas (antagonistas de vitamina K de la clase 4-hidroxicumarina como varfarina), argatrobano, trombomodulina y proteínas anti-coagulantes. Los agentes anti-trombogénicos pueden incluir también enzimas tales como apirasa. Dichas sustancias pueden tener carga (por ejemplo, aniónica) o no. Otros ejemplos son glicosaminoglicanos, disulfato de dermatano, disulfato de dermatano, análogos y derivados de los mismos.

El término "heparina" hace referencia a una molécula de heparina, un fragmento de una molécula de heparina o un derivado de heparina. Los derivados de heparina pueden ser cualquiera variación funcional o estructura de heparina. Las variaciones representativas incluyen sales de metales alcalinos o alcalino térreos de heparina, tales como, heparina de sodio (por ejemplo, Hepsal o Pularin), heparina de potasio (por ejemplo, Clarin), heparina de litio, heparina de calcio (por ejemplo, Calciparine), heparina de magnesio (por ejemplo, Cuteparine) y heparina de bajo peso molecular (preparado por medio de despolimerización oxidativa o escisión desaminativa, por ejemplo, Ardeparin sodio o Dalteparin). Otros ejemplos incluyen sulfato de heparano, heparinoides, compuestos basados en heparina y heparina que tiene un contra-ión hidrófobo. Otras entidades coagulantes incluyen composiciones sintéticas de heparina denominadas como composiciones "fondaparinux" (por ejemplo, Arixta de GlaxoSmithKline) que implican la inhibición con mediación de antitrombina del factor Xa. Los derivados adicionales de heparina incluyen heparinas y restos de heparina modificados por medio de, por ejemplo, degradación de ácido nitroso suave (documento US 4.613.665) u oxidación con peryodato (documento US 6.653.457) y otras reacciones de modificación conocidas en la técnica en las que la bioactividad del resto de heparina se conserva de forma esencial.

##### Agentes hemostáticos

Se pueden usar agentes hemostáticos para detener el sangrado, hemorragia o flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos o parte del organismo con el fin de evitar la pérdida masiva de sangre. Pueden provocar la agregación de las plaquetas y la formación de coágulos y se usan para detener el sangrado en los procedimientos quirúrgicos. Los ejemplos de agentes hemostáticos son sellantes de fibrina, agentes hemostáticos absorbibles con y sin trombina, disoluciones de trombina, colágeno, colágeno microfibrilar, gelatina, esponjas de gelatina, celulosa oxidada y regenerada, cera ósea, polímeros que contiene glucosamina, quitosano, extractos de plantas, minerales, rFVII y anti-fibrinolíticos.

Agentes anti-angiogénicos

Los agentes anti-angiogénicos bloquean la angiogénesis tumoral y los dianocitos endoteliales vasculares. Los ejemplos de agentes anti-angiogénicos son sunitinib, bevacizumab, itraconazol, suramina y tetrahidromolibdato.

Agentes angiogénicos

- 5 Los agentes angiogénicos se pueden usar en aplicaciones en las que se desea la proliferación celular. Los ejemplos de agentes angiogénicos incluyen factores de crecimiento y proteína RGD.

Agentes anti-microbianos

- 10 Un agente anti-microbiano es un término general para fármacos, sustancias químicas u otras sustancias que bien matan o ralentizan la proliferación de microbios. Entre los agentes anti-microbianos están los fármacos antibacterianos, los agentes antivíricos, agentes antifúngicos y fármacos antiparasíticos. Los ejemplos de agentes anti-microbianos incluyen compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en diamidinas, yodo y yodóforos, peroxígenos, fenoles, bisfenoles, halofenoles, biguanidinas, compuestos de plata, triclosano, clorhexidina, triclocarbano, hexaclorofeno, dibromopropamidina, cloroxilenol, fenol y cresol o combinaciones de los mismos y sales y combinaciones de los mismos, un antibiótico, eritromicina, orvancumicina; dopamina, mesilato de bromocriptina, mesilato de pergolida u otro agonista de dopamina; u otro agente radioterapéutico; compuestos que contienen yodo, compuestos que contiene bario, oro, tántalo, platino, tungsteno u otro metal que funciona como agente radioopaco; un péptido, una proteína, una enzima, un componente de matriz extracelular, un componente celular u otro agente biológico; captoprilo, enalaprilu u otro inhibidor de enzima de conversión de angiotensina (ACE); ácido ascórbico, nitrofurazona, cloruro de benzalconio, antibióticos tales como rifampina, cefalosporinas de gentamicina, aminoglicósidos, nitrofurantoína y minociclina, ácido salicílico, alfatocoferol, superóxido dismutasa, deferoxiamina, un 21-aminoesteroide (lasaroide) u otro agente de neutralización de radicales libres, un agente de formación de quelatos de hierro o antioxidante; angiopeptina; una forma radiomarcada con <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H, <sup>131</sup>I, <sup>32</sup>P o <sup>36</sup>S u otra forma radiomarcada de cualquiera de los anteriores; o una mezcla de cualquiera de estos. Otros ejemplos son agentes citotóxicos, agentes citostáticos y agentes que influyen en la proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores de la recuperación de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; citoquinas; hormonas o una combinación de los mismos.
- 15
- 20
- 25

Agente proliferativos

Los agentes proliferativos estimulan la proliferación celular y ejemplos son promotores de la proliferación de células vasculares tales como factores de crecimiento, activadores de transcripción y promotores de traducción.

- 30 Agentes anti-proliferativos

- Los agentes anti-proliferativos son sustancias usadas para prevenir o retardar la dispersión de células tales como inhibidores de la proliferación de células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor de factor de crecimiento, represores de transcripción, represores de traducción, inhibidores de replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra los factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteína quinasa y tirosina quinasa (por ejemplo, tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes de reducción de colesterol; angiopoyetinas. También se incluyen agentes que evitan la restenosis por medio de la reducción o prevención de la proliferación celular, especialmente en células de musculo liso, cuando se inserta un dispositivo en el organismo. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, agentes anti-proliferativos tales como micofenolato mofetilo, azatioprina, paclitaxel y sirolimus. Otros ejemplos son agentes anti-neoplásicos y anti-mióticos tales como cilostazol, everolimus, dicumarol, zotarolimus, carvedilol y los fármacos de unión a dominio de taxano principal, tales como paclitaxel y análogos del mismo, epotiolina, discodermolida, docetaxel, partículas ligadas a proteína de paclitaxel tales como ABRAXANE.RTM (ABRAXANE es una marca registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel complejoado con una ciclodextrina apropiada (o molécula de tipo ciclodextrina), rapamicina y análogos de la misma, rapamicina (o análogos de rapamicina) complejada con una ciclodextrina apropiada (o molécula de tipo ciclodextrina), ARNsi, 17-beta-estradiol, 17-beta-estradiol complejoado con una ciclodextrina apropiada, dicumarol, dicumarol complejoado con una ciclodextrina apropiada, beta-lapachona y análogos de la misma, 5-fluoracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación celular en músculo liso, e inhibidores de timidina quinasa; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína.
- 35
- 40
- 45
- 50

Agentes anti-inflamatorios

- Los agentes anti-inflamatorios son fármacos que reducen la inflamación. Muchos esteroides, que son glucocorticoides específicos, reducen la inflamación o el hinchamiento por medio de la unión a receptores de glucocorticoide. Con frecuencia, estos fármacos se denominan corticoesteroides. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) son activos para contrarrestar la enzima ciclooxigenasa (COX). Algunos ejemplos comunes de NSSID son, sin limitación, aspirina, ibuprofeno y naproxeno. También se pueden contemplar otros inhibidores de
- 55

COX específicos. Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios son dexametasona, prednisolona, esteroides tales como corticoesterona, budenosido, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y análogos relacionados).

- 5 Los agentes específicos que tienen actividad farmacológica que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero sin limitación, heparina, derivados de heparina, trombina, colágeno, itraconazol, suramina, proteína RGD, compuestos de plata, triclosano, clorhexidina, factores de crecimiento, paclitaxel, sirolimus, everolimus, dexametasona y esteroides.

#### Agentes adhesivos

- 10 Los agentes adhesivos son compuestos químicos usados para aumentar la adherencia o adhesividad de la superficie. Pueden ser compuestos de alto o bajo peso molecular. Las superficies con propiedades adherentes permiten la unión y hacen que el despegado del revestimiento resulte más difícil. Los agentes adhesivos incluyen, pero sin limitación, sistemas parcialmente curados, sistemas que contienen epóxido, adherentes y espumas de los mismos. Se pueden usar muchos biopolímeros-proteínas, carbohidratos, glicoproteínas y mucopolisacáridos para formar hidrogeles que contribuyen a la adhesión.

#### 15 Agentes lubricantes

- Los agentes lubricantes son compuestos que pueden aumentar la naturaleza hidrófila de la presente invención cuando se introducen. Los ejemplos de agentes hidrófilos son un polímero hidrófilo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en ácido hialurónico, un derivado de ácido hialurónico, poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de poli-N-vinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), un derivado de poli(óxido de etileno), un polialquilen glicol, un derivado de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG) o un derivado de polipropilen glicol (PPE)), poliglicidol, poli(alcohol vinílico), un derivado de poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), un derivado de poli(ácido acrílico), silicona, un derivado de silicona, polisacárido, un derivado de polisacárido, polisulfobetaina, un derivado de polisulfobetaina, policarboxibetaina, un derivado de policarboxibetaina, un polialcohol tal como poliHEMA, un poliácido tal como un alginato, dextrano, agarosa, poli-lisina, poli(ácido metacrílico), un derivado de poli(ácido metacrílico), polimetacrilamida, un derivado de polimetacrilamida, una poli(acrilamida), un derivado de poli(acrilamida), polisulfona, un derivado de polisulfona, poliestireno sulfonado, un derivado de poliestireno sulfonado, polialilamina, un derivado de polialilamina, polietilenimina, un derivado de polietilenimina, polioxazolina, un derivado de polioxazolina, poliamina y un derivado de poliamina. Los polímeros de bloques de los polímeros mencionados anteriormente son también útiles; por ejemplo poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetilen-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida).
- 20
- 25
- 30

#### Agentes conductores

- 35 Los agentes conductores también se pueden incorporar en el revestimiento de la presente invención para proporcionar superficies conductoras para dispositivos tales como electrodos. Los ejemplos de agentes conductores incluyen polifluorenos, polifenileno, polipirenos, poliazuleno, polinaftaleno, polipirroles (PPY), policarbazoles, poliindoles, poliazepinas, polianilinas, politiofenos (PT), poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT), poli(sulfuro de p-fenileno), poli(acetileno) (PAC), poli(p-fenileno vinileno) (PPV) o derivados de los mismos.

#### Intervalos de peso para el componente C

- 40 En una realización, el componente C tiene un peso molecular de 2.000.000 Da o menos. En otra realización, el componente C tiene un peso molecular entre 100.000 Da y 1.500.000 Da.

En una realización, el componente C tiene un peso molecular de 100.000 Da o menos por ejemplo de 50.000 Da o menos (por ejemplo de 50-3.000 Da) por ejemplo 25.000 Da o menos (por ejemplo 9.000-20.000 Da por ejemplo 9.000-11.000 Da) por ejemplo 1.000 Da o menos (por ejemplo 150-600 Da).

- 45 En otra realización, el componente C es una proteína que tiene un peso molecular entre 40.000 Da y 80.000 Da. En otra realización, el componente C es un agente conductor polimérico que tiene un peso molecular entre 1.000 Da y 30.000 Da.

- 50 En una realización, el componente C está presente y comprende y de forma apropiada consiste en heparina o un derivado de heparina que porta uno o más (por ejemplo uno) grupos alqueno o alquino, de manera apropiada uno o más (por ejemplo, uno) grupo alqueno. La heparina o derivado de heparina como se ha descrito anteriormente puede modificarse por medio de cualquier método apropiado para portar grupos alqueno o alquino. El Ejemplo 6 describe una síntesis específica de heparina metacrilada de criterio de valoración. El Ejemplo 5.7 explica el modo en el que se puede preparar un revestimiento de la invención que comprende dicha heparina incorporada dentro del copolímero.

55

## Componente D

El Componente D es un componente opcional en el revestimiento hidrófilo de la invención. Si está presente, el componente D comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan dos o más grupos funcionales independientemente seleccionados entre grupos tiol, alqueno o

- 5      alqueno. Los grupos funcionales de D toman parte en la reacción de polimerización por radicales para formar el copolímero. Por ejemplo, el componente D comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos tiol, por ejemplo dos grupos tiol. Los grupos tiol participan en la reacción de polimerización por radicales libres por medio de reacciones de tiolen/ino para formar un copolímero reticulado.
- 10     La presencia de un componente D opcional puede tender a mejorar la estabilidad estructural del copolímero y además la estabilidad estructural del revestimiento. La presencia del componente opcional D puede tender a mejorar la durabilidad del revestimiento.

Los agentes de reticulación de bajo peso molecular (incluyendo PEG de bajo peso molecular) típicamente tienen un peso molecular menor de 1000 Da por ejemplo menor de 600 Da por ejemplo 100-1000 Da por ejemplo 100-600 Da.

- 15     En una realización, el agente de reticulación puede ser, sin limitación, diacrilato propoxilato de bisfenol A, diacrilato de 1,3-butanodiol, diacrilato de 1,4-butanodiol, dimetacrilato de 1,3-butanodiol, dimetacrilato de 1,4-butanodiol, N,N'-(1,2-dihidroxietileno)bisacrilamida, tetracrilato de di(trimetilolpropano), dimetacrilato de diuretano, N,N'-etilenbis(acrilamida), 1,3-diglicerolato diacrilato de glicerol, dimetacrilato de glicerol, triacrilato propoxilato de glicerol (1PO/OH), diacrilato de 1,6-hexanodiol, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol, diacrilato etoxilato de 1,6-hexanodiol, bisacrilato de 1,6-hexanodiolbis[oxi(2-hidroxi-3,1-propanodiol)], bis[6-(acriloxi)hexanoato] hidroxipivalato de hidroxipivalato, diacrilato de neopentil glicol, monoestearato diacrilato de pentaeritritol, triacrilato propoxilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, diacrilato de poli(propileno glicol), dimetacrilato de poli(propileno glicol), 1,3,5-triacrilolhexahidro-1,3,5-triazina, diacrilato de triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decanodimetanol, diacrilato benzoato de trimetilolpropano, triacrilato etoxilato de trimetilolpropano, triacrilato propoxilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de tri(propileno glicol) o isocianurato de tris[2-(acrililoxi)etilo]. También son útiles los PEG de bajo peso molecular acrilados o metacrilados.

En una realización, el agente de reticulación puede ser, sin limitación, N,N'-metileno-bisacrilamida, metacrilato de 3-(acrililoxi)-2-hidroxipropilo o fosfato de bis[2-(metacrililoxi)etilo]. También son útiles acrilamidas y metacrilamida derivatizadas a partir de PEG de bajo peso molecular.

- 30     En otra realización, el agente de reticulación puede ser, sin limitación, un polialilo tal como 2,4,6-trialiloxi-1,3,5-triazina, 1,3,5-trialilo-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona, éter trimetilolpropano alílico, éter trimetilolpropano dialílico, éter alílico de pentaeritritol, carbonato de dialilo, maleato de dialilo y succinato de dialilo. También son útiles los PEG de bajo peso molecular con funcionalidad de alilo.

- 35     En otra realización, el agente de reticulación puede ser, pero sin limitación, un PEG tiolado polifuncional tal como hexa(etileno glicol) ditiol, 1,2-etanoditiol, 1,3-propanoditiol, 2,3-dimercapto-1-propanol y 1,3,5-triazin-2,4,6-tritiol.

En otra realización, el agente de reticulación puede ser, sin limitación, 1,6-heptadieno, 3-(aliloxi)-1-propino, éter propargílico y 2-metil-1-buten-3-ino. También son útiles los PEG de bajo peso molecular con funcionalidad de alquino.

- 40     En una realización preferida, el agente de reticulación puede ser, sin limitación, PEG de bajo peso molecular funcionalizado con alquino y/o tiol y/o alqueno.

Se puede incluir ventajosamente un componente D que contenga tiol para reducir la sensibilidad del sistema frente a la inhibición de oxígeno de la reacción de polimerización.

## Componente E

- 45     El Componente E, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos, en los que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente). La presencia del componente E tiende a modificar las propiedades del revestimiento hidrófilo que lo comprende.

En una realización, el componente E está unido covalentemente al copolímero. Esta realización es particularmente apropiada cuando se desea evitar cualquier elución a partir del revestimiento del componente E.

- 50     En una realización, el componente E no está covalentemente unido al copolímero. Por ejemplo, el componente E está asociado iónicamente al copolímero. Alternativamente, el componente E puede quedar atrapado dentro del copolímero sin estar química o iónicamente unido al copolímero. Por ejemplo, el componente E puede adsorberse en el copolímero por medio de un proceso que implica el hinchamiento del copolímero pre-conformado sobre la superficie del sustrato con una disolución que comprende el componente E. El componente E se puede introducir en

los huecos del polímero a medida que se hincha.

De este modo, en determinadas realizaciones, el componente E puede eluir a partir del revestimiento hidrófilo con el tiempo. Esto resulta particularmente útil si el componente E es un agente farmacológico, en el que la administración sistémica así como la administración local del agente resultan ventajosas. Se puede controlar la distribución y la elución con el tiempo.

5

El componente E puede ser una mezcla de sub-componentes en la que (al menos) un subcomponente está ligado de forma covalente al copolímero y (al menos) un subcomponente no se encuentra covalentemente unido al copolímero.

10

Los agentes beneficiosos incluyen los descritos en la sección encabezada por "Componente C". Los agentes beneficiosos pueden estar o no funcionalizados - por ejemplo puede estar funcionalizados cuando se unen covalentemente al copolímero.

Los agentes beneficiosos como el componente E incluyen sales que cuando entran en contacto con el agua contribuyen a la conductividad del revestimiento hidrófilo. Dichas sales pueden ser, pero sin limitación, cloruro de litio, sodio o potasio. Los metales tales como oro y plata también se pueden usar como agentes conductores.

15

De este modo, por ejemplo, el componente E se puede hacer reaccionar con el copolímero ya formado de los componentes A y B (y otros componentes C y D opcionales) como revestimiento sobre el sustrato, en una reacción posterior a la reacción de polimerización.

20

Por ejemplo, si el componente A fuera ácido acrílico y el componente B fuera polímero de PEG con funcionalidad de diacrilato, entonces el copolímero resultante de los componentes A y B tendría grupos colgantes de ácido carboxílico. Esos grupos de ácido carboxílico sobre la superficie del copolímero podrían reaccionar entonces con un componente E funcionalizado de forma apropiada (por ejemplo, usando agentes de acoplamiento tales como carbodiimida y el componente E funcionalizado con una amina). Alternativamente, el componente E podría estar funcionalizado con grupos triol y unirse a continuación a grupos residuales de alqueno o alquino sobre la superficie del copolímero de los componentes A y B y opcionalmente C y/o D bajo irradiación UV por medio de una reacción de tiol-eno o tiol-ino.

25

El componente E se puede introducir por medio de acoplamiento covalente del componente E al revestimiento usando química de carbodiimida para formar un enlace de amida, reacciones de aminación reductiva para formar un enlace de amina, reacciones de azida-alquino para formar un enlace de triazol y reacciones de tio-alqueno/ino para formar un enlace de tioéter.

30

Los métodos anteriormente mencionados son simplemente a modo de ejemplo y la persona experta podría aplicar cualquiera técnica de acoplamiento apropiada para unir covalentemente el componente E al copolímero. En este aspecto de la realización, el componente E puede tener tendencia a residir mayoritariamente sobre la superficie externa de un revestimiento del polímero sobre el sustrato. En otro aspecto, el componente E se puede distribuir por todo el revestimiento.

35

En una realización, el componente E está presente y comprende y de manera apropiada consiste en o comprende heparina o un derivado de heparina que se puede acoplar covalentemente, de criterio de valoración de punto individual o punto múltiple, al copolímero como revestimiento sobre el sustrato. En otra realización, el componente E está presente y comprende y de manera apropiada consiste en o comprende heparina o un derivado de heparina que se puede acoplar covalentemente, de criterio de valoración de punto individual o punto múltiple, a una poliamina tal como polietilenimina que puede estar químicamente asociada al copolímero como revestimiento sobre el sustrato. Heparina o el derivado de heparina como se han descrito anteriormente pueden modificarse por medio de cualquier método apropiado con el fin de facilitar el acoplamiento al revestimiento. Los Ejemplos 5.2-5.4 y el Ejemplo 5.8 describen el modo en el que la heparina se puede unir a un copolímero de la invención.

40

Variaciones de realización para el revestimiento hidrófilo

45

En una realización, el componente C está presente y el componente D no está presente. En una realización, el componente D está presente y el componente C no está presente. En una realización, los componentes C y D no están presentes. En una realización, los componentes C y D están presentes.

En una realización, el componente E está presente. En una realización, el componente E no está presente.

Otros aspectos del revestimiento hidrófilo

50

Las proporciones relativas del componente A y el componente B deben ser tales que el revestimiento tenga integridad estructural al tiempo que conserva sus propiedades hidrófilas. Por ejemplo, si la proporción relativa del componente A es demasiado elevada en comparación con la proporción del componente B, el revestimiento puede ser menos flexible y no suficientemente hidrófilo. Por el contrario, si la proporción relativa del componente B es demasiado elevada en comparación con la proporción del componente A, entonces el revestimiento puede no tener



ES 2 692 150 T3

la integridad estructural suficiente para soportar el deslaminado. Si está presente el componente C, las proporciones relativas de los componentes A, B y C y opcionalmente D deben ser tales que el revestimiento exhiba la propiedad beneficiosa asociada al componente C, pero todavía sea hidrófilo y estructuralmente estable.

Las proporciones a modo de ejemplo (no limitantes) de los componentes se presentan en las Tabla A y B siguientes:

5 Tabla A

Proporción a modo de ejemplo	Componente (baja proporción p/p - elevada proporción p/p)				
	A	B	C	D	E
1	1	0,1 - 4	-	-	-
		por ejemplo 0,75-3,5			
		por ejemplo 0,75-2,5			
		por ejemplo 1-2			
2	1	0,1 - 4	0,001 - 10	-	-
3	1	0,1 - 4	-	0,01 - 1	-
4	1	0,1 - 4	-	-	0,001 - 10
5	1	0,1 - 4	0,001 - 10	0,01 - 1	-
6	1	0,1 - 4	0,001 - 10	-	0,001 - 10
7	1	0,1 - 4	-	0,01 - 1	0,001 - 10
8	1	0,1 - 4	0,001 - 10	0,01 - 1	0,001 - 10

Tabla B

	Componente (proporción p/p a modo de ejemplo)												
	A	B	C o E										
Revestimiento a modo de ejemplo	Monómero estructural	Polímero hidrófilo	Agentes anti-trombogénicos	Agentes hemostáticos	Agentes anti-angiogénicos	Agentes angiogénicos	Agentes anti-microbianos	Agentes anti-proliferativos	Agentes proliferativos	Agentes anti-inflamatorios	Agentes adhesivos	Agentes lubricantes	Agentes conductores
1	1	0,1	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1	1	6,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1	2	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1	0,75	-	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-	-
6	1	1,5	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-
7	1	2	-	-	-	-	-	0,001	-	-	-	-	-
8	1	4	-	-	-	-	-	-	0,01	-	-	-	-

9	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-
10	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
11	1	0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
12	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
13	1	1	4	-	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-
14	1	1,5	2	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-	-	-
15	1	1	10	-	-	-	-	0,01	-	-	-	-	-

5 Las proporciones anteriormente mencionadas hacen referencia a la proporción en masa de componentes A, B, C y D (según resulte apropiado) presentes en la disolución de polimerización antes de que tenga lugar la polimerización. Cabe esperar que la proporción de los componentes A, B, C y D presentes en el revestimiento resultante (o en al menos las proporciones relativas del copolímero procedente de los componentes A, B, C y D) puedan ser de forma razonable y sustancial similares a la proporción en peso de los componentes individuales en las disoluciones de polimerización antes de la formación del revestimiento. La proporción que implica E hace referencia a la proporción en masa de E en la disolución, con respecto a la proporción de los componentes A, B, C y D en la disolución de polimerización, en cualquier etapa posterior que implique la reacción o asociación de E con el copolímero de los compuestos A, B, C y D.

10 El espesor en seco del revestimiento hidrófilo sobre el sustrato se puede controlar por medio de la limitación de las cantidades de los componentes A, B y opcionalmente C y D en la disolución de polimerización y/o por medio de la limitación del tiempo de polimerización y/o mediante la modificación apropiada de las condiciones de incorporación de E cuando esté presente. De manera apropiada, el revestimiento hidrófilo tiene un espesor de al menos 100 µm cuando se encuentra seco, por ejemplo al menos 50 µm, 25 µm, 10 µm, 5 µm, 1 µm, 0,5 µm o 0,1 µm. En una realización, el revestimiento del copolímero tiene un espesor de 0,1-5 µm, por ejemplo de 0,1-2,5 µm o 0,5-2,5 µm.

15 La cantidad de disolvente usado en la disolución de polimerización es una variable que afecta a las propiedades del revestimiento en términos de lubricidad, durabilidad y formación de partículas y es un parámetro que se puede variar por parte de la persona experta. La persona experta es capaz de optimizar este parámetro. Si una proporción concreta de PEG con respecto a ácido acrílico (por ejemplo) tiene como resultado propiedades de revestimiento pobres a una determinada concentración de disolución polimérica, típicamente expresa buenas propiedades de revestimiento si la concentración se ve modificada. Las cantidades de disolvente a modo de ejemplo se muestran en los Ejemplos.

Método de formación del revestimiento hidrófilo

25 La presente invención proporciona un método de formación de un revestimiento hidrófilo que se encuentra covalentemente unido a la superficie de un sustrato, en el que dicho método comprende las etapas de:

(a) poner en contacto la superficie con una mezcla que comprende los componentes A y B, el componente opcional C, el componente opcional D y un iniciador de radicales D; en el que

30 el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más (por ejemplo, uno) grupos alqueno o alquino; y

35 el componente D, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados independientemente entre grupos tiol, alqueno y alquino;

e

40 (b) iniciar la polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente) con el fin de formar un copolímero reticulado del componente A, componente B y los componentes opcionales C y D; en el que dicho copolímero está unido covalentemente a la superficie; e

(c) incorporar opcionalmente en el revestimiento hidrófilo un componente E que comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente).

5 La invención también proporciona un sustrato con un revestimiento hidrófilo que se puede obtener por medio del método descrito con anterioridad.

La presente invención también proporciona un dispositivo que se puede obtener por medio del método anteriormente mencionado.

Debería apreciarse que todos los aspectos de la invención, tal y como se ha descrito anteriormente y en la presente memoria, hacen referencia igualmente a un sustrato de la invención y al método de la invención.

10 El revestimiento hidrófilo de la invención se puede formar por medio de contacto de la superficie del sustrato con una disolución que comprende los componentes A y B y opcionalmente los componentes C y D, y un iniciador de radicales (denominado en la presente memoria como disolución de polimerización). De manera apropiada, el disolvente de reacción es un disolvente polar tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol o isopropanol), THF o DMF, o disoluciones acuosas de cualquiera de los disolventes mencionados con anterioridad.  
15 De este modo, en una realización, el disolvente de polimerización está seleccionado entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, THF o DMF. En otra realización, el disolvente está seleccionado entre etanol, propanol o isopropanol, o disoluciones acuosas de los mismos. En otra realización, el disolvente es etanol. En una realización adicional, el disolvente es agua en sí misma. De este modo, el revestimiento de la presente invención se puede preparar usando disolventes de Clase 3 o Clase 2 evitando el uso de disolventes orgánicos listados como Clase 1 en el capítulo USP que describe los disolventes residuales. De manera apropiada, el revestimiento de la invención se puede preparar usando disolventes de Clase 3 solos, evitando de este modo el uso de disolventes orgánicos listados como Clase 2 y Clase 1, y evitando la necesidad de etapas adicionales de purificación para retirar las trazas de disolvente residual del revestimiento final hidrófilo.

25 El método de la invención tiene como resultado la formación de un revestimiento hidrófilo que se une covalentemente a la superficie de un sustrato. La unión covalente se logra por medio de reacción entre los grupos sobre la superficie del sustrato con grupos alqueno y/o alquino sobre los componentes A, B y C (si está presente) y con grupos funcionales del componente D (si está presente).

30 El revestimiento hidrófilo de la presente invención se forma por medio de polimerización por radicales libres (referida en la presente memoria como polimerización por radicales) de los componentes A, B y opcionalmente C y D para formar un copolímero que se une covalentemente a la superficie. En una realización, la polimerización se inicia por medio de abstracción de átomos de hidrógeno desde la superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción (que pueden ser la superficie del propio sustrato o un revestimiento de imprimación de superficie de un polímero que comprende átomos de hidrógenos susceptibles de abstracción) usando un iniciador de radicales libres (referido en la presente memoria como iniciador de radicales) en ocasiones denominado iniciador de radicales "Norrish Tipo II" o Tipo II". En otra realización, la polimerización por radicales se inicia por medio de la generación de radicales en la masa que reaccionan con grupos polimerizables en la masa y en la superficie. Los iniciadores para dicho proceso son iniciadores térmicos y/o iniciadores de radicales. Estos iniciadores de radicales se denominan en ocasiones iniciadores de radicales "Norrish Tipo I" o "Tipo I".

40 Los iniciadores de radicales libres ("iniciadores de radicales") son moléculas que se re-ordenan/descomponen de forma sencilla para formar especies de radicales libres (las especies iniciadoras), que a su vez reaccionan con el componente A, B y (opcionalmente) C y D (realización (i)) o los grupos reactivos en la superficie del sustrato (realización (ii)) para formar especies de radicales adicionales. Estas dos etapas se conocen colectivamente como iniciación. En la reacción de polimerización por radicales libres, las especies de radicales libres generadas por medio de las especies iniciadoras reaccionan de forma adicional en la adición de reacción de cadena del componente A, B y (opcionalmente) C y D.

45 Un fotoiniciador es un compuesto que da lugar a radicales libres cuando se expone a luz visible o UV. Basándose en el mecanismo de formación de radicales, los fotoiniciadores generalmente están divididos en dos clases: fotoiniciadores de Tipo I que experimentan una escisión de enlace unimolecular tras irradiación para dar lugar a radicales libres. Fotoiniciadores de Tipo II que experimentan una reacción bimolecular en la que el estado excitado del fotoiniciador reacciona con una segunda molécula (un co-iniciador, normalmente un donante de H) para generar radicales libres por medio de mecanismos de abstracción de hidrógeno. La polimerización posterior normalmente se inicia por medio de radicales producidos a partir del co-iniciador. Los fotoiniciadores del Tipo I y Tipo II se encuentran disponibles. No obstante, los fotoiniciadores de luz visible pertenecen casi de forma exclusiva a la clase de Tipo II de fotoiniciadores.

55 Los fotoiniciadores UV apropiados incluyen benzofenonas, xantonas, tioxantonas, éteres de benzoína, bencil cetales,  $\alpha$ -dialcoxiacetofenonas,  $\alpha$ -hidroxialquilfenoles,  $\alpha$ -aminoalquilfenonas y óxidos de acil fosfina. Véase una discusión más detallada en la sección siguiente titulada "Iniciadores de radicales capaces de abstraer átomos de hidrógeno de una superficie".

Una vez que la superficie a revestir está en contacto con la disolución de polimerización, se inicia la polimerización por cualquier medio apropiado para el iniciador particular usado. Por ejemplo, cuando el iniciador de radicales es un fotoiniciador, se inicia la polimerización por medio de exposición de la disolución de polimerización a luz UV. Se usa luz UV para iniciar la polimerización, se puede usar cualquier fuente UV apropiada, por ejemplo una lámpara UV Oriel o lámpara UV Fusión que proporcione radiación UV-A y/o UV-B y/o UV-C. Si se usa un iniciador térmico, se puede proporcionar calor a través de cualquier medio apropiado tal como un horno o elemento de calentamiento. Cuando se usa un fotoiniciador para iniciar la polimerización, preferentemente la reacción transcurre a temperatura ambiente.

Para evitar el problema de la inhibición de oxígeno que puede dar como resultado un curado insuficiente, se pueden usar condiciones de curado inerte.

En una realización, la polimerización tiene lugar en atmósfera inerte, por ejemplo polimerización bajo atmósfera de argón, por ejemplo polimerización bajo atmósfera de nitrógeno.

En otra realización, las disoluciones de polimerización se pueden purgar con gas inerte antes de la polimerización, con el fin de aumentar las cinéticas de polimerización y mejorar el curado. Las disoluciones de polimerización se pueden purgar por ejemplo con gas de argón o gas de nitrógeno.

Realización (i)

En una primera realización, la unión covalente entre la superficie del sustrato y el revestimiento hidrófilo se forma por medio de la reacción de los radicales ligados a la superficie sobre la superficie del sustrato con un componente del revestimiento hidrófilo, y en el que los radicales ligados a la superficie se generan por medio de abstracción de los átomos de hidrógeno a partir de la superficie del sustrato.

Como se ilustra en la Figura 1, en la presente realización la polimerización se inicia cuando un iniciador de radicales en fase líquida en contacto con la superficie produce la abstracción de átomos de hidrógeno a partir de la superficie del sustrato para formar radicales unidos en superficie. Los radicales unidos en superficie reaccionan con al menos uno de los componentes A, B y C y D (si están presentes y son susceptibles de dicha reacción - en la Figura 1 únicamente se ilustran los componentes A y B), para unir covalentemente el copolímero a la superficie. El copolímero se puede unir covalentemente a la superficie por medio de todos los componentes A, B y C y D si están presentes (o al menos por medio de los componentes del copolímero que previamente existía bien como componente A o como componente B o como componente C o como componente D si están presentes). Las cantidades relativas de cada componente, en cierto modo, determinarán la proporción de enlaces covalentes por medio del componente A y/o componente B y/o componente C y/o componente D si están presentes. No obstante, qué componente reacciona preferentemente con los radicales unidos en superficie también viene determinado por la reactividad relativa de los componentes, lo cual viene determinado por la reactividad de las funcionalidades de alqueno y/o alquino de los componentes. Si la proporción de los componentes A y B (y C y D si están presentes y son susceptibles de dicha reacción) fuese igual, entonces cabría esperar que el componente con el grupo alqueno o alquino más reactivo reaccionase preferentemente con los radicales unidos en superficie.

De manera apropiada, los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B, C y D (si están presentes y son susceptibles de reacción) reaccionarán con los radicales unidos en superficie a una velocidad sustancialmente similar. De este modo, la proporción de copolímero ligado a la superficie por medio de los componentes A, B, C y D (si están presentes y son susceptibles de reacción) o al menos por medio de los componentes del copolímero que existía previamente bien como componente A o bien como componente B o componente C o componente D (si están presentes y son susceptibles de reacción) está directamente relacionada con las proporciones de cada componente presente en la disolución de polimerización. Por ejemplo, cuando el componente A es ácido acrílico y el componente B es PEG funcionalizado con diacrilato, los grupos alqueno de cada componente reaccionan con los radicales unidos en superficie a una velocidad esencialmente similar y el copolímero se une a la superficie por medio de ambos componentes A y B.

De este modo, en una realización, la invención proporciona un método de formación de un revestimiento hidrófilo que se une covalentemente a la superficie de un sustrato, presentando el sustrato una superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción; en el que dicho método comprende las etapas de:

(a) poner en contacto la superficie con una mezcla que comprende los componentes A y B, el componente C opcional, el componente D opcional y un iniciador de radicales capaz de abstraer átomos de hidrógeno de la superficie para generar radicales unidos en superficie; en el que

el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos

que portan cada uno de ellos uno o más (por ejemplo, uno) grupos alqueno o alquino; y

el componente D, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados de forma independiente entre grupos tiol, alqueno y alquino;

5 e

(b) iniciar la polimerización por radicales que implica grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente) con el fin de formar un copolímero reticulado del componente A, el componente B y los componentes C y D opcionales; en el que dicho copolímero está ligado covalentemente a la superficie por medio de la reacción de los radicales ligados a la superficie; y

(c) opcionalmente incorporar en el revestimiento hidrófilo un componente E que comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente).

Como se ha comentado anteriormente, en la presente realización se requiere un sustrato con una superficie que comprenda átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción.

"Átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción" se definen como átomos de hidrógeno ligados covalentemente que pueden experimentar abstracción o pueden ser retirados por una entidad, que están en estado excitado, y que generan de este modo un radical libre (al menos inicialmente) en el átomo que previamente está unido covalentemente al átomo de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción normalmente son aquellos que, cuando se someten a abstracción, dejan atrás un radical estabilizado. La estabilidad de los radicales depende de un número de factores, incluyendo la naturaleza del átomo que porta el radical (por ejemplo, su hibridación), la naturaleza de los átomos adyacentes al radical (por ejemplo, insaturación que permite la deslocalización de radicales) y restricciones estéricas, que pueden impedir la reacción posterior del centro radical.

El sustrato que tiene una superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción puede tener un "superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción" que hace referencia al material a partir del cual se prepara la superficie del sustrato (antes de cualquier proceso de revestimiento) y comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción.

De este modo, en una realización, la superficie del propio sustrato comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción (tal y como se usa en la presente memoria). Los sustratos que tienen una superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción se forman (o al menos una parte de la superficie se forma a partir de) un material de sustrato que tiene átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. Los ejemplos de materiales de sustrato que se pueden modificar para llevar a cabo los átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción y/o que tienen una superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción incluyen, sin limitación, poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, amidas de bloques de poliéter, poliimidias, policarbonatos, poli(sulfuros de fenileno), poli(óxidos de fenileno), poliéteres, siliconas, policarbonatos, polihidroximetilmetacrilato, polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico), caucho, caucho de silicona, polihidroxiácidos, polialilamina, poli(alcohol alílico), poli(acrilamida y poli(ácido acrílico), polímeros estirénicos, politetrafluoroetileno y copolímeros de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Algunas de estas clases se encuentran disponibles como polímeros termoestables y polímeros termoplásticos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" se usará para hacer referencia a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 y así sucesivamente. También son útiles las sustancias reabsorbibles, tales como poli(D,L-lactida) y poliglicólidos y copolímeros de los mismos. Las poliamidas útiles incluyen, sin limitación, nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6. Los ejemplos de algunos copolímeros de dichos materiales incluyen poliéter-bloque-amidas, disponibles en Elf Atochem Nort America en Filadelfia, Pa. con el nombre comercial de PEBAX®. Otro copolímero apropiado es polieterésteramida. Los copolímeros de poliéster apropiados incluyen, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), poli(éter de éster) y copolímeros de elastómero de poliéster tales como los disponibles en DuPont en Wilmington, Del. con el nombre comercial de HYTREL.RTM. Los elastómeros de copolímeros de bloques tales como los copolímeros que tienen bloques terminales de estireno, y bloques medios formados a partir de butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno y similares se pueden emplear en la presente memoria. Otros copolímeros de bloques sintéticos incluyen copolímeros de bloques de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadieno-estireno. De igual forma, también se pueden emplear en la presente memoria elastómeros termoplásticos de copolímero de bloques particular en los que el copolímero de bloques está formado por segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos blandos de poliéter. Otros sustratos útiles son poliestireno, poli(metil)metacrilatos, poli(acrilonitrilos, poli(vinilacetatos), poli(alcoholes vinílicos), polímeros que contienen cloro tales como poli(cloruro de vinilo), polioximetilenos, policarbonatos, poliamidas, poliimidias, poliuretanos, fenólicos, resinas amino-epoxi, poliésteres, siliconas, plásticos basados en celulosa y plásticos de tipo caucho.

Se pueden emplear combinaciones de estos materiales con y sin reticulación.

Los sustratos poliméricos se pueden mezclar opcionalmente con materiales de relleno y/o colorantes. De este modo, los sustratos apropiados incluyen materiales pigmentados tales como materiales poliméricos pigmentados.

En una realización, dicho material biocompatible que porta átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción es una poliéter-bloque-amidas, tal como PEBAX®.

- 5 En otra realización, el material es una proteína, tal como seda o lana, agarosa o alginato. De igual modo, determinados metales y cerámicas, que podrían verse modificados para portar átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, se pueden usar como sustratos para la presente invención. Los metales apropiados incluyen, sin limitación, metales biocompatibles, titanio, acero inoxidable, acero inoxidable de alto contenido de nitrógeno, oro, plata, rodio, cinc, platino, rubidio, cobre y magnesio, y combinaciones de los mismos. Las aleaciones apropiadas incluyen aleaciones de cobalto-cromo tales como L-605, MP35 N, Elgiloy, aleaciones de níquel-titanio (tales como Nitinol), tántalo, y aleaciones de niobio, tales como Zr con Nb-1 % y otras. Los sustratos cerámicos pueden incluir, sin limitación, óxidos de silicón, óxidos de aluminio, alúmina, sílice, hidroxiapatitas, vidrios, óxidos de calcio, polisilanoles y óxido de fósforo.

En una realización, dicho metal biocompatible es una aleación de níquel-titanio, tal como Nitinol.

- 15 En otra realización, los sustratos que se pueden modificar para transportar átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción y/o que tienen una superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción incluyen, sin limitación, polímeros fluorados tales como fluoropolímeros, por ejemplo politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), propileno-etileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, por ejemplo, copolímeros de éter perfluoroalquilvinílico de tetrafluoroetileno (TFE/PAVE),  
 20 copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y éter perfluorometil vinílico (PMVE) y combinaciones de los anteriores con y sin reticulación entre las cadenas poliméricas, polietileno expandido, policloruro de vinilo, poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, mezclas y copolímeros o derivados de los mismos que puedan ser útiles.

- Alternativamente, el sustrato se puede revestir con un revestimiento superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. De este modo, en una realización alternativa, la superficie del sustrato es un revestimiento superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. El revestimiento superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción también se denomina en la presente memoria "revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción" o como "revestimiento de imprimación superficial de {polímero específico que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción}", lo que indica que el revestimiento hidrófilo de la invención se aplica sobre el revestimiento superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. La aplicación del polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción puede tener como resultado un revestimiento posteriormente aplicado de manera uniforme del copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y D. Un revestimiento uniforme con suficiente adhesión resulta deseable desde una perspectiva normativa, en la que puede que se requiera uniformidad de revestimiento particular para cumplir las especificaciones de rendimiento. De igual forma, la adhesión fuerte entre la capa de imprimación y el sustrato resulta deseable desde una perspectiva normativa, ya que esto evitará el deslaminado y la formación de partículas.

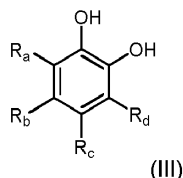
- En la presente realización, de manera apropiada el sustrato a revestir no tiene la superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción o tiene una cantidad insuficiente de átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, por tanto el revestimiento de imprimación superficial del polímero proporciona la superficie requerida que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. No obstante, un sustrato que tiene una superficie intrínseca que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción también puede tener un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. De este modo, en una realización adicional, se reviste un sustrato que tiene una superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción con un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. Esto tiene el beneficio adicional de proporcionar una distribución más uniforme de átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción sobre una superficie.

- 50 En al menos ciertos aspectos de la presente realización, la aplicación del revestimiento hidrófilo es independiente del sustrato, es decir, con tal de que al menos una parte del sustrato se pueda revestir con un revestimiento superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, entonces (en principio) esa parte del sustrato puede dotarse de un revestimiento hidrófilo. De este modo, en la presente realización, la cantidad o tipo de átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción sobre la superficie del sustrato no requiere evaluación antes de la aplicación del revestimiento hidrófilo - el revestimiento superficial del polímero proporciona los átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción requeridos.

Los sustratos que tienen un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción se preparan de forma apropiada sometiendo la superficie del sustrato con el monómero apropiado, a condiciones de polimerización. Los ejemplos de polímeros que comprenden átomos de

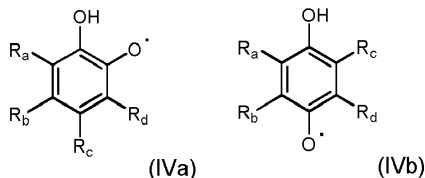
5 hidrógeno susceptibles de abstracción incluyen polímeros que comprenden funcionalidad de catecol y/o funcionalidad de quinona y/o funcionalidad de semi-quinona. En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción está seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros que comprenden funcionalidad de catecol, polímeros que comprenden funcionalidad de quinona, y polímeros que comprenden funcionalidad de semi-quinona.

En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción comprende funcionalidad de catecol, en el que dicha funcionalidad de catecol viene ilustrada por medio de la fórmula (III):



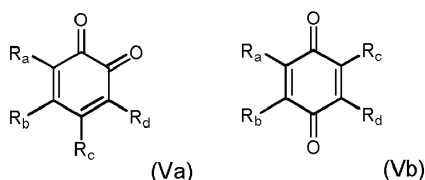
10 en la que, al menos uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  están unidos al polímero y el resto de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  son de manera apropiada H.

En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción comprende una funcionalidad de semi-quinona, en el que la funcionalidad de semi-quinona viene ilustrada por la fórmula (IVa) o la fórmula (IVb):



15 en las que, al menos uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  están ligados al polímero y el resto de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  o  $R_d$  son de manera apropiada H.

En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción comprende una funcionalidad de quinona, en el que dicha funcionalidad de quinona viene ilustrada por medio de la fórmula (Va) o la fórmula (Vb):



20 en las que, al menos uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  están unidos al polímero y el resto de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  o  $R_d$  son de manera apropiada H.

25 En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción comprende una fórmula (III) con funcionalidad de catecol y/o un fórmula (IVa) y/o fórmula (IVb) con funcionalidad de semi-quinona y/o fórmula (Va) y/o (Vb) con funcionalidad de quinona.

#### Polidopamina

30 En una realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción es polidopamina. La polidopamina es un ejemplo de un polímero que comprende funcionalidad de catecol. En otra realización, el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción comprende polidopamina. Como se comenta en los antecedentes de la invención, la polidopamina se forma por medio de polimerización de una dopamina monomérica. La estructura exacta de polidopamina no se comprende bien, y se han propuesto un número de estructuras, como se ilustra en la Figura 3.

35 La polimerización de dopamina tiene lugar en condiciones oxidativas, y la simple exposición al aire (es decir, oxígeno) es suficiente para iniciar la polimerización. Generalmente, se reconoce que la oxidación inicial de dopamina tiene lugar sobre el resto de catecol, que posteriormente reacciona con otra molécula de dopamina, o puede experimentar ciclación intermolecular (por medio de la amina primaria colgante) para formar un biciclo que contiene nitrógeno. La estructura A de la dopamina (como se describe en el documento WO2010/006196) sugiere que la polidopamina consiste en unidades de repetición de 5,6-dihidroxi-3H-indol, reticuladas a través de las posiciones 4 y 7. La estructura B (como se describe por parte de Zhao et al. *Polym. Chem.*, 2010, 1, 1430-1433) sugiere un

5 polímero similar, pero cada unidad de 5,6-dihidroxi-3H-indol está sustituida con una unidad de 5,6-dihidroxiindolina. Se propone la Estructura C por parte de los presentes inventores como otra posible estructura para polidopamina, que de nuevo es similar a la Estructura A, pero cada unidad de 5,6-dihidroxi-3H-indol está sustituida con una molécula de dopamina no ciclada. Por tanto, esta estructura de polidopamina comprende funcionalidades de amina  
 10 primaria. La Estructura D (descrita en Kang et al. *Langmuir*, 2009, 25, 9656-9659) también se propone por parte de los presentes inventores y sugiere la unión entre las moléculas de dopamina en el anillo de nitrógeno de cinco miembros, así como entre los anillos de catecol. Esta estructura también sugiere que los anillos de quinona así como los anillos de catecol están presentes en la estructura polimérica. Finalmente, la Estructura E (descrita por Dreyer et al. *Langmuir*, 2012, 28, 6428-6435) ilustra una estructura completamente diferente en la que polidopamina no es un polímero covalente pero es, en su lugar, un agregado supramolecular de monómeros, que consiste principalmente en 5,6-dihidroxiindolina y su derivado de diona.

Debería apreciarse que en el contexto de la presente invención, la representación de la estructura de polidopamina es inmaterial para el trabajo del método y revestimiento de la invención, y la discusión anterior se incluye simplemente como referencia de antecedentes.

15 En un aspecto, la invención proporciona un sustrato que tiene un primer revestimiento y un segundo revestimiento, en el que el primer revestimiento es un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina y el segundo revestimiento es un revestimiento hidrófilo que comprende un copolímero reticulado de los componentes A y B y los componentes opcionales C y D; en el que

20 el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más (por ejemplo, uno) grupos alqueno y/o alquino; y

25 el componente D, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales independientemente seleccionados entre grupos tiol, alqueno y alquino;

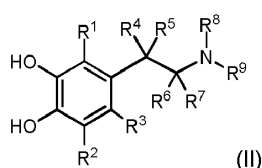
30 en el que el copolímero reticulado se forma por medio de polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si ésta presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente);

en el que el revestimiento hidrófilo opcionalmente comprende el componente E que comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente);

y en el que el segundo revestimiento está covalentemente unido al primer revestimiento.

35 Generalmente, debería apreciarse que la expresión "un sustrato que tiene un primer revestimiento y un segundo revestimiento..." no debería interpretarse como "un sustrato que consiste en un primer revestimiento y un segundo revestimiento..." - se pueden aplicar uno o más revestimientos adicionales al sustrato antes de la aplicación del primer revestimiento, y/o se pueden aplicar uno o más revestimiento adicionales al sustrato tras la aplicación del segundo revestimiento. Por ejemplo, en el aspecto de la invención anterior, puede haber uno o más revestimientos  
 40 adicionales entre el sustrato y el revestimiento de imprimación superficial de polidopamina, y/o se puede aplicar uno o más revestimientos adicionales en la parte superior del segundo revestimiento (hidrófilo).

45 Tal y como se hace referencia en la presente memoria, "polidopamina" se forma de manera apropiada por medio de polimerización de dopamina y/o un análogo de dopamina. Preferentemente, la dopamina se forma por medio de polimerización de dopamina. Los análogos de dopamina incluyen moléculas implicadas en mecanismos bioquímicos iguales o similares que dopamina y aquellos que son similares en estructura a la dopamina, incluyendo derivados oxidados de tirosina. En una realización, un análogo de dopamina es un compuesto de fórmula (II), en el que uno o más de R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> no son H:

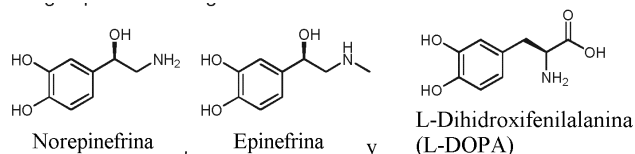


50 En otra realización, un análogo de dopamina es un compuesto de fórmula (II), en la que R<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> están seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, -



CO<sub>2</sub>H, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. De manera apropiada, el compuesto de fórmula (II) comprende al menos un átomo de hidrógeno susceptible de abstracción.

Los análogos de dopamina de origen natural incluyen:



## 5 Métodos para preparar un revestimiento de polidopamina

Como se ha mencionado anteriormente, la dopamina en disolución acuosa alcalina expuesta al aire (es decir, oxígeno) polimeriza para formar polidopamina sin reaccionantes adicionales. No obstante, la velocidad de polimerización se puede aumentar por medio de la adición de un oxidante a la disolución que contiene dopamina. Los oxidantes apropiados incluyen, sin limitación, persulfato de amonio y persulfato de sodio. De este modo, en una realización, se forma un revestimiento superficial de polidopamina por medio de contacto de la superficie del sustrato con una mezcla que comprende oxidante y dopamina /o análogo de dopamina.

También se ha observado que la polimerización de dopamina es más rápida en disolución acuosa alcalina, presumiblemente debido a la desprotonación y activación de los grupos hidroxilo de catecol frente a la oxidación. No obstante, como se describe en el Ejemplo 1.8., los presentes inventores han encontrado ventajosamente que el uso de un oxidante permite que la polimerización de dopamina transcurra de forma controlada a pH neutro o incluso ácido, en un tiempo razonable. Los oxidantes apropiados incluyen persulfato de amonio y persulfato de sodio.

De este modo, en una realización, el revestimiento de superficie de polidopamina se forma por medio del contacto entre la superficie del sustrato y una mezcla que comprende un oxidante y dopamina y/o análogo de dopamina, a pH 4-10, por ejemplo pH 7. En otra realización, el revestimiento de superficie de polidopamina se forma a pH < 7, por ejemplo pH 4-7. En una realización adicional, el revestimiento superficial de polidopamina se forma a pH 5-6,9, por ejemplo 5,5-6,5. El pH de la dopamina y/o disolución de análogo de dopamina se puede ajustar usando cualquier ácido o base apropiados, tal como HCl o NaOH, respectivamente.

El revestimiento de un sustrato con un revestimiento superficial de polidopamina en condiciones ácidas o neutras en lugar de las condiciones básicas de la técnica anterior permite revestir ventajosamente los sustratos que son sensibles a bases con un revestimiento hidrófilo de la invención. No obstante, los presentes inventores han descubierto que la polimerización de dopamina (o un análogo de dopamina) en condiciones ácidas o neutras (es decir, pH < 7) tiene el beneficio adicional de reducir en gran medida la precipitación de partículas de polidopamina o agregados formados en masa y sobre la superficie del revestimiento de dopamina.

Basándose en los resultados explicados en los Ejemplos, los inventores concluyeron que un valor de pH alrededor de 6 fue óptimo para permitir un tiempo de polimerización apropiado de dopamina con el objetivo de lograr un revestimiento de espesor apropiado antes de que tenga lugar la formación de partículas en un cierto sentido. Aunque la reacción de polimerización es más lenta a pH más ácido, los inventores han observado que la reacción se controla más debido a las cinéticas más lentas y la precipitación de partículas de polidopamina y además es posible minimizar los agregados durante un tiempo concreto de polimerización. Como se ha comentado en los antecedentes de la invención, la formación de partículas sobre la superficie de los revestimientos puede constituir un problema en determinadas aplicaciones. Además, como se comenta en los Ejemplos, y confirmando lo que se encontró por parte de Wei et al., Polym. Chem., 2010, 1, 1430-1433, la polimerización más lenta a pH ácido en condiciones oxidativas produce revestimientos al menos tan uniformes como los observados para polimerización en condiciones alcalinas más rápidas. El revestimiento preparado a pH ácido en condiciones oxidativas es más reproducible ya que el tiempo de proceso al cual tiene lugar la formación de partículas de polidopamina se prolonga. Esto resulta ventajoso desde una perspectiva de fabricación.

La cantidad de oxidante afecta a la velocidad de polimerización y también puede afectar a la cantidad de formación de partículas, como se muestra en los Ejemplos 1.9 y se comenta en el Ejemplo 1a. En los ejemplos, la cantidad de dopamina en disolución está entre 1 g/l y 5 g/l y la cantidad de APS en disolución está entre 0,6 g/l y 3 g/l. En una realización, la formación de partículas parece ser baja, para una velocidad de reacción aceptable, usando 1 g/l de dopamina y 0,6 g/l de APS. Se puede aumentar la velocidad de polimerización aumentando la concentración de dopamina y/o APS. La concentración de dopamina o análogo puede típicamente ser de 0,5-1,0 g/l y la concentración de APS puede ser típicamente de 0,1-5 g/l. La persona experta puede ajustar la concentración de dopamina y la concentración de oxidante en disolución con el fin de optimizar la cinética de la reacción de polimerización.

La polimerización de dopamina se puede llevar a cabo en disoluciones acuosas o en mezclas acuosas/orgánicas tales como mezclas de agua con metanol, etanol, propanol y/o isopropanol.

El pH de la disolución se puede controlar con un tampón - véase, por ejemplo, <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/core-bioreagents/biological-buffers/learning-center/buffer-reference-center.html>.

Como se comenta en los Ejemplos 1 y 1a, se ha descubierto que el tampón MES resulta apropiado. Otros posibles tampones incluyen ACES, PIPES, MOPSO, Bis-Tris propano, BES, MOPS, TES y HEPES.

- 5 El tiempo requerido para formar un revestimiento de polidopamina variará dependiendo de las condiciones de reacción específicas que se usen. Por ejemplo, la adición de un oxidante puede acelerar la polimerización, o permitir el uso de un pH neutro o incluso ácido. El revestimiento de polidopamina se forma preferentemente dentro de un período de tiempo que es viable para la fabricación eficiente. Por ejemplo, el cubrimiento deseado de polidopamina se puede formar en 24 horas, 12 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora o 30 minutos. Como principio general, cuanto mayor es el tiempo de polimerización, más grueso es el revestimiento formado de polidopamina. No obstante, tras un cierto período de polimerización, la polidopamina precipita a partir de la disolución en forma de partículas, provocando diversos problemas como se ha comentado con anterioridad. De este modo, el tiempo óptimo para la polimerización de dopamina es bastante largo para obtener el cubrimiento suficiente de polidopamina, pero no suficientemente largo para permitir la formación no controlada de polidopamina en forma de partículas en la disolución. De manera apropiada, el tiempo de polimerización no es superior a 24 horas, por ejemplo hasta 12 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora o 30 minutos.

De manera apropiada, el espesor del revestimiento de polidopamina está entre 5 y 100 nm, por ejemplo entre 10 y 50 nm.

- 20 Preferentemente, el revestimiento de polidopamina se forma a temperatura ambiente, aunque la polimerización se pueda llevar a cabo a temperaturas más altas/bajas.

Los métodos detallados de formación de un revestimiento de polidopamina sobre diversos sustratos se proporcionan en los Ejemplos 1.1 a 1.13 y se proporciona un procedimiento optimizado en el Ejemplo 1.11.

Un posible enfoque alternativo para la formación de polidopamina usando cargas eléctricas (tensión) se describe en Kang et al. *Angewandte Chemie*, 2012, vol. 124, pp1-5.

- 25 Iniciadores de radicales capaces de abstraer átomos de hidrógeno de una superficie

De acuerdo con una realización, la polimerización de los componentes A y B y opcionalmente C y D se inicia por medio de un iniciador de radicales que abstrae los átomos de hidrógeno a partir de la superficie del sustrato, para generar radicales unidos a la superficie. Los radicales unidos a la superficie son radicales que están unidos, o confinados a la superficie a partir de la cual se ha sometido a abstracción el átomo de hidrógeno. Los radicales ligados a superficie reaccionan posteriormente con al menos uno de los componentes A, B y opcionalmente C y D para formar un copolímero de componentes relevantes que está ligado covalentemente a la superficie.

- 30

Preferentemente, el iniciador de radicales no está covalentemente ligado a la superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, ya sea antes o después de la reacción de polimerización.

- 35 Los fotoiniciadores de tipo II apropiados diferentes de benzofenona basados en benzofenona incluyen, sin limitación, dianhídrido benzofenona-3,3'-4,4'-tetracarboxílico, 4-benzoilbifenilo, 4,4'-bis(dietilamino)benzofenona, 4,4'-bis[2-(1-propenil)fenoxi]benzofenona, 4-(dietilamino)benzofenona, 4,4'-dihidroxibenzofenona, 4-(dimetilamino)benzofenona, 3,4-dimetilbenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2-metilbenzofenona, 3-metilbenzofenona, 4-metilbenzofenona, metil benzoilformiato y cetona de Michler. Otras benzofenonas apropiadas se encuentran disponibles con el nombre comercial de Omnipol de resinas IGM. Las sustancias anteriormente mencionadas se denominan en ocasiones en la presente memoria derivados de benzofenona.

- 40

Los fotoiniciadores de tipo II apropiados basados en xantona incluyen, pero sin limitación: 9-xantenona, 1-hidroxi-3,7-dimetoxixantona, 1-hidroxi-3,5-dimetoxixantona, 1-hidroxi-3,5,6,7-tetrametoxixantona, 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona, 1-hidroxi-3,7,8-trimetoxixantona y 2-benzoilxantona.

- 45 Los fotoiniciadores de tipo II apropiados basados en tioxantona incluyen, pero sin limitación: 1-cloro-4-propoxi-9H-tioxanten-9-ona, 2-clorotioxanten-9-ona, 2,4-dietil-9H-tioxanten-9-ona, isopropil-9H-tioxanten-9-ona, 10-metilfenotiazina y tioxante-9-ona. Otras tioxantonas apropiadas se encuentran disponibles con el nombre comercial Omnipol de resinas IGM. Las sustancias anteriormente mencionadas se denominan en ocasiones en la presente memoria derivados de tioxantona.

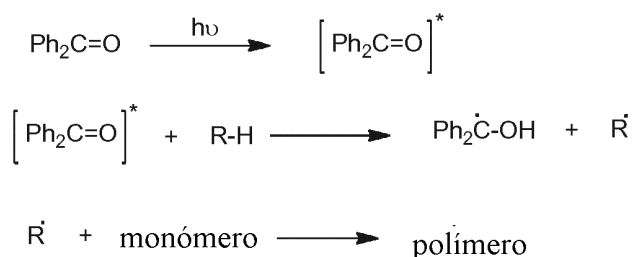
- 50 Otros fotoiniciadores diversos que pueden resultar apropiados incluyen, pero sin limitarse a, sal de sodio monohidratada de ácido antraquinona-2-sulfónico, 2-terc-butilantraquinona, alcanforquinona, óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina, 9,10-fenantrenquinona y óxido de fenilbis(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina.

Los fotoiniciadores catiónicos que pueden resultar apropiados incluyen, pero sin limitación: perfluoro-1-butanosulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, p-toluensulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de boc-metoxifenildifenilsulfonio, triflato de (4-bromofenil)difenilsulfonio, triflato de (terc-

- 5 butoxicarbonilmetoxinaftil)difenilsulfonio, triflato de (4-terc-butilfenil)difenilsulfonio, 9,10-dimetoxiantracen-2-sulfonato de difenilyodonio, hexafluorofosfato de difenilyodonio, nitrato de difenilyodonio, perfluoro-1-butanosulfonato de difenilyodonio, p-toluensulfonato de difenilyodonio, triflato de difenilyodonio, triflato de (4-fluorofenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metoxifenil)difenilsulfonio, 2-(4-metoxiestiril)-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina, triflato de (4-metilfenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metiltiofenil)metil fenil sulfonio, triflato de 1-naftil difenilsulfonio, triflato de (4-fenoxifenil)difenilsulfonio, triflato de (4-feniltiofenil)difenilsulfonio, sales de hexafluoroantimoniato de triarilsulfonio, 50 % en peso mezcladas en carbonato de propileno, sales de hexafluorofosfato de triarilsulfonio, 50 % mezcladas en carbonato de propileno, perfluoro-1-butanosulfonato de trifenilsulfonio, triflato de trifenilsulfonio, perfluoro-1-butanosulfonato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio y triflato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio.
- 10 En una realización, el iniciador de radicales está seleccionado entre el grupo que consiste en benzofenona y derivados de los mismos y xantona y derivados de los mismos.

Benzofenona

- En una realización, el iniciador es benzofenona. Benzofenona es un fotoiniciador de Tipo II y se usa ampliamente debido a la elevada eficacia de cuanto de la abstracción de hidrógeno/transferencia de protón, en particular con aminas. Un esquema de reacción representativo de polimerización fotoiniciado usando benzofenona se ilustra en el Esquema 1 siguiente.
- 15



Esquema 1

- Como se muestra en el Esquema 1, cuando se expone a luz UV, se forma el estado excitado de triplete de la benzofenona, que puede abstraer un hidrógeno de otra molécula (un co-iniciador) para formar un radical cetilo ( $[\text{F}_2\text{C}\cdot\text{-OH}]$ ) y un radical de co-iniciador ( $\text{R}\cdot$ ). Los radicales de cetilo no son normalmente muy reactivos frente a los monómeros de vinilo (o insaturados) debido al impedimento estérico y la deslocalización del electro no apareado. Por tanto, el radical de co-iniciador normalmente inicia la polimerización. En el contexto de la presente invención, R-H representa el sustrato que tiene una superficie que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. De esta forma, benzofenona en su estado excitado de triplete produce la abstracción de los átomos de hidrógeno a partir de dicha superficie, formando radicales ligados en superficie sobre la superficie del sustrato. Estos radicales ligados en superficie reaccionan después con al menos uno de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D ("monómero" del Esquema 1) para formar un copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D, que se liga covalentemente a la superficie del sustrato ("polímero" del Esquema 1). La representación de benzofenona como iniciador de radicales mostrado en el Esquema 1 se aplica igualmente a otros iniciadores de radicales.
- 20
- 25
- 30 Preferentemente, el iniciador de radicales es un iniciador de Tipo II.

- En el método de la invención, se somete el átomo de hidrógeno a abstracción de la superficie del sustrato a revestir, generando de este modo un radical ligado a superficie. Este radical a continuación reacciona con al menos uno de los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente) para formar un punto covalente de unión entre la superficie y el revestimiento. Como tal, la cantidad de iniciador de radicales presente en la disolución de polimerización puede tener un impacto sobre la cantidad de los enlace covalentes entre la superficie y el revestimiento un cubrimiento global, y por consiguiente puede tener un impacto sobre la durabilidad y la lubricidad del revestimiento hidrófilo final.
- 35

- Tal y como se describe en el Ejemplo 2, se llevó a cabo un experimento para medir la absorbancia de las diversas concentraciones de benzofenona en etanol. Como se comenta con detalle en el Ejemplo 2, los inventores encontraron que la concentración de benzofenona es preferentemente de al menos 1 mmol/l con el fin de que la benzofenona exprese efectivamente sus propiedades de abstracción de hidrógeno. Se determinaron las concentraciones en disolución. Se piensa que la concentración real de benzofenona, antes del curado, en la superficie tras la evaporación del disolvente es mayor que 1 mmol/l.
- 40

- No obstante, no es evidente que aumentos iterativos en la cantidad de benzofenona en la disolución de polimerización mejoren de forma continua las propiedades del revestimiento hidrófilo final. La benzofenona es muy hidrófoba debido a sus dos anillos aromáticos y muestra pobre solubilidad en agua. Si la concentración de benzofenona es demasiado elevada, esto conduce a reacciones secundarias tales como terminaciones radical-
- 45

radical, incluyendo la reacción del radical de benzofenona interino con el radical ligado a superficie, dando como resultado un benzihidrol que está covalentemente unido a la superficie del sustrato. Esto conduce a regiones hidrófobas sobre la superficie del revestimiento final, reduciendo su carácter hidrófilo (por medio de la reducción de su capacidad de absorción de agua) y su lubricidad. Una desventaja adicional del uso de concentraciones elevadas de benzofenona es la cantidad mayor de fracciones de bajo peso molecular susceptibles de extracción. De este modo, el límite superior de benzofenona en la mezcla de polimerización es, de manera apropiada, aproximadamente un 0,5-5 % en peso. En una realización, la concentración de benzofenona es de 0,1-100 mM.

Los aspectos de esta realización de la invención se muestran esquemáticamente en la Figura 4.

#### Combinaciones de los iniciadores de radicales

La polimerización de radicales se puede mejorar por medio del uso de más de un iniciador de radicales para iniciar la polimerización. En una realización, el iniciador de radicales de la etapa (a) es una mezcla de dos o más iniciadores de radicales, en particular dos o más fotoiniciadores UV. En una realización, el iniciador de radicales de la etapa (a) es una mezcla de dos o más fotoiniciadores UV seleccionados entre el grupo que consiste en benzofenonas, xantonas, tioxantonas, éteres de benzoína, bencil cetales,  $\alpha$ -dialcoxiacetofenonas,  $\alpha$ -hidroxialquilfenonas,  $\alpha$ -aminoalquilfenonas y óxidos de acil fosfina. En una realización, el iniciador de radicales de la etapa (a) es una mezcla de benzofenona y/o derivados de la misma y tioxantona y/o derivados de la misma. De manera apropiada, el iniciador de radicales de la etapa (a) es una mezcla de benzofenona y tioxantona.

Cada fotoiniciador UV absorbe radiación UV de longitud de onda particular, lo cual tiene como resultado determinadas longitudes de onda de la radiación UV que no son objeto de absorción. La eficiencia de la iniciación de radicales puede mejorarse por medio de la adición de un segundo fotoiniciador UV que absorbe radiación UV a longitudes de onda que el primer iniciador UV no absorbe. Esto se ilustra en la Figura 12 para benzofenona y tioxantona que muestra cómo estos dos fotoiniciadores son complementarios en este sentido.

Se puede emplear benzofenona en combinación con un derivado de benzofenona por ejemplo para proporcionar una combinación que tenga un cubrimiento más uniforme del espectro de radiación.

Se prepararon los sustratos revestidos con revestimientos de la invención de acuerdo con la presente realización (i) según los métodos descritos en los Ejemplos.

#### Realización (ii)

En una segunda realización, los grupos reactivos de la superficie del sustrato reaccionan con al menos uno de los componentes A y B y los componentes opcionales C y D para unir covalentemente el copolímero a la superficie en un proceso iniciado por medio de radicales libres formados en una fase líquida en contacto con la superficie.

Tal y como se ilustra en la Figura 2, en la presente realización se inicia la polimerización entre los grupos funcionales polimerizables de la superficie del sustrato y los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y los grupos funcionales del componente D (si está presente), dando como resultado el copolímero de los componentes A, B y opcionalmente C y/o D que están unidos covalentemente a la superficie del sustrato (la Figura 2 ilustra únicamente grupos alqueno sobre la superficie del sustrato, y los componentes A y B). En efecto, los grupos funcionales polimerizables de la superficie del sustrato actúan como grupos de anclaje para la unión covalente del copolímero. Los grupos funcionales apropiados de la superficie del sustrato incluyen grupos alqueno, alquino y tiol.

De este modo, en otra realización, la presente invención proporciona un método de formación de un revestimiento hidrófilo que se encuentra covalentemente unido a la superficie de un sustrato, presentando el sustrato una superficie que comprende grupos funcionales polimerizables, en los que dicho método comprende las etapa de:

(a) poner en contacto la superficie con una mezcla en fase líquida que comprende los componentes A y B, el componente opcional C, el componente opcional D y un iniciador de radicales D; siendo dicho iniciador de radicales capaz de generar radicales en fase líquida, en el que

el componente A comprende y de manera apropiada consiste en uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende y de manera apropiada consiste en uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más (por ejemplo, uno) grupos alqueno o alquino; y

el componente D, si está presente, comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados independientemente entre grupos tiol, alqueno y alquino;

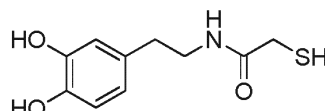
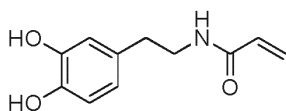
e

(b) iniciar polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales de la superficie del sustrato y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente) con el fin de formar un copolímero reticulado del componente A, componente B y los componentes opcionales C y D; en el que dicho copolímero está unido covalentemente a la superficie; y

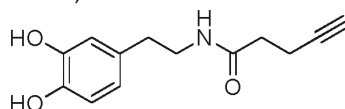
- 5 (c) incorporar opcionalmente en el revestimiento hidrófilo un componente E que comprende y de manera apropiada consiste en uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente).

Como se ha comentado anteriormente, el requisito de los átomos de hidrógeno susceptibles de absorción en la superficie se evita cuando la superficie incluya grupos que puedan actuar como grupos de anclaje para la unión covalente del copolímero. Por ejemplo, las superficies pueden incluir grupos alqueno y/o alquino o tiol que pueden tomar parte en la reacción de polimerización. En una realización, la superficie es una superficie de polidopamina en la que la polidopamina está funcionalizada con grupos alqueno y/o alquino o tiol. Se puede preparar dicha superficie de dopamina por medio de polimerización de dopamina y análogos de dopamina incluyendo al menos una proporción de una dopamina funcionalizada con grupo alqueno y/o alquino o tiol (o análogo). De manera apropiada, se forma un análogo de dopamina sintético por medio de funcionalización de la amina primaria de dopamina.

Los análogos de dopamina a modo de ejemplo de este tipo se ilustran a continuación:



N-(3,4-dihydroxyfeniletíl)acrilamida ; N-(3,4-dihydroxyfeniletíl)-2-mercaptoacetamida, y



N-(3,4-dihydroxyfeniletíl)fenil-4-inamida

Dichos análogos de dopamina se pueden polimerizar usando los métodos de preparación de un revestimiento de polidopamina descrito anteriormente para la realización (ii).

- 20 Iniciadores de radicales capaces de generar radicales en fase líquida

Los iniciadores de radicales capaces de generar radicales en la fase líquida incluyen fotoiniciadores (iniciadores de radicales de Tipo I y Tipo II) e iniciadores térmicos.

Los ejemplos de iniciadores de Tipo I incluyen fotoiniciadores basados en bencilo, benzoína y acetofenona.

- 25 Los fotoiniciadores basados en bencilo y benzoína incluyen, sin limitación: benzoína, éter etílico de benzoína, éter metílico de benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína y 4,4'-dimetilbencilo.

- 30 Los fotoiniciadores basados en acetofenona incluyen, sin limitación: 2-bencil-2-(dimetilamino)-4'-morfolinobutirofenona, 3,6-bis(2-metil-2-morfolinopropionil)-9-octilcarbazol, 4'-terc-butil-2',6'-dimetilacetofenona, 2,2-dietoxiacetofenona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina óxido/2-hidroxi-2-metilpropiofenona, 4'-etoxiacetofenona, 3'-hidroxiacetofenona, 4'-hidroxiacetofenona, 1-hidrocyclohexil fenil cetona, 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona, 2-metil-4'-(metiltio)-2-morfolinopropiofenona y 4'-fenoxiacetofenona.

- 35 Los iniciadores térmicos también se pueden usar para iniciar la polimerización por radicales de los componentes A y B y los componentes opcionales C y D. Los iniciadores térmicos experimentan la escisión homolítica tras calentamiento para generar radicales libres que comienzan el proceso de polimerización. Idealmente, un iniciador térmico debería ser relativamente estable a temperatura ambiente pero debería descomponerse de forma suficientemente rápida a la temperatura de polimerización con el fin de garantizar una velocidad de reacción viable. Puede preferirse el uso de un iniciador térmico en lugar de un fotoiniciador dependiendo del sustrato objeto de revestimiento. Los sustratos tales como los tubos, tienen superficies internas que pueden mostrarse difíciles o imposibles desde el punto de vista de la exposición a luz visible o UV. El uso de un iniciador térmico puede ser más práctico en esta situación, ya que se puede distribuir uniformemente el calor en todas las partes del sustrato.

- 40 Los ejemplos de iniciadores térmicos incluyen peroxibenzoato de terc-amilo, ácido 4,4'-azobis-4-cianovalérico, 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), peróxido de benzoílo, 2,2-bis(terc-butilperoxi)butano, 1,1-bis(terc-butilperoxi)ciclohexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetilhexano, 2,5-bis(terc-butilperoxi)-2,5-dimetil-3-hexino, bis(1-(terc-butilperoxi)-1-metietil)benceno, 1,1-bis(terc-butilperoxi)-3,3,5-

trimetilciclohexano, hidroperóxido de terc-butilo, peracetato de terc-butilo, peróxido de terc-butilo, peroxibenzoato de terc-butilo; carbonato de terc-butilperoxi isopropilo, hidroperóxido de cumeno, peróxido de ciclohexanona, peróxido de dicumilo, peróxido de lauroilo, peróxido de 2,4-pentanodiona, ácido peracético y persulfato de potasio.

Otras realizaciones

5 En una realización adicional, la unión covalente entre la superficie del sustrato y el revestimiento hidrófilo se forma por medio de polimerización que implica ambas realizaciones (i) y (ii), por ejemplo cuando la superficie del sustrato comprende tanto átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción como grupos funcionales reactivos.

10 En ambas realizaciones (i) y (ii), el copolímero formado por medio de polimerización de los componentes A, B y opcionalmente C y D es un polímero aleatorio, de modo que la probabilidad de encontrar un tipo concreto de componente en un punto particular de la cadena polimérica es igual a la fracción molar de ese componente en la disolución de polimerización.

15 En una realización, la superficie del sustrato comprende tanto átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción como grupos reactivos que pueden reaccionar con los grupos reactivos de los componentes de la disolución de polimerización. En la presente realización, la elección del iniciador de radicales libres dicta el mecanismo de inicio que conduce a la unión covalente del revestimiento hidrófilo a la superficie del sustrato. De este modo, si se escoge el iniciador de Tipo II, la unión covalente se forma como se describe para la realización (i). Si se selecciona un Tipo I o iniciador térmico, la unión covalente se forma como se describe para la realización (ii). Si se seleccionan tanto el iniciador de Tipo II como el Tipo I o el iniciador térmico, se forma la unión covalente por medio de una mezcla de los procesos descritos en las realizaciones (i) y (ii).

20 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona un sustrato con una superficie que tiene una primera capa de revestimiento de imprimación de polidopamina y una segunda capa de revestimiento hidrófilo que comprende un copolímero reticulado de los componentes A y B en la que

25 el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino (por ejemplo, el componente A está seleccionado entre ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos);

el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino (por ejemplo, el componente B está seleccionado entre compuestos de fórmula (I) y (II) como se ha definido con anterioridad);

30 en el que el copolímero reticulado se forma por medio de polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A y B;

y en el que la segunda capa de revestimiento hidrófilo está covalentemente unida a la primera capa de revestimiento de imprimación de polidopamina. Dicha unión covalente se logra de forma apropiada por medio de la reacción de los radicales ligados a superficie en la dopamina con un componente del revestimiento hidrófilo, y

35 en el que los radicales ligados a superficie se generan por medio de abstracción de átomos de hidrógeno a partir de la dopamina.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona un método de formación de un revestimiento hidrófilo que está covalentemente ligado a la superficie de un sustrato; en el que dicho método comprende las etapas de:

40 (a) preparar una primera capa de revestimiento de imprimación de polidopamina en el sustrato por medio de contacto del revestimiento con dopamina en condiciones tales que pueda tener lugar la polimerización de dopamina (por ejemplo, en presencia de un oxidante);

(b) poner en contacto la superficie imprimada con dopamina con una mezcla de los componentes A y B y un iniciador de radicales; en la que

45 el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino (por ejemplo, el componente A está seleccionado entre ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos); y

el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino (por ejemplo, el componente B está seleccionado entre compuestos de fórmula (I) y (II) como se ha definido con anterioridad);

50 e

(c) iniciar la polimerización por radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A y B con el fin de formar un copolímero reticulado del componente A y el componente B; en el que dicho copolímero está ligado

covalentemente a la primera capa de revestimiento de imprimación de polidopamina.

#### Aspectos adicionales del método de la invención

5 Antes del revestimiento, la superficie del sustrato se puede limpiar o pretratar con el fin de mejorar la adhesión al polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, o la adhesión al revestimiento que  
opcionalmente comprende el agente beneficioso. Antes de la limpieza o pretratamiento de la superficie también se  
puede mejorar la uniformidad del revestimiento.

10 Los agentes limpiadores o agentes de pre-tratamiento apropiados incluyen disolventes tales como etanol o isopropanol (IPA), disoluciones con pH elevado tal como disoluciones que comprenden una mezcla de un alcohol y una disolución acuosa de un compuesto de hidróxido (por ejemplo, hidróxido de sodio), disolución de hidróxido de sodio de por sí, disoluciones que contienen hidróxido de tetrametil amonio (TMAH), Piranha básica (peróxido de amoníaco y agua oxigenada), Piranha ácida (una mezcla de ácido sulfúrico y agua oxigenada) y otros agentes oxidantes que incluyen ácido sulfúrico y permanganato potásico o diferentes tipos de ácido peroxisulfúrico o disoluciones de ácido peroxidisulfúrico (también como sales de amonio, sodio y potasio, por ejemplo, persulfato de amonio) o combinaciones de los mismos.

15 Dos métodos específicos de pretratamiento - Método A y Método B - se describen en los Procedimientos Generales. El Método A implica el tratamiento del sustrato a revestir con IPA, mientras que en el Método B el sustrato se trata con IPA y posteriormente una disolución de APS. Como se comenta en el Ejemplo 1a, el Método B de pretratamiento produjo un revestimiento de polidopamina más uniforme que cuando se usó el Método A. De este modo, en una realización, antes de la formación del revestimiento superficial de polidopamina se somete a pretratamiento la superficie del sustrato con un oxidante. En otra realización, antes de la formación del revestimiento superficial de polidopamina, se trata la superficie del sustrato con IPA y un oxidante. En una realización adicional, antes de la formación del revestimiento superficial de polidopamina, se somete a pretratamiento la superficie a revestir con IPA y persulfato de amonio.

25 Cuando se reviste el sustrato con un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción, la alineación del sustrato durante la presente etapa de imprimación puede afectar a la cantidad de formación de partículas que se observa sobre la superficie del sustrato. Cuando el revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción es polidopamina, los presentes inventores han observado que una alineación horizontal del sustrato durante la imprimación, conduce a la deposición (vía sedimentación) y la adherencia de partículas/agregados de polidopamina formados en la disolución en volumen. Se requiere un aclarado excesivo para retirar las partículas/agregados que se sabe que tienen un efecto negativo. Se prefiere una alineación vertical de los sustratos en la etapa de imprimación para minimizar la adherencia de las partículas/agregados de dopamina formados en la disolución en volumen. El enfoque de alineación vertical no requiere el mismo aclarado amplio ya que está presente un número menor de agregados/partículas en el sustrato imprimado.

#### 35 Propiedades del revestimiento hidrófilo

Se puede medir la lubricidad de los revestimientos usando el Ensayo de Lubricidad como se describe en los Procedimientos Generales y el Ejemplo 3b.

En una realización, el revestimiento hidrófilo es lubricado, por ejemplo el revestimiento tiene una lubricidad < 100 g por ejemplo < 50 g por ejemplo < 15 g usando el Ensayo de Lubricidad.

40 Más generalmente, el revestimiento puede tener una lubricidad < 200 g usando el Ensayo de Lubricidad. Una lubricidad aceptable puede ser de un valor más elevado cuando el revestimiento contiene un agente beneficioso que confiere una propiedad diferente de lubricidad (por ejemplo, en el caso de que el agente beneficioso sea un agente farmacológico).

45 La durabilidad de los revestimientos se puede medir usando el Ensayo de Durabilidad como se describe en los Procedimientos Generales y Ejemplo 3b. En una realización, el revestimiento tiene una durabilidad < 50 g por ejemplo < 25 g por ejemplo < 15 g usando el Ensayo de Durabilidad.

Como se ilustra en los ejemplos, el revestimiento de la presente invención se aplicó a PEBAX y vástagos de acero inoxidable y se encontró que tenía una buena durabilidad y lubricidad.

50 Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, los presentes inventores piensan que la buena durabilidad del revestimiento de la invención es un resultado de los enlaces covalentes entre el copolímero de los componentes monoméricos A y B y opcionalmente C y D, y la superficie del sustrato. En una realización, dichos enlaces covalentes se forman por medio de reacción de los radicales ligados a superficie (sobre la superficie del sustrato) con los componentes monoméricos A y B y opcionalmente C y D.

55 En una realización, el revestimiento incluye heparina y la heparina tiene una densidad > 0,1 µg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo > 0,5 µg/cm<sup>2</sup> en el Ensayo de Evaluación de Densidad de Heparina. En una realización, el revestimiento es

antitrombogénico y tiene un valor de > 70 % de las plaquetas restantes en el Ensayo de Evaluación de Contacto con Sangre.

En otra realización, el revestimiento incluye agentes anti-microbianos y muestra efecto anti-microbiano cuando se mide la zona de inhibición hasta 15 días.

5 En una realización adicional, el revestimiento es biocompatible tal y como se mide de acuerdo con ISO 109935.

Cabe esperar que los revestimientos hidrófilos de acuerdo con la invención, en al menos algunas realizaciones, tengan una o más ventajas de:

- 10 • tener baja susceptibilidad frente a la formación de partículas, por ejemplo, tal y como se mide de acuerdo con el Ensayo de Formación de Partículas;
- elevada durabilidad, por ejemplo, tal y como se mide usando el Ensayo de Durabilidad
- 15 • tener buena uniformidad de revestimiento, por ejemplo, tal y como se mide usando técnicas de tinción e inspección visual;
- elevada lubricidad, por ejemplo, tal y como se mide usando el Ensayo de Lubricidad o el Ensayo del Guante Húmedo;
- 20 • cuando está presente el componente C y/o E y es un anticoagulante tal como heparina, buena naturaleza anti-trombogénica por ejemplo, tal y como se mide usando el Ensayo de Evaluación de Contacto con Sangre;
- 25 • cuando está presente el componente C y/o E y es un agente anti-microbiano, buena actividad anti-microbiana por ejemplo, tal y como se mide usando el Ensayo de Zona de Inhibición;
- ser estable frente a la esterilización;
- buena biocompatibilidad y baja citotoxicidad por ejemplo tal y como se mide de acuerdo con ISO 10993-5.

30 Cabe esperar que los métodos de acuerdo con la invención, en al menos algunas realizaciones, tengan una o más ventajas de:

- 35 • obviar el requisito de disolvente orgánico diferente de los disolventes listados como disolventes de Clase 3 y Clase 2 en el capítulo USP que describe disolventes residuales (en particular obviar el requisito de disolvente orgánico diferente de los disolventes listados como Clase 3) y las etapas de reacción extra necesarias para la retirada de dicho disolvente orgánico residual;
- amplia aplicabilidad, ya que el revestimiento se puede aplicar a la superficie de muchos sustratos diferentes.

### Definiciones y abreviaturas

40 "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" se define como una cadena carbonada alifática lineal o ramificada que contiene 1-8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo y los correspondientes radicales alquileo tal como metileno, etileno, etc.

"Alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se define como una cadena carbonada alifática lineal o ramificada que contiene 2-8 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

45 "Alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se define como una cadena carbonada alifática lineal o ramificada que contiene 2-8 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono.

AA	ácido acrílico
APS	persulfato de amonio
BP	benzofenona
DMF	dimetilformamida
50 DMSO	sulfóxido de dimetilo
d.i.	desionizado



	dura.	durabilidad
	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida
	EO	óxido de etileno
	EtOAc	acetato de etilo
5	FTIR	espectroscopia de infrarrojos de transformada de Fourier
	EMA	metacrilato de 2-hidroxietilo
	IPA	isopropanol
	lubr.	lubricidad
	min	minuto
10	MES	ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico
	NHS	N-hidroxisuccinimida
	PBS	disolución salina tamponada de fosfato
	PEG	polietilen glicol
	RH	humedad relativa
15	TEA	trietilamina
	TASSF	fuerza media en estado estacionario de ensayo
	THF	tetrahidrofurano
	tris	tris(hidroximetil)aminometano
	QCM	microequilibrio de cristal de cuarzo

## 20 Ejemplos

### Procedimientos Generales

#### Sustancias químicas

25 Clorhidrato de dopamina (dopamina), benzofenona, etanol al 96 %, isopropanol, clorhexidina, trietilamina, cloruro de acrilóilo, cianoborohidruro de sodio, ácido clorhídrico al 37 %, piridina, anhídrido de ácido metacrílico, sal de sodio de heparina, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, clorhidrato de metacrilato de 2-aminoetilo, tetrahidrofurano, sal de sodio de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico, disolución salina tamponada de fosfato, carbonato de plata, ácido acrílico y variantes de PEG con funcionalidad de dihidroxilo (4kDa, 8kDa y 20kDa) se adquirieron en Sigma-Aldrich y se usaron tal y como se recibieron. Se adquirió polietilen glicol (PEG diacrilado) con peso molecular de 10 kDa en Creative PEG Works y se usó tal como se recibió. PEG diacrilado con peso molecular de 8 kDa se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 7. Se adquirieron tris(hidroximetil)aminometano y persulfato de amonio en VWR y se usaron tal y como se recibieron. Se adquirió polietilenimina en BASF.

#### Materiales

Tubo de PVC (diámetro interno de 3 mm) se adquirió en Action Technology

Vástagos PEBAX (BaSO<sub>4</sub> relleno, no relleno, pigmentado, no pigmentado) adquiridos en Arkem

35 Se adquirieron los portaobjetos de vidrio en VWR.

Se adquirieron los cristales de oro QCM en Q-Sense.

#### Métodos de evaluación

El parámetro a evaluar por medio de cada método se proporciona entre paréntesis

#### Ensayo de Lubricidad (Lubricidad)

40 Se lleva a cabo el ensayo de lubricidad en un dispositivo de ensayo de fricción Harland FTS5000. Antes del ensayo, se sumergen todos los vástagos en un baño de agua desionizada a 37 °C durante 1 minuto para absorber agua a

menos que se afirme lo contrario. La lubricidad se proporciona como Fuerza Media en Estado Estacionario de Ensayo (TASSF). Se calcula tomando la media de la fuerza de ciclo para el ciclo 1-15. Los parámetros para el ensayo de fricción por extracción son; ciclos = 15, longitud de carrera = 1-5 cm (varía según los ejemplos), velocidad = 0,8 cm/s, aceleración = 0,2 s, fuerza = 300 g y pausa = 0 s. Véase Ejemplo 3B y Tabla 2.

5 Ensayo de Guante Húmedo (Lubricidad)

El Ensayo de Guante Húmedo es una forma alternativa de someter a ensayo la lubricidad. Un revestimiento lubricado (< 100 g en el Ensayo de Lubricidad) experimenta deslizamiento usando un guante húmedo tras inmersión en agua.

Ensayo de Durabilidad (Durabilidad)

10 La durabilidad se calcula tomando la fuerza media de ciclos 13, 14 y 15 y restando este valor del valor obtenido con la fuerza media de los ciclos 3, 4 y 5 cuando se lleva a cabo el Ensayo de Lubricidad. Se usan almohadillas de caucho y silicona con un durómetro de 60 para los experimentos, véase Ejemplo 3b y Tabla 2.

Inspección visual de las muestras (cubrimientos y homogeneidad de imprimación de polidopamina)

15 Se llevó a cabo la inspección visual de las muestra para evaluar la homogeneidad de la capa de imprimación de polidopamina, es decir, el cubrimiento superficial, véase Ejemplo 3a.

Inspección visual de las disoluciones (cinéticas de imprimación de polidopamina y precipitación de partículas)

Se llevó a cabo la inspección visual de las disoluciones de polimerización para evaluar el cambio de color de las disoluciones de imprimación, es decir las cinéticas de imprimación. También se usaron inspecciones visuales para evaluar la formación de partículas en la disolución de polimerización, véase Ejemplo 3a.

20 Ensayo de formación de partículas (formación de partículas en disolución)

25 Una forma de evaluar las partículas a las que puede estar expuesto un paciente durante la utilización de un dispositivo médico consiste en estudios de uso simulado con un sistema de utilización simulado. En dicho sistema, los dispositivos diseñados para viajar a través del torrente sanguíneo se someten a una trayectoria sinuosa que consiste en venas de plástico o vidrio o que se simulan el modo en el que el dispositivo se desplaza a través del sistema vascular del paciente. Los inventores incluyeron una diversidad de ángulos que son representativos del uso clínico a través de una longitud típica de catéter.

30 Después del experimento, se lava con agua desionizada y filtrada la trayectoria sinuosa para recoger las partículas de la muestra. Las partículas del medio de recogida se pueden analizar por medio de un Dispositivo de Medición del Tamaño de Partícula Accusizer (780/SIS PSS NICOMP, Santa Barbara, CA EE.UU.) de acuerdo con el método de ensayo descrito en la monografía 788 Pharmacopeia de EE.UU. (USP) para pequeños volúmenes de inyección. Las preparaciones cumple (indicado como "Si") con el ensayo si el número medio de partículas presentes en las unidades sometidas a ensayo no supera 6000 por recipiente igual o mayor de 10  $\mu\text{m}$  y no supera 600 por recipiente igual o mayor de 25  $\mu\text{m}$ , véase el Ejemplo 3b y la Tabla 2.

35 También se pueden analizar las partículas en el medio de recogida por medio de inspección visual. En este caso, se filtran las fracciones de la disolución procedente de la trayectoria sinuosa que contienen partículas sobre una membrana filtrante, seguido de inspección visual de las partículas usando técnicas de microscopía. Los papeles filtrantes se dividen en secciones. Se lleva a cabo un conteo cuidadoso de las partículas visibles en una o más secciones representativas y se determina la cantidad total de partículas multiplicando las partículas de esa sección por el número total de secciones.

40 Debería apreciarse que las preparaciones no cumplen con la norma USP (es decir, no vienen indicadas como "Si" en la Tabla 2) todavía tienen utilidad en las aplicaciones en las cuales la cantidad de formación de partículas sobre la superficie del sustrato a revestir no es una consideración, por ejemplo, para revestir ciertos sustratos o dispositivos no médicos o en dispositivos médicos en los cuales los niveles de formación de partículas no están sujetos a revisión normativa.

45 Espectroscopia UATR-FTIR (composición de revestimiento)

Se llevaron a cabo análisis FTIR de revestimientos en un Perkin Elmer UATR 100S. Se exploró cada una de las muestras 3\*16 veces y se procesó para obtener un espectro medio para cada revestimiento. Las muestras se normalizaron entre 1775  $\text{cm}^{-1}$  y 1700  $\text{cm}^{-1}$  con el fin de obtener datos comparables, véase Ejemplo 3a y Figura 7.

50 Microscopía electrónica de barrido con espectroscopia de rayos-X con dispersión de energía (SEM-EDS) (formación de partículas en superficie y composición elemental)

Se capturaron imágenes SEM de muestras apropiadas imprimadas con polidopamina usando un SEM de sobremesa Hitachi TM3000. Se llevó a cabo la cuantificación de los elementos de superficie usando EDS Quantax 70 de Bruker,

véase Ejemplo 1a.

Determinación del ángulo de contacto (cubrimiento del revestimiento)

5 Se llevó a cabo la medición del ángulo estático de contacto con agua en un instrumento FTA200 fabricado por First Ten Angstrom. Se depositó agua desionizada (tamaño de gota de aproximadamente 10 µl) sobre las muestras usando una jeringa. A continuación, se usó una cámara de alta resolución para capturar una imagen de la gota. Se determina el ángulo estático de contacto (ángulo entre la interfaz líquido/sólido y la interfaz líquido/aire) usando un programa de análisis de imágenes, véase el Ejemplo 1a.

Técnicas de tinción (uniformidad del revestimiento)

10 Se sometieron los sustratos revestidos a disolución de tinción con azul de toluidina (200 mg/l en agua) sumergiendo en la disolución durante 2 minutos, seguido de aclarado con agua abundante. Se aprecia un color violeta o azul sobre la superficie de los revestimientos que contienen una carga neta negativa por ejemplo funcionalidad de poli(ácido acrílico) o heparina, véase Ejemplo 3a.

15 Los sustratos revestidos se pueden someter a una disolución de tinción ácida de Ponceau S (200 mg/l en agua) sumergiendo en la disolución durante 2 minutos seguido de aclarado con agua abundante. Se aprecia un color rojo sobre la superficie de los revestimientos con una carga neta positiva, por ejemplo, funcionalidad de nitrógeno cuaternario, véase Ejemplo 5a.

Ensayo de cinta (adhesión en estado seco)

20 Se presiona firmemente un tipo de cinta adhesiva (Sellotape Diamond Ultra Clear) sobre las piezas durante 10 s y se despegan. Se puede comparar el grado de revestimiento del material unido a la cinta y el resto sobre el sustrato, para determinar la adhesión relativa entre los diversos revestimientos de la invención, véase Ejemplo 1a.

Microequilibrio de cristal de cuarzo con disipación (QCM-D) (espesor de imprimación)

Se usan técnicas de Microequilibrio de Cristal de Cuarzo con disipación (QCM-D) para evaluar el espesor de la capa de imprimación de polidopamina. Se controla el espesor de imprimación sobre los cristales cubiertos con oro (QX 301, Q-Sense), véase el Ejemplo 1a.

25 Espectroscopia de fotoelectrones de rayos-X con perfil de profundidad (XPS) (composición de revestimiento e imprimación)

30 La Espectroscopia de Fotoelectrones de Rayos-X (XPS o ESCA) es la técnica de caracterización superficial más usada que proporciona un análisis químico no destructivo de los materiales sólidos. Se irradian las muestras con rayos-X mono energéticos, lo que provoca la emisión de fotoelectrones a partir de 1-10 nm de la parte superior de la superficie de la muestra. Un analizador de energía de electrones determina la energía de unión de los fotoelectrones. El análisis cualitativo y cuantitativo de todos los elementos exceptuando hidrógeno y helio resulta posible, a límites de detección de  $\approx 0,1-0,2$  % atómico. Los tamaños de punto de análisis varían de 10 µm a 1,4 mm. También es posible generar imágenes de superficie de características usando cartografía de estado elemental y estado químico. Es posible el establecimiento del perfil en profundidad usando mediciones dependientes del ángulo para obtener análisis no destructivos dentro de los 10 nm superiores de una superficie, o por toda la profundidad del revestimiento usando análisis destructivo tal como ataque químico iónico.

Zona de Inhibición (ZOI) (función anti-microbiana de elución)

40 Se evalúan las muestras revestidas en un ensayo de zona de inhibición (ZOI) que usa placas de agar inoculadas con bacterias para someter a ensayo si las muestras revestidas afectan a la proliferación de bacterias particulares. Si las bacterias son susceptibles frente a una muestra particular, una área despejada rodea la muestra donde las bacterias no son capaces de proliferar (denominada zona de inhibición), véase Ejemplos 5.6 y Ejemplo 5a.

Inhibición de superficie (función anti-microbiana que no es de elución)

45 Se aclaran suavemente las muestras revestidas procedentes del ensayo ZOI con tampón. A continuación, se colocan las muestras en una placa de agar nuevo (sin bacterias inoculadas) y se evalúa la proliferación de las bacterias adheridas. Si las bacterias son susceptibles frente a los componentes del revestimiento superficial, no se aprecia o se aprecia una cantidad pequeña de colonias.

Ensayo de Evaluación de Densidad de Heparina (unión cuantitativa de heparina)

Se puede llevar a cabo la cuantificación de heparina inmovilizada en superficie esencialmente como se describe en Smith R.L. y Gilkerson E (1979), Anal Biochem 98, 478-480, véase los Ejemplos 5.2-5.4 y Ejemplo 5a.

50

## Tinción de Doxorubicina (elución/incorporación de fármaco)

Se pueden preparar revestimientos que contienen fármaco por medio de inmersión del revestimiento en una disolución del fármaco. En caso de sumergir con doxorubicina, la coloración roja del revestimiento indica que la doxorubicina se ha incorporado con éxito al revestimiento. El fármaco se puede liberar sometiendo el revestimiento a una disolución de NaCl 2 M. El menor nivel de coloración roja indica que la doxorubicina se eluye del revestimiento. También se puede usar fluorescencia para detectar la incorporación y la liberación posterior de doxorubicina, véanse Ejemplo 5.5 y Ejemplo 5a.

## Ensayo de Evaluación de Contacto con Sangre (pérdida de plaquetas)

Se llevó a cabo una evaluación de contacto con sangre sobre muestras modificadas con heparina para evaluar las propiedades anti-trombogénicas. En primer lugar, se lavó el catéter con disolución salina de 0,15 M durante 15 minutos para garantizar el lavado de toda la heparina débilmente ligada y que el revestimiento permanecía estable. Se colocaron los revestimientos lavados en tubos Falcon que contenían heparina, que incorporaban sangre y se dejaron rotar en una rueda de tubos de balanceo ajustada a 20 rpm (véase Ekdahl K. N. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013, 735, 257-270 para un procedimiento representativo). Se contaron las plaquetas en sangre nueva y en sangre recogida a partir de los tubos, en un contador de células para medir la pérdida de plaquetas. Una gran pérdida de plaquetas indica pobre rendimiento del revestimiento, véase Ejemplos 5.2-5.4 y Ejemplo 5a.

## Evaluación de la Biocompatibilidad (citotoxicidad celular)

Se cortan vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> preparados usando el método de la invención, para dar lugar a longitudes apropiadas dando lugar a un área total superficial de 30 cm<sup>2</sup>. Se lleva a cabo el mismo proceso en un vástago de PEBAX relleno con BaSO<sub>4</sub> como referencia. Se evaluaron los revestimientos usando el ensayo de elución de Medio Esencial Mínimo (MEM) como se describe en ISO10993, véase Ejemplo 3b.

## Métodos de pretratamiento

## Método A: Aclarado con IPA

Se aclararon los sustratos con IPA durante 5 minutos. Se aclararon los sustratos con H<sub>2</sub>O desionizada y se secaron a temperatura ambiente.

## Método B: Aclarado con IPA y APS

Se aclararon los sustratos con IPA durante 5 minutos seguido de aclarado usando una disolución de APS (50 g/l) en H<sub>2</sub>O desionizada durante 10 minutos. Se aclaró el sustrato en H<sub>2</sub>O y se secó a temperatura ambiente.

Ejemplo 1: Formación de un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción sobre un sustrato

En los siguientes Ejemplos, se formaron revestimientos de imprimación superficial de polidopamina sobre diversos sustratos. Se alinearon horizontalmente sustratos de tubos de PVC y cristal QCM cuando se sometieron a la disolución de polimerización. Se alinearon verticalmente el resto de los sustratos. Se analizaron posteriormente la uniformidad, adhesión y otras propiedades de los revestimientos de polidopamina y los resultados se resumen en el Ejemplo 1a.

Ejemplo 1.1 Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 sobre vástagos de PEBAX usando el Método A de pretratamiento

Se pretrataron vástagos de PEBAX de acuerdo con el método A. Se sumergieron los vástagos pretratados en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclararon los vástagos sometidos a imprimación con polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

Ejemplo 1.2. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 en vástagos de PEBAX usando el Método B de pretratamiento

Se pretrataron vástagos de PEBAX de acuerdo con el método B. Se sumergieron los vástagos pretratados en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclararon los vástagos sometidos a imprimación con polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

Ejemplo 1.3. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 en portaobjetos de vidrio usando el Método A de pretratamiento

5 Se pretrataron portaobjetos de vidrio de acuerdo con el método A. Se sumergieron los portaobjetos de vidrio en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclararon los portaobjetos de vidrio sometidos a imprimación con polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

Ejemplo 1.4. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 en portaobjetos de vidrio usando el Método B de pretratamiento

10 Se pretrataron portaobjetos de vidrio de acuerdo con el método B. Se sumergieron los portaobjetos de vidrio en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclararon los portaobjetos de vidrio sometidos a imprimación con polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

15 Ejemplo 1.5. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 en tubos de PVC usando el Método A de pretratamiento

20 Se pretrataron tubos de PVC de acuerdo con el método A. Se sumergieron los tubos de PVC en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclaró el tubo de PVC sometido a imprimación con dopamina haciendo circular EtOH a través del tubo a una tasa de 100 ml/min y se secó a temperatura ambiente, antes del análisis.

Ejemplo 1.6. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina a pH 8 en tubos de PVC usando el Método B de pretratamiento

25 Se pretrataron tubos de PVC de acuerdo con el método B. Se sumergieron los tubos de PVC en una disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l) y se ajustó el pH a 8,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se permitió el transcurso de la polimerización durante 15, 30, 60 o 120 minutos. Se aclaró el tubo de PVC sometido a imprimación con dopamina haciendo circular EtOH a través del tubo a una tasa de 100 ml/min y se secó a temperatura ambiente, antes del análisis.

30 Ejemplo 1.7. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina en cristales de oro (QCM) a pH 8 sin pretratamiento

Se sometieron los cristales de oro QCM a una disolución de agua desionizada de tampón tris a pH 8,0 (1,21 g/l) que contenía APS (0,6 g/l) seguido de la adición de dopamina (1 g/l) y se permitió el transcurso de la polimerización durante 120 minutos.

35 Ejemplo 1.8. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> a pH 7, 6, 5 y 4 usando el Método B de pretratamiento

40 Se pretrataron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> de acuerdo con el método B. Se añadió Tris (1,21 g/l) a agua desionizada seguido de la adición de APS (0,6 g/l). Se dividió la disolución y se vertió en cuatro vasos de precipitados por separado. Se ajustó el pH de cada vaso de precipitados a 7, 6, 5 y 4 usando HCl (1 M), a continuación se sumergieron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> en las disoluciones seguido de la adición de dopamina (1 g/l). Se controlaron los cambios de color de las cuatro disoluciones con el tiempo.

Ejemplo 1.9. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> a pH 6 usando el Método B de pretratamiento

45 Se pretrataron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> de acuerdo con el método B. Se prepararon cuatro disoluciones de agua desionizada que contenían tris (1,21 g/l) y cantidad diferentes de dopamina y APS como se muestra a continuación:

Tabla 1

Disolución N.º	dopamina (g/l)	APS (g/l)	dopamina : APS*
1	1	0,6	1 : 0,6
2	1	3	1 : 3
3	5	0,6	1 : 0,12
4	5	3	1 : 0,6
*proporción en peso			

5 Se ajustaron las disoluciones a pH 6 y posteriormente se sumergieron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> y pretratados en disoluciones seguido de la adición de la cantidad apropiada de dopamina. Se analizó cada una de las disoluciones visualmente en cuanto a cambio de color y formación de partículas.

Ejemplo 1.10. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> a pH 6,9 usando el método B de pretratamiento

10 Se pretrataron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> de acuerdo con el método B. Se sumergieron los vástagos pretratados en disolución de agua desionizada de tampón tris (1,21 g/l) y APS (0,6 g/l), y se ajustó el pH a 6,9 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se dejó transcurrir durante 4 horas. Durante la polimerización, se observó la disminución del pH de la disolución con el tiempo, a continuación se añadió NaOH secuencialmente en cantidades suficientes para mantener el pH neutro o ligeramente ácido. Se aclararon los vástagos revestidos y sometidos a imprimación de polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

15 Ejemplo 1.11. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> a pH 6 usando el Método B de pretratamiento

20 Se pretrataron los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> de acuerdo con el método B. Se sumergieron los vástagos pretratados en disolución de agua desionizada de tampón MESs (9,76 g/l) y NaCl (8,76 g/l), y se ajustó el pH a 6,0 usando HCl (1 M). Se añadió dopamina (1 g/l) a la disolución y se extrajeron los vástagos de la disolución después de 5 horas. Se aclararon los vástagos revestidos de polidopamina usando EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis. Se dejó transcurrir la polimerización en masa durante 24 horas.

Ejemplo 1.12. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre muestras de acero inoxidable a pH 6,0 en una mezcla de IPA y agua usando el método B de pretratamiento

25 Se disolvieron MES (4,88 g/l) y NaCl (4,38 g/l) en agua desionizada y se ajustó el pH a 6,0 seguido de doblaje del volumen por medio de la adición de IPA. Se dejó la mezcla en agitación durante 2 minutos antes de la adición de dopamina (0,5 g/l). Se sumergieron las muestras de acero inoxidable pretratadas de acuerdo con el método B en una disolución de agua/tampón IPA y se permitió el transcurso de la reacción durante 4 horas, después de lo cual se aclararon las muestras con EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

30 Ejemplo 1.13. Preparación de un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina sobre muestras de titanio a pH 6,0 en una mezcla de IPA y agua usando el método B de pretratamiento

35 Se disolvieron MES (4,88 g/l) y NaCl (4,38 g/l) en agua desionizada y se ajustó el pH a 6,0 seguido de doblaje del volumen por medio de la adición de IPA. Se dejó la mezcla en agitación durante 2 minutos antes de la adición de dopamina (0,5 g/l). Se sumergieron las muestras de titanio pretratadas de acuerdo con el método B en una disolución de agua/tampón IPA y se permitió el transcurso de la reacción durante 4 horas, después de lo cual se aclararon las muestras con EtOH y se secaron a temperatura ambiente antes del análisis.

Ejemplo 1.14. Preparación de imprimación de polidopamina para abstracción de hidrógeno sobre muestras de PTFE en una mezcla de IPA y agua

Se puede someter a imprimación PTFE con polidopamina esencialmente usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.12.

40

Ejemplo 1a. Evaluación de revestimientos de imprimación de polidopamina de los Ejemplos 1.1 a 1.13

Se evaluó la uniformidad de revestimiento de los revestimientos de polidopamina por medio de inspección visual y/o mediciones de ángulo de contacto; y se evaluó la adhesión usando el ensayo de cinta, usando los procedimientos descritos en la sección de Procedimientos Generales. Se evaluó visualmente la cantidad de precipitación observada en la disolución de polimerización o con técnicas de SEM-EDS. En todos los casos, se detuvo la reacción de polimerización mediante retirada del sustrato a partir de la disolución.

Inspección visual de las disoluciones y los sustratos

Todas las disoluciones fueron inicialmente incoloras antes de la adición de dopamina. Una vez que se añadió dopamina, se apreció un cambio de color, lo que indicó que tuvo lugar la polimerización de dopamina para formar polidopamina. En general, se apreció un cambio de color de incoloro-amarillo-naranja-marrón a medida que transcurría la polimerización.

Para todos los ejemplos 1.1-1.13 se apreció un cambio de color, que indicó que tuvo lugar la polimerización para formar polidopamina. Se usó una evaluación visual de la tasa de cambio de color de la disolución de polimerización desde incoloro - amarillo - naranja - marrón para comparar la velocidad de polimerización en diferentes condiciones de reacción (es decir, para evaluar la cinética de imprimación). Adicionalmente, el tono resultante de color marrón sobre la superficie del sustrato tras la reacción de polimerización es indicativo de la cantidad y/o uniformidad del revestimiento de imprimación de polidopamina. Un tono de color menos marrón del sustrato es indicativo de un revestimiento de polidopamina más fino y un tono de color marrón más intenso es indicativo de un revestimiento de polidopamina más grueso. Desde el punto de vista de la experiencia de los inventores, el color más oscuro está ligado a una mayor precipitación.

Efecto del pH sobre la polimerización

En el Ejemplo 1.8, se evaluó el efecto del pH de la disolución sobre la velocidad de polimerización, por medio de inspección visual de las cuatro disoluciones de pH 7, 6, 5 y 4. El cambio de color más grande, es decir, la conversión más rápida de dopamina en su estado oxidativo, se observó para el vaso de precipitados que contenía la disolución ajustada a pH 7. El vaso de precipitados que contenía la disolución a pH 4 fue la que menos cambió de color y mostró la cinética de reacción más lenta. La disolución del vaso de precipitados de pH 7 cambió de incolora a naranja en una hora mientras que la disolución del vaso de precipitados de pH 4 se volvió ligeramente amarillenta en una hora. El color para las disoluciones de pH 5 y 6 fue más naranja que la disolución de pH 4 pero menos que la disolución de pH 7. Cuando se dejaron las disoluciones durante 6 horas, el resultado fueron cambios a disoluciones de color naranja para todos los valores de pH, siendo la disolución de pH 7 la que mostró el cambio más intenso.

Efecto del tampón sobre la polimerización

Durante la polimerización de dopamina en el Ejemplo 1.10, se observa que el pH de la disolución disminuye. Con el fin de compensar la disminución de pH, se añadió NaOH para mantener el pH constante durante todo el proceso de polimerización. No se apreció formación alguna de partículas/agregados de polidopamina al final de la polimerización. Los vástagos imprimados de acuerdo con el Ejemplo 1.10 fueron uniformes como se indica por medio de inspección visual.

Como se describe en el Ejemplo 1.11, cuando se añadió tampón de MES a la disolución de dopamina se mantuvo el pH de la disolución durante toda la polimerización sin adición de NaOH, lo que indicó un efecto tamponador eficiente del tampón de MES. La inspección visual de la disolución de dopamina indicó que tuvo lugar la polimerización continua. No se apreció formación alguna de partículas/agregados de polidopamina al final de la polimerización. Los vástagos experimentaron imprimación de manera uniforme con polidopamina basado en inspección visual.

Evaluación de las mezclas de disolventes sobre la polimerización

En el Ejemplo 1.12 y 1.13, se sometieron a imprimación muestras de ensayo de titanio y acero inoxidable con polidopamina usando una mezcla de disolvente de agua e IPA. Las cinéticas de polimerización no se vieron afectadas significativamente por la adición de IPA, tal y como se mide usando el ensayo de inspección visual de la disolución. Las muestras de polidopamina sometidas a imprimación mostraron un cubrimiento uniforme basado en la inspección visual.

Evaluación de las propiedades de adhesión de los revestimientos de polidopamina

Se sometieron un vástago de PEBAX y portaobjetos de vidrio imprimados de acuerdo con el Ejemplo 1.1-1.4 a un ensayo de cinta como se describe en los procedimientos generales. Se aplicó la cinta adhesiva a los sustratos imprimados seguido de la retirada del mismo usando un ángulo de despegado de 90°. Se encontró que todas las muestras se comportaron bien y no mostraron efecto negativo visual, en términos de deslaminado o pobre adhesión al sustrato, tras la retirada de la cinta adhesiva.

## Evaluación del espesor del revestimiento de polidopamina

- Se montó un microbalanza de cristal de cuarzo revestido con oro en un QSense QCM-D seguido de imprimación de la superficie de oro de acuerdo con el Ejemplo 1.7. Se permitió el paso de la disolución de imprimación sobre el cristal al tiempo que se controló el espesor de imprimación en húmedo con el tiempo, tal y como se describe en los Procedimientos Generales. Se encontró que el espesor de la capa de polidopamina no aumentó tras 40 minutos, presentando un espesor húmedo final de polidopamina de aproximadamente 20 nm. El cristal de oro revestido con polidopamina se secó durante la noche en un desecador y se midió el espesor de nuevo (espesor seco). Se encontró que el espesor seco estuvo de acuerdo con el espesor húmedo calculado de aproximadamente 20 nm.

## Evaluación de la composición química y espesor del revestimiento de polidopamina

- Se pueden determinar la composición química y el espesor del revestimiento de polidopamina usando técnicas de formación de perfil en profundidad XPS.

## Evaluación de la formación de partículas

- Durante la preparación de un vástago de PEBAX revestido con polidopamina de acuerdo con el Ejemplo 1.11 (que se preparó a pH 6), se recogieron capturas de partículas en papel de filtro procedentes de la disolución de polidopamina tras 5 horas y 24 horas. Se encontró por medio de técnicas de SEM-EDS e inspección visual, que la cantidad y tamaño de las partículas de polidopamina formadas tras 24 horas fue significativamente mayor que tras 5 horas. En el caso de la muestra de 5 horas, no se pudieron apreciar partículas visibles sobre el papel de filtro, únicamente un ligero cambio de color de las fibras del papel de filtro debido a la absorción de la disolución de dopamina coloreada en las fibras del filtro.
- Desde la experiencia de evaluación del alcance de la formación de partículas en las diferentes muestras, los inventores concluyeron que el alcance de la formación de partículas aumenta con un alcance mayor de la polimerización (que resulta evidente a partir de un mayor cambio de color).

## Efecto de oxidante (APS) y dopamina sobre la polimerización

- En el Ejemplo 1.9 (véase la Tabla 1) se evaluó el efecto de la cantidad de dopamina y APS en la disolución de imprimación (pH 6). La disolución marcada N.º 1 contiene 1 g/l de dopamina y 0,6 g/l de APS, la disolución marcada N.º 2 contiene 1 g/l de dopamina y 3 g/l de APS, la disolución marcada N.º 3 contiene 5 g/l de dopamina y 0,6 g/l de APS y la disolución marcada N.º 4 contiene 5 g/l de dopamina y 3 g/l de APS. La disolución N.º 4 modificó su color de la manera más rápida, debido a la concentración más elevada de dopamina y APS y adquirió un color marrón oscuro tras 6 horas. Además, se apreció un cambio de color más rápido, cuando se mantiene constante la concentración de dopamina, para las disoluciones con cantidad más elevada de APS (N.º 1 - N.º 2 y N.º 3 - N.º 4). Esto indica que las cinéticas de reacción pueden aumentar mediante la adición de agente oxidante (APS). Se apreció también un cambio de color más rápido, cuando se mantuvo constante la concentración de APS, para las disoluciones con mayor cantidad de dopamina (N.º 1 - N.º 3 y N.º 2 - N.º 4). No obstante, las cinéticas de polimerización rápidas pueden conducir a una mayor precipitación de polidopamina en la disolución en masa. Por tanto, el control de las cinéticas de polimerización es importante, con el fin de garantizar que se obtiene un producto final con las propiedades deseadas. La persona experta es capaz de optimizar este parámetro. Los sustratos sumergidos en las disoluciones N.º 1-4 mostraron un cubrimiento uniforme de la imprimación de polidopamina, no obstante, el espesor de la capa de imprimación varió para las cuatro disoluciones diferentes, ya que el color de los sustratos imprimados varió en cuanto a intensidad. Se puede obtener un sistema controlado, con baja formación de partículas/agregados en un tiempo de polimerización concreto, si se ralentiza la cinética de reacción, es decir, disminuyendo la cantidad de dopamina y/o la cantidad de APS en la disolución. Parece que la disolución N.º 1 proporciona la velocidad de reacción más aceptable con una tasa aparentemente baja de formación de partículas (basado en el alcance del cambio de color).

## Comparación de los métodos A y B de pretratamiento

- Se analizaron portaobjetos de vidrio con revestimientos de polidopamina de acuerdo con los Ejemplos 1.3 y 1.4, usando el procedimiento de medición de ángulo de contacto explicado en los Procedimientos Generales. Los resultados del Ejemplo 1.3 (Método A de pretratamiento) y el Ejemplo 1.4 (Método B de pretratamiento) se muestran en la Figura 5.

- Una superficie con cubrimiento completo de polidopamina tiene un ángulo de contacto de aproximadamente 50° (Lee et al. Science, 2007, 318, 426). Comparando los ángulos de contacto para los métodos A y B, resulta evidente que siguiendo el método de pretratamiento A, se observaron ángulos de contacto estático ligeramente menores cuando se compara con los portaobjetos que se habían pretratado usando el método B, lo que indica que siguiendo el pretratamiento B, se obtuvo un cubrimiento más completo de polidopamina sobre la superficie del portaobjetos. Además, los portaobjetos que se habían pretratado usando el método B alcanzaron un ángulo de contacto estático estacionario tras 15 minutos de polimerización de polidopamina, en comparación con los portaobjetos tratados usando el método A, que alcanzaron un ángulo de contacto estático similar tras 120 minutos. Esto indica que así como la obtención de un mejor cubrimiento global de polidopamina, los portaobjetos pretratados usando el método B



también lograron el revestimiento de forma más rápida. El ángulo de contacto de un portaobjetos de vidrio no imprimado se muestra como punto de datos de referencia en la Figura 5. Resulta evidente que un portaobjetos de vidrio imprimado con polidopamina (usando bien el método de pretratamiento A o bien el B) tiene una superficie que exhibe un ángulo de contacto superior que la superficie no imprimada, demostrando el cubrimiento de imprimación.

5 Ejemplo 2 - Determinación de la cantidad de benzofenona a usar en la formación de revestimientos hidrófilos de la invención

Se disolvió benzofenona en EtOH a diferentes concentraciones ( $1,0E^{-11}$  mol/l a 1 mol/l). Se controló la absorbancia UV de benzofenona como función de la concentración y los resultados se ilustran en la Figura 6. Resulta evidente a partir de la Figura 6 que la absorbancia sólo parece tener lugar a concentraciones de benzofenona por encima de  $1,0E^{-3}$  mol/l (1 mmol/l). De este modo, en la presente invención, parece que la concentración de benzofenona tuvo que ser de al menos 1 mmol/l y preferentemente 1-100 mM, con el fin de que la benzofenona expresara sus propiedades de abstracción de hidrógeno para formar radicales ligados a superficie que reaccionen para unir covalentemente el copolímero de los componentes A, B y C (si está presente) y D (si está presente) a la superficie.

Ejemplo 3: Formación de un revestimiento hidrófilo sobre un sustrato imprimado con polidopamina

15 En los siguientes ejemplos, se sometieron sustratos revestidos con un revestimiento de imprimación de polidopamina preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, a un método de la invención para formar un revestimiento hidrófilo de la invención. En cada caso, el componente A fue ácido acrílico, el componente B fue un polímero de PEG diacrilado y la benzofenona de iniciador de radicales (un iniciador de radicales capaz de abstraer átomos de hidrógeno de la superficie de la polidopamina). El disolvente usado fue etanol y en cada caso la polimerización por radicales se inició por medio de luz UV. Se analizaron los revestimientos hidrófilos resultantes y los resultados se resumen en los Ejemplos 3a y 3b.

Ejemplo 3.1. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados con polidopamina usando benzofenona (1 % en peso) y una lámpara de baja intensidad

25 Se prepararon diversas disoluciones de polímero de PEG diacrilado de 8kDa de fórmula (I) (30 mg - 1050 mg, véase Ejemplo 7 para la preparación), ácido acrílico (300 mg) (relaciones en masa de 0,1:1 - 3,5:1), benzofenona (1 % en peso) en EtOH (2 ml - 6 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.2 en disoluciones antes de retirar y curar usando un lámpara UV B-100AP de 365 nm (proporcionada por UVP) durante 10 minutos. Se registró la intensidad a  $\approx 15$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

30 Ejemplo 3.2. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados con polidopamina usando benzofenona (1 % en peso) y una lámpara de media intensidad

35 Se prepararon dos disoluciones que contenían PEG diacrilado de 10 kDa de fórmula (I) (450 mg y 1350 mg, respectivamente), ácido acrílico (300 mg y 1800 mg, respectivamente) (relaciones molares de 1,5:1 y 0,75:1, respectivamente) y benzofenona (1 % en peso) en EtOH (10,5 ml y 29 ml, respectivamente). Los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.2 se sumergieron posteriormente en cualquier disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 5 cm/s y 2,5 cm/s respectivamente) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 75 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup>, usando un sensor y radiómetro. Se permitió el hinchamiento de los vástagos revestidos durante 10 minutos en una disolución de PBS a 37 °C antes de la evaluación.

40 Ejemplo 3.3. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados con polidopamina usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

45 Se prepararon formulaciones que consistían en PEG diacrilado de 10kDa de fórmula (I) (360 mg - 9,0 g), ácido acrílico (3,6 g) (relaciones en masa de 0,1:1 - 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml, 36 ml, 42 ml o 48 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.10 en disoluciones (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 5-15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 3.4. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> imprimados con polidopamina usando benzofenona (1 % en peso) y una lámpara de alta intensidad

50 Se prepararon dos formulaciones que consistían en PEG diacrilado de 8 kDa de fórmula (I) (75 mg-1,2 g, véase Ejemplo 7 para la preparación), ácido acrílico (300 mg) (relaciones molares de 0,25:1 - 4:1) y benzofenona (1 % en peso) en EtOH (2ml-16 ml). Los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.2 se sumergieron posteriormente de forma manual en las disoluciones antes de retirar y se curaron usando una lámpara Fusion durante 6 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 200$  mW/cm<sup>2</sup>, usando un sensor y radiómetro. Se permitió el hinchamiento de los vástagos revestidos durante 10 minutos en un baño de agua ajustado a 37 °C antes de la evaluación.

55

Ejemplo 3.5. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> imprimados con polidopamina usando benzofenona (1 % en peso) y una lámpara de alta intensidad

Se prepararon una formulación que consistía en PEG diacrilado de 8 kDa de fórmula (I) (450 mg, véase Ejemplo 7 para la preparación), ácido acrílico (300 mg) (relación en masa 1,5:1) y benzofenona (1 % en peso) en EtOH (6 ml) y una formulación que consistía en PEG diacrilado de 8 kDa (900 mg), ácido acrílico (300 mg) (relación en masa de 3:1) y benzofenona (1 % en peso) en EtOH (10 ml). Los vástagos de PEBAX rellenos con BaSO<sub>4</sub> preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.2 se sumergieron posteriormente de forma manual en las disoluciones antes de retirar y se curaron usando una lámpara Fusion durante 6 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 200$  mW/cm<sup>2</sup>, usando un sensor y radiómetro. Se permitió el hinchamiento de los vástagos revestidos durante 10 minutos en un baño de agua ajustado a 37 °C antes de la evaluación.

Ejemplo 3.6. Esterilización y tratamiento de curado de un revestimiento hidrófilo de la invención

Se esterilizaron EO vástagos rellenos con BaSO<sub>4</sub> con un revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.5 (proceso de esterilización convencional usando para dispositivos médicos), posteriormente se sometieron a 46 días de curado en un cámara climática (HR = 75 %, 55 °C). Se permitió el hinchamiento de los vástagos revestidos durante 10 minutos en un baño de agua ajustado a 37 °C antes de la evaluación.

Ejemplo 3.7. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de acero inoxidable imprimados con polidopamina usando benzofenona (1 % en peso) y una lámpara de baja intensidad

Se prepararon vástagos de acero inoxidable de acuerdo con el Ejemplo 12. con polimerización de dopamina durante 30 minutos. Se preparó una disolución de polímero de PEG diacrilado de 8 kDa de fórmula (I) (300 mg, véase Ejemplo 7 para la preparación), ácido acrílico (100 mg) (relación en masa 3:1), benzofenona (1 % en peso) en EtOH (2 ml) sumergiendo manualmente los vástagos de acero inoxidable en las disoluciones antes del curado usando una lámpara UV B-100AP de 365 nm (proporcionada por UVP) durante 30 minutos. Se registró la intensidad a  $\approx 15$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 3a: Evaluación del cubrimiento superficial y composición de revestimientos hidrófilos de la invención

Cubrimiento superficial

Se tiñeron revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos del Ejemplo 3 con azul de toluidina de acuerdo con el ensayo de tinción. Para todos los ejemplos, se observó que los revestimientos hidrófilos experimentaron tinción de manera uniforme, verificando que los grupos con carga negativa están presentes sobre la superficie del vástago de PEBAX (es decir, buen cubrimiento superficial del revestimiento hidrófilo).

Composición de revestimiento

Se analizaron los revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3.3 usando técnicas de FTIR y los espectros se muestran en la Figura 7. Se encontró que los distintos picos asociados a éteres (C-O,  $\approx 1110$  cm<sup>-1</sup>), carbonilos (C=O,  $\approx 1730$  cm<sup>-1</sup>) y metilenos (C-H, 3000-2800 cm<sup>-1</sup>) se pudieron visualizar de forma clara. De igual forma, también se pudieron visualizar la señales de N-H (3400-3200 cm<sup>-1</sup>) y amida (NC=O,  $\approx 1640$  cm<sup>-1</sup>) asociadas al sustrato; no obstante, estos picos tienden a desaparecer a medida que el revestimiento se hace más grueso con mayor contenido de PEG. Las relaciones en peso de PEG:AA en disolución se correlacionan bien con sus correspondientes picos de revestimiento de FTIR. A efectos de aclaración, se puede usar el análisis FTIR de los revestimientos de la presente invención para determinar las relaciones en peso de PEG:AA de una disolución desconocida usada para la preparación de los revestimientos de la presente invención.

Ejemplo 3b: Evaluación de las propiedades físicas de los revestimientos hidrófilos de la invención

Se evaluaron los revestimientos hidrófilos de la invención preparados de acuerdo con los Ejemplos 3.1 - 3.7 usando los métodos descritos en los procedimientos generales.

Los resultados se resumen en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Ejemplo	PM PEG	PEG [mg]	AA [mg]	Relación p/p PEG:AA	BP [mol/l]	EtOH [ml]	Lubr. [g]	Dura. [g]	Paso USP 788
Control									
PEBAX relleno con BaSO <sub>4</sub> (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	376,0*	7,2*	N/T
Imprimación de polidopamina (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	340,2*	35,4*	N/T
Ejemplo 3.1 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de baja intensidad									
3.1.1	8kDa <sup>a</sup>	30	300	0,1:1	0,91E <sup>-2</sup>	2	14,2*	2*	N/T
3.1.2	8kDa <sup>a</sup>	75	300	0,25:1	1,00E <sup>-2</sup>	2	7,3*	-0,5*	N/T
3.1.3	8kDa <sup>a</sup>	225	300	0,75:1	0,72E <sup>-2</sup>	4	7,8*	7,7*	N/T
3.1.4	8kDa <sup>a</sup>	450	300	1,5	0,69E <sup>-2</sup>	6	10,2*	7,4*	N/T
3.1.5	8kDa <sup>a</sup>	900	300	3:1	3,29E <sup>-2</sup>	2	108,6*	-2,5*	N/T
3.1.6	8kDa <sup>a</sup>	1050	300	3,5:1	3,70E <sup>-2</sup>	2	31,5*	35,5*	N/T
Ejemplo 3.2 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de media intensidad									
3.2.1	10kDa <sup>a</sup>	450	300	1,5:1	0,39E <sup>-2</sup>	10,5	7,0*	-1,0*	N/T
3.2.2	10kDa <sup>a</sup>	1350	1800	0,75:1	0,60E <sup>-2</sup>	29	29,0*	-8,0*	N/T
Ejemplo 3.3 - 3 % en peso de benzofenona, lámpara de media intensidad									
3.3.1	10kDa <sup>a</sup>	2700	3600	0,75:1	4,3E <sup>-2</sup>	24	6,1**	10,3**	Si
3.3.2	10kDa <sup>a</sup>	3600	3600	1:1	4,9E <sup>-2</sup>	24	8,8**	11,5**	Si
3.3.3	10kDa <sup>a</sup>	5400	3600	1,5:1	6,2E <sup>-2</sup>	24	6,5**	5,2**	Si
3.3.4	10kDa <sup>a</sup>	7200	3600	2:1	7,4E <sup>-2</sup>	24	8,2**	-2,4**	Si
3.3.5	10kDa <sup>a</sup>	9000	3600	2,5:1	8,6E <sup>-2</sup>	24	114,9**	97,8**	No
3.3.6	10kDa <sup>a</sup>	360	3600	0,1:1	1,8E <sup>-2</sup>	36	143,4*	-39,7*	N/T
3.3.7	10kDa <sup>a</sup>	900	3600	0,25:1	2,1E <sup>-2</sup>	36	77,1*	-31,7*	N/T
3.3.8	10kDa <sup>a</sup>	1800	3600	0,5:1	2,5E <sup>-2</sup>	36	17,6**	0,4**	N/T
3.3.9	10kDa <sup>a</sup>	2700	3600	0,75:1	2,9E <sup>-2</sup>	36	3,7**	-0,7**	N/T
3.3.10	10kDa <sup>a</sup>	3600	3600	1:1	3,3E <sup>-2</sup>	36	4,7**	1,2**	N/T

ES 2 692 150 T3

3.3.11	10kDa <sup>a</sup>	5400	3600	1,5:1	4,1E <sup>-2</sup>	36	3,6**	1,2**	N/T
3.3.12	10kDa <sup>a</sup>	7200	3600	2:1	4,9E <sup>-2</sup>	36	4,0**	0,1**	N/T
3.3.13	10kDa <sup>a</sup>	9000	3600	2,5:1	5,8E <sup>-2</sup>	36	4,5*	1,9*	N/T
3.3.14	10kDa <sup>a</sup>	360	3600	0,1:1	1,6E <sup>-2</sup>	42	18,8*	-3,0*	N/T
3.3.15	10kDa <sup>a</sup>	900	3600	0,25:1	1,8E <sup>-2</sup>	42	14,6*	-4,8*	N/T
3.3.16	10kDa <sup>a</sup>	1800	3600	0,5:1	2,1E <sup>-2</sup>	42	5,1**	7,5**	N/T
3.3.17	10kDa <sup>a</sup>	2700	3600	0,75:1	2,5E <sup>-2</sup>	42	2,9**	1,0**	N/T
3.3.18	10kDa <sup>a</sup>	3600	3600	1:1	2,8E <sup>-2</sup>	42	3,2**	0,9**	N/T
3.3.19	10kDa <sup>a</sup>	5400	3600	1,5:1	3,5E <sup>-2</sup>	42	2,8*	0,7*	N/T
3.3.20	10kDa <sup>a</sup>	7200	3600	2:1	4,2E <sup>-2</sup>	42	4,3*	1,6*	N/T
3.3.21	10kDa <sup>a</sup>	360	3600	0,1:1	1,4E <sup>-2</sup>	48	23**	-6,5**	Si
3.3.22	10kDa <sup>a</sup>	900	3600	0,25:1	1,5E <sup>-2</sup>	48	14,7**	28,0**	Si
3.3.23	10kDa <sup>a</sup>	1800	3600	0,5:1	1,9E <sup>-2</sup>	48	9,7**	25,0**	Si
3.3.24	10kDa <sup>a</sup>	2700	3600	0,75:1	2,2E <sup>-2</sup>	48	9,2**	24,2**	Si
3.3.25	10kDa <sup>a</sup>	3600	3600	1:1	2,5E <sup>-2</sup>	48	8,0**	11,1**	Si
3.3.26	10kDa <sup>a</sup>	5400	3600	1,5:1	3,1E <sup>-2</sup>	48	2,9**	0,6**	Si
3.3.27	10kDa <sup>a</sup>	7200	3600	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	48	5,2**	3,4**	Si
3.3.28	10kDa <sup>a</sup>	9000	3600	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>	48	3,0**	0,7**	Si
Ejemplo 3.4 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de alta intensidad									
3.4.1	8kDa <sup>a</sup>	75	300	0,25:1	1,02E <sup>-2</sup>	2	14,5**	13,2**	N/T
3.4.2	8kDa <sup>a</sup>	225	300	0,75:1	0,72E <sup>-2</sup>	4	5,6**	1,6**	N/T
3.4.3	8kDa <sup>a</sup>	450	300	1,5:1	0,69E <sup>-2</sup>	6	8,7**	0,5**	N/T
3.4.4	8kDa <sup>a</sup>	900	300	3:1	0,66E <sup>-2</sup>	10	10,0**	-1,3**	N/T
3.4.5	8kDa <sup>a</sup>	1200	300	4:1	0,51E <sup>-2</sup>	16	10,7**	-1,3**	N/T
Ejemplo 3.5 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de alta intensidad									
3.5.1	8kDa <sup>a</sup>	450	300	1,5:1	0,69E <sup>-2</sup>	6	8,7**	0,5**	N/T
3.5.2	8kDa <sup>a</sup>	900	300	3:1	0,66E <sup>-2</sup>	10	10,0**	-1,3**	N/T

Ejemplo 3.6 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de alta intensidad tras esterilización y curado									
3.6.1	8kDa <sup>a</sup>	450	300	1,5:1	0,69E <sup>-2</sup>	6	9,1**	0,5**	N/T
3.6.2	8kDa <sup>a</sup>	900	300	3:1	0,66E <sup>-2</sup>	10	7,4**	1,0**	N/T
Ejemplo 3.7 - 1 % en peso de benzofenona, lámpara de baja intensidad, varilla de acero inoxidable									
3.7.1	8kDa <sup>a</sup>	300	100	3:1	1,1E <sup>-2</sup>	2	6,5*	-2,8*	N/T
* datos basados en n=1 mediciones									
** datos basados en n =2 mediciones									
N/T = No sometido a ensayo									
<sup>a</sup> PEG funcionalizado con diacrilato de acuerdo con la invención, véase fórmula (I)									

#### Lubricidad y durabilidad

Se evaluaron la lubricidad y la durabilidad de los revestimientos usando los ensayos de Lubricidad y Durabilidad descritos en los Procedimientos Generales. La Tabla 2 del Ejemplo 3 ilustra que, generalmente, como cabe esperar de forma razonable, a medida que aumenta la proporción de ácido acrílico con respecto a PEG funcionalizado con acrilato, aumenta la durabilidad del revestimiento pero disminuye su lubricidad. Por el contrario, a medida que aumenta la proporción de PEG funcionalizado con acrilato con respecto a ácido acrílico, el revestimiento producido es lubricado, pero no duradero, por ejemplo Ejemplos 3.3.19 (PEG:AA 1,5:1) y 3.3.15 (PEG:AA 0,25:1) muestran que a medida la proporción de PEG (con respecto a ácido acrílico) disminuye seis veces, la lubricidad del revestimiento disminuye (indicado por un valor de lubricidad mayor) y la durabilidad del revestimiento aumenta (indicado por un valor de durabilidad menor). No obstante, se considera que un valor de durabilidad < 15 g es bueno. La lubricidad y la durabilidad durante 15 ciclos para los Ejemplos 3.3.15 y 3.3.19 se muestran en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

Se encontró la relación óptima de PEG funcionalizado con acrilato con respecto a ácido acrílico estaba dentro del intervalo de 2,5:1 a 0,5:1 p/p. La lubricidad y la durabilidad de los revestimientos con relaciones fuera del presente intervalo también pueden dar lugar a revestimientos con las propiedades deseadas si se preparan a partir de disoluciones de dilución apropiada.

Para sorpresa de los inventores, tras los ciclos secuenciales del ensayo de lubricidad, se encontró realmente que los revestimientos aumentaban su lubricidad. Esto queda ilustrado en el Ejemplo 3.3.15 de la Tabla 2 (véase Figura 8), a partir de la cual resulta evidente que la lubricidad del revestimiento aumentó, con un valor de lubricidad de 19,7 en el primer ciclo y 14,9 en el 15º ciclo (en el que el valor de lubricidad (g) menor indica un revestimiento más lubricado).

#### Intensidad de la lámpara UV

Los inventores han mostrado que los revestimientos de la presente invención se pueden preparar independientemente de la intensidad de lámpara UV sometida a ensayo. Se usó una intensidad que variaba de 15 mW (baja intensidad) a 200 mW (alta intensidad).

#### Cantidad de disolvente

Se puede variar la concentración del componente A y B, y opcionalmente C y D, en la disolución de polimerización mediante la adición de diversas cantidades de disolvente. Generalmente, un cantidad óptima de disolvente genera un revestimiento lubricado con buena durabilidad. Fuera de la dilución óptima, el copolímero desaparece debido al deslaminado (concentración elevada) o debido a un espesor de revestimiento insuficiente (baja concentración).

#### Formación de partículas

Se evaluó la formación de partículas en superficie de los revestimientos usando el ensayo de formación de partículas descrito en los procedimientos generales. Todos los ejemplos sometidos a ensayo (aparte del Ejemplo 3.3.5) pasaron el ensayo USP 788, lo que indica que los revestimientos tuvieron niveles aceptables demostrados de formación de partículas. Con respecto al Ejemplo 3.3.5, el valor más elevado de formación de partículas no fue sorprendente dada la elevada proporción de PEG en el volumen de disolución relativamente bajo.

## Esterilización y curado

La Figura 10 ilustra la lubricidad y durabilidad durante 15 ciclos para el Ejemplo 3.5 y la Figura 11 ilustra la lubricidad durante 15 ciclos para el Ejemplo 3.6 (en el que las muestras del Ejemplo 3.5 se sometieron a esterilización y curado). Comparando los valores de lubricidad y durabilidad de las Figuras 10 y 11 (y los valores de la Tabla 2) resulta evidente que el proceso de esterilización y curado tuvo escaso efecto, si es que tuvo alguno, sobre la lubricidad y durabilidad de los revestimientos hidrófilos.

## Biocompatibilidad

Se evaluaron los vástagos de PEBAX con un revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.2 en un ensayo de citotoxicidad. Se cortaron los vástagos en piezas dando lugar a un área superficial total de 30 cm<sup>2</sup>/muestra. Los vástagos cortados se sometieron a un ensayo de elución en medio esencial mínimo (MEM) de acuerdo con ISO 10993 parte 5. Se encontró que todas las muestras sometidas a ensayo eran no tóxicas en el ensayo de elución MEM.

Ejemplo 4 - Formación de un revestimiento hidrófilo de la invención basado en PEG diacrilado de fórmula (II), benzofenona y tioxantona

Ejemplo 4.1. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.2. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) y una lámpara de media intensidad

Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.3. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (4,5 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.4. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) y una lámpara de media intensidad

Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (4,5 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.5. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.6. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

5 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

10 Ejemplo 4.7. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) y una lámpara de media intensidad

15 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.8. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

20 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (4,5 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

25 Ejemplo 4.9. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

30 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (4,5 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.10. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX no imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) y una lámpara de media intensidad

35 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (4,5 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos de PEBAX preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curaron usando un sistema de curado UV RDX (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4.11. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX pigmentados e imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

45 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos PEBAX pigmentados en amarillo preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

50 Ejemplo 4.12. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástagos de PEBAX pigmentados e imprimados usando benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) y una lámpara de media intensidad

55 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa (3,6 g) de fórmula (II), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1), benzofenona (3 % en peso) y tioxantona (1,5 % en peso) en EtOH (24 ml). Posteriormente, se sumergieron los vástagos PEBAX pigmentados en amarillo preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5s) antes de retirar (velocidad de extracción 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se

registró la intensidad a  $\approx 55 \text{ mW/cm}^2$  usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 4a: Evaluación del cubrimiento superficial y composición de los revestimientos hidrófilos de la invención basados en PEG diacrilado de fórmula (II), benzofenona y tioxantona

Cubrimiento superficial

5 Se tiñeron los revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos del Ejemplo 4 con azul de toluidina de acuerdo con el ensayo de tinción. Para todos los ejemplos se observó que los revestimientos hidrófilos se tenían de manera uniforme, verificando que los grupos cargados negativamente estaban presentes sobre la superficie del vástago de PEBAX (es decir, buen cubrimiento superficial del revestimiento hidrófilo).

10 Ejemplo 4b: Evaluación de las propiedades físicas de revestimiento hidrófilo de la invención basado en PEG diacrilado de fórmula (II), benzofenona y tioxantona

Se evaluaron los revestimientos hidrófilos de la invención preparados de acuerdo con los Ejemplos 4.1-4.12 usando los métodos descritos en los procedimientos generales.

Los resultados se resumen en la Tabla 3 siguiente:

15 Tabla 3

Ejemplo	PM PEG	PEG [mg]	AA [mg]	Relación p/p PEG:AA	BP [mol/l]	Tx [mol/l]	EtOH [ml]	Lubr. [g]	Dura. [g]
Control									
PEBAX relleno de BaSO <sub>4</sub> (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	376,0*	7,2*
Imprimación de polidopamina (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	340,2*	35,4*
3.3.27 (ref)	10kDa	7200	3600	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	N/A	48	5,2**	3,4**
Ejemplo 4 - 3 % en peso de benzofenona, 1,5 % en peso de tioxantona, lámpara de media intensidad									
4.1	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>		24	14,3**	-1,9**
4.2	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	1,6E <sup>-2</sup>	24	3,1**	0,3**
4.3	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>		24	23,7**	3,0**
4.4	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>	1,9E <sup>-2</sup>	24	9,6**	-1,8**
4.5	10kDa	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>		24	4,9**	-2,9**
4.6	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>		24	18,4**	-3,2**
4.7	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	1,6E <sup>-2</sup>	24	2,0**	-0,9**
4.8	10kDa	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>		24	8,4**	-4,7**
4.9	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>		24	22,7**	1,5**
4.10	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>	1,9E <sup>-2</sup>	24	3,7**	0,3**
4.11	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>		24	29,2**	5,6**



4.12	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	1,9E <sup>-2</sup>	24	4,3**	0,4**
* datos basados en n=1 mediciones									
** datos basados en n=2 mediciones									
<sup>a</sup> PEG funcionalizado con diacrilato de acuerdo con la invención, véase fórmula (II)									

Lubricidad y durabilidad

5 Se evaluaron la lubricidad y la durabilidad de los revestimientos usando los ensayos de lubricidad y durabilidad descritos en los procedimientos generales. La Tabla 3 del Ejemplo 4b ilustra que PEG diacrilado de acuerdo con la fórmula (II) proporciona valores comparables de lubricidad y durabilidad, o incluso más bajos, que PEG diacrilado de acuerdo con la fórmula (I). En general, se obtuvieron valores de durabilidad próximos a cero o por debajo de cero para las muestras sometidas a ensayo. Un valor de lubricidad y durabilidad < 15 g se considera bueno.

Efecto de tioxantona

10 Además, la introducción de un segundo iniciador (tioxantona) que se permite para coadyuvar benzofenona en el curado del revestimiento, claramente muestra una disminución del valor de lubricidad (mejor lubricidad), por ejemplo, el Ejemplo 4.1 comparado con el Ejemplo 4.2 y el Ejemplo 4.9 comparado con el Ejemplo 4.10. Se observó este fenómeno tanto para los sustratos imprimados como para los sustratos con superficie intrínseca que comprendía átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. El efecto beneficioso de tioxantona se puede apreciar también cuando se produce el curado de los sustratos pigmentados. El Ejemplo 4.11 y el Ejemplo 4.12 muestran cómo

15 disminuyen los valores de lubricidad y durabilidad tras la introducción de tioxantona. La lubricidad mejora de 29,2 g a 4,3 g y la durabilidad mejora de 5,6 g a 0,4 g.

Ejemplo 5 - Formación de un revestimiento hidrófilo que comprende un agente beneficioso

En los siguientes Ejemplos, se formó un revestimiento hidrófilo que comprendía un agente beneficioso sobre un sustrato ya revestido con un revestimiento de imprimación superficial de polidopamina.

20 Ejemplo 5.1. Formación de un agente trombogénico

Se sumergió un revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.18 (relación 1:1 de PEG:AA, 3 % en peso de BP, 42 ml de EtOH; curado durante 90 segundos a 55 mW/cm<sup>2</sup>) en una disolución de polietilenimina en agua (0,010 % en peso/l, pH 6) durante ≈ 1 minuto seguido de un aclarado abundante con agua.

Ejemplo 5.2 Formación de un revestimiento anti-trombogénico usando heparina original

25 Se sumergió un revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.14 en 50 ml de una disolución que contenía polietilenimina (0,01 % en peso/l, pH 6) durante 10 minutos antes de aclarar usando agua desionizada en movimiento. Se llevó a cabo la unión de la heparina original esencialmente como en el Ejemplo 2.11 del documento US2012/231043 (incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad). Se sometió posteriormente el revestimiento a aclarado abundante usando agua desionizada seguido de un aclarado con disolución tampón de

30 fosfato-borato (pH 8).

Ejemplo 5.3. Formación de un revestimiento anti-trombogénico usando un conjugado de heparina-polietilenimina

Se puede preparar esencialmente un revestimiento anti-trombogénico por medio del uso de un conjugado de heparina-polietilenimina a partir del Ejemplo 3.3 del documento US2012/231043 (incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad) y usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.2 de lo anterior. Se prevé que dicho revestimiento muestre propiedades anti-trombogénicas.

35

Ejemplo 5.4. Formación de un revestimiento anti-trombogénico usando la unión de heparina de criterio de valoración

Se sumergió un revestimiento hidrófilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.14 en 50 ml de una disolución que contenía polietilenimina (0,01 % en peso/l, pH 7) durante 10 minutos antes de aclarar usando agua desionizada en movimiento. Posteriormente, se sumergió el revestimiento con carga positiva en una disolución de agua (1 l) que contenía heparina funcionalizada con aldehído preparada esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 del documento USP 4.613.665 (incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad) (325 mg) y NaCl (29,2 g) y se permitió la reacción durante ≈ 5 minutos antes de la adición de NaCNBH<sub>3</sub> (5 ml de una disolución al 2,5 % en peso de agua desionizada) seguido de un tiempo adicional de reacción de ≈ 1 hora. Se retiró cualquier heparina ligada iónicamente por medio de aclarado abundante usando una disolución tampón de borato-fosfato (pH 8).

40

45

Ejemplo 5.5. Formación de un revestimiento que eluye doxorubicina

Se colocó un revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.18 en una disolución acuosa de doxorubicina (1 mg/25 ml de agua) durante 2 minutos seguido de aclarado con precaución del fármaco incorporado en el revestimiento usando agua para retirar el exceso antes de la inspección visual del revestimiento. Como se describe en los procedimientos generales de tinción de doxorubicina (incorporación/elución de fármaco), la coloración roja del revestimiento indicó que doxorubicina se incorporó de forma satisfactoria en el revestimiento.

Ejemplo 5.6. Formación de un revestimiento anti-microbiano

Se permitió la inmersión de un revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.3.18 en una disolución de carbonato de plata y clorhexidina en EtOH (96 %) durante 30 segundos. Se confirmó la incorporación de clorhexidina y carbonato de plata por medio de la evaluación de los componentes del revestimiento usando técnicas de SEM-EDS.

Ejemplo 5.7. Formación de revestimiento anti-trombogénico usando heparina metacrilada

Se puede preparar un revestimiento anti-trombogénico por medio del uso del procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 3.3 con la adición de heparina metacrilada a partir del Ejemplo 6. Se prevé que dicho revestimiento muestre propiedades anti-trombogénicas.

Ejemplo 5.8. Formación de revestimiento anti-trombogénico usando heparina metacrilada

Se puede preparar un revestimiento anti-trombogénico por medio del uso del procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 5.1 seguido de mezcla de la heparina metacrilada del Ejemplo 6 y benzofenona. La heparina metacrilada se une covalentemente al revestimiento tras irradiación UV. Se prevé que dicho revestimiento muestre propiedades anti-trombogénicas.

Ejemplo 5a - Evaluación de revestimientos hidrófilos que comprenden un agente beneficioso

Revestimiento que comprende un agente trombogénico

Se evaluó el revestimiento de polietilenimina de acuerdo con el Ejemplo 5.1, principalmente en términos de cubrimiento superficial. El revestimiento experimentó buena tinción usando Ponceau S, lo que indica la presencia de una carga neta positiva sobre la superficie. El vástago revestido también se evaluó en cuanto a sus capacidades trombogénicas colocándolo en un tubo de ensayo que contenía sangre, donada por un voluntario sano, lo cual tuvo como resultado una reducción significativa del tiempo de coagulación cuando se comparó con un control de sangre no sometida a revestimiento trombogénico. Disminuyó el tiempo de coagulación en casi un 40 % (7 minutos hasta trombo completo en comparación con el trombo moderado formado tras 11 minutos para el control). Este experimento se repitió una vez para confirmar la naturaleza trombogénica del revestimiento.

Revestimiento que comprende heparina nativa como agente anti-trombogénico

Se evaluó el revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 5.2 en cuanto a sus propiedades anti-trombogénicas. Se analizaron los vástagos tratados con heparina con respecto a su densidad superficial de heparina. Se midió esta densidad de heparina y fue de 1,4 µg/cm<sup>2</sup>. Se sometió el revestimiento que contenía heparina a contacto con sangre donada por un sujeto sano seguido de control de la formación potencial de coágulos de sangre. Se colocó el vástago revestido en un tubo Falcon que contenía sangre y se colocó en una rueda de tubos oscilante durante 20 minutos seguido de conteo de la cantidad restante de trombocitos en la sangre. Se encontró que no se produjo formación alguna de coágulos de sangre transcurridos 20 minutos, no obstante, se detectó una disminución de la cantidad de plaquetas restantes (pérdida de plaquetas = ≈ 25 %).

Revestimiento que comprende heparina ligada de criterio de valoración como agente anti-trombogénico

Se evaluaron las propiedades anti-trombogénicas del revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 5.4. Se analizaron los vástagos tratados con heparina con respecto a su densidad superficial de heparina. La densidad de heparina medida fue de 2,6 µg/cm<sup>2</sup>. Se sometió el revestimiento que contenía heparina a contacto con sangre donada por un sujeto sano seguido de control de la formación potencial de coágulos. Se colocó el vástago revestido en un tubo Falcon que contenía sangre y se colocó en una rueda de tubos oscilante durante 20 minutos seguido de conteo de los trombocitos restantes en la sangre. Se encontró que no se produjo formación alguna de coágulos de sangre transcurridos 20 minutos, no obstante, se detectó una disminución de la cantidad de plaquetas restantes (pérdida de plaquetas = ≈ 25 %).

Revestimiento que comprende doxorubicina como agente beneficioso

Se evaluó el revestimiento preparado de acuerdo con el Ejemplo 5.5 en cuanto a sus propiedades de elución de fármaco. La doxorubicina introducida se sometió a disolución de NaCl 2 M para inducir la liberación del fármaco, seguido de secado a vacío antes de una inspección visual adicional. El nivel reducido de color rojo indicó que la doxorubicina se había eluído a partir del revestimiento.

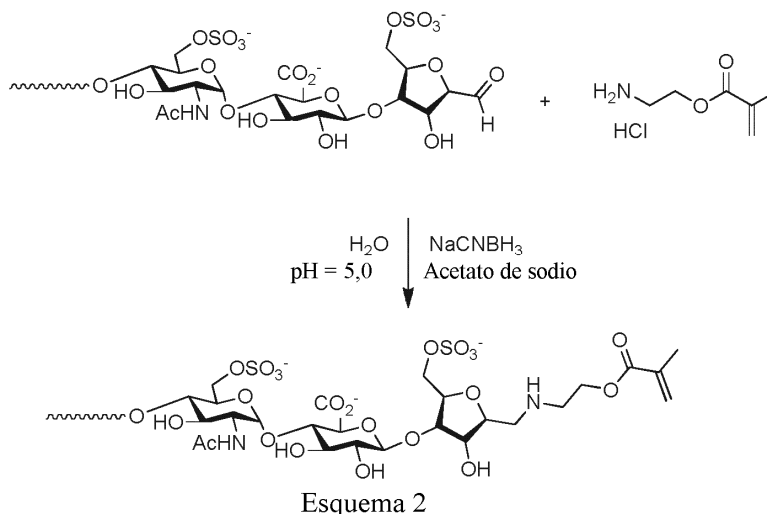
Revestimiento que comprende un agente anti-microbiano como agente beneficioso

Se evaluó la actividad anti-microbiana de revestimientos preparados de acuerdo con el Ejemplo 5.6 frente a bacterias de *Staphylococcus aureus*. Se sometieron dos réplicas del revestimiento a bacterias de *Staphylococcus aureus* seguido de control de la zona de inhibición con el tiempo. Las dos réplicas mostraron un efecto anti-microbiano durante 7 y 15 días, respectivamente. El vástago de PEBAX no revestido, el vástago de PEBAX imprimado con polidopamina y un vástago revestido de acuerdo con el Ejemplo 3.3.18 (relación 1:1 de PEG:AA, 3 % en peso de BP, 42 ml de EtOH) se usaron como controles. Ninguno de los controles mostró propiedades anti-microbianas durante más de 1 día.

También se evaluaron los revestimientos preparados de acuerdo con el Ejemplo 5.6 en cuanto a su actividad anti-microbiana frente a bacterias de *Pseudomonas aeruginosa*. Se sometieron dos réplicas del revestimiento a bacterias de *Pseudomonas aeruginosa* seguido de control de la zona de inhibición con el tiempo. Los dos réplicas mostraron un efecto anti-microbiano durante 3 y 4 días, respectivamente. El vástago de PEBAX no revestido, el vástago de PEBAX imprimado con polidopamina y un vástago revestido de acuerdo con el Ejemplo 3.3.18 (relación 1:1 de PEG:AA, 3 % en peso de BP, 42 ml de EtOH) se usaron como controles. Ninguno de los controles mostró propiedades anti-microbianas durante más de 1 día.

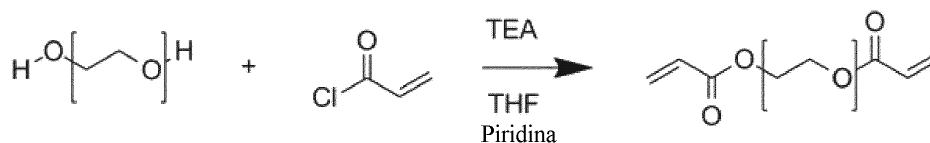
Ejemplo 6 - Síntesis de heparina metacrilada de criterio de valoración

Se disolvió heparina con funcionalidad de aldehído preparada esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 de la patente de Estados Unidos 4.613.665 (incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad) (5,00 g) en 15 ml de tampón de acetato (pH 5) por medio de agitación intensa. Se añadió clorhidrato de metacrilato de 2-aminoetilo (250 mg) a la disolución de heparina seguido de 10 ml de una disolución de cianoborohidruro de sodio al 2,5 % en agua desionizada. El Esquema 2 ilustra el esquema de la reacción. Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente antes de transferir a una bolsa de diálisis (MWCO 1.000 Da) y se sometió a diálisis durante una hora frente a 3 l de NaCl 1 M acuoso. Trascorrida una hora, se sustituyó la disolución de NaCl 1 M por una nueva disolución y se continuó la diálisis durante una hora adicional. Como etapa última de la secuencia de purificación, se sustituyó la disolución de NaCl por agua desionizada y se continuó la diálisis durante la noche. Se determinó que la actividad específica de heparina tras la modificación fue > 100 IU/mg.



Ejemplo 7 - Síntesis de polímero de PEG diacrilado de 8 kDa de fórmula (I)

Se disolvió PEG funcionalizado con dihidroxilo (8 kDa, 20 g) en THF (50 ml), TEA (3,5 ml) y piridina (15 ml). Se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (1,1 g) a la disolución. El Esquema 3 ilustra el esquema de reacción. Se permitió el transcurso de la reacción durante 4 horas antes del filtrado de la sal precipitada y la precipitación de la disolución en 1 l de éter dietílico. Se secó el precipitado (polvo beis/blanco) a vacío durante la noche. Se verificó la introducción de grupos terminales usando técnicas de FTIR. FTIR reveló una absorción a aproximadamente 1720  $\text{cm}^{-1}$ , que indicó la incorporación de grupos carbonilo (ésteres) en las cadenas de PEG.



Esquema 3

Ejemplo 8 - Formación de un revestimiento hidrófilo sobre un sustrato metálico con y sin un revestimiento de imprimación superficial que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción

5 Ejemplo 8.1. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástago de Nitinol imprimado usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

10 Se prepararon una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa de fórmula (I) (3,6 g), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de Nitinol preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia de 5s) antes de retirar (velocidad de extracción de 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 8.2. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástago de Nitinol no imprimado usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

15 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa de fórmula (I) (3,6 g), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de Nitinol preparados de acuerdo con el método B de pretratamiento en la disolución (tiempo de residencia 5 s) antes de retirar (velocidad de extracción de 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

20 Ejemplo 8.3. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástago de Nitinol imprimado con polidopamina usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

25 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa de fórmula (I) (4,5 g), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de Nitinol preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.11 en la disolución (tiempo de residencia 5 s) antes de retirar (velocidad de extracción de 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 8.4. Formación de un revestimiento hidrófilo sobre vástago de Nitinol no imprimado usando benzofenona (3 % en peso) y una lámpara de media intensidad

30 Se preparó una formulación que consistía en PEG diacrilado de 10 kDa de fórmula (I) (4,5 g), ácido acrílico (1,8 g) (relación en masa de 2,5:1) y benzofenona (3 % en peso) en EtOH (24 ml). A continuación, se sumergieron los vástagos de Nitinol preparados de acuerdo con el método B de pretratamiento en la disolución (tiempo de residencia 5 s) antes de retirar (velocidad de extracción de 15 cm/s) y se curó usando un sistema de curado RDX UV (240-400 nm) (proporcionado por Harland Medical) durante 90 segundos. Se registró la intensidad a  $\approx 55$  mW/cm<sup>2</sup> usando un sensor y un radiómetro.

Ejemplo 8a: Evaluación del cubrimiento superficial y composición de los revestimientos hidrófilos de la invención

#### Cubrimiento superficial

40 Se tiñeron revestimientos hidrófilos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos del Ejemplo 3 con azul de toluidina de acuerdo con el ensayo de tinción. Para todos los ejemplos, se observó que los revestimientos hidrófilos se teñían de manera uniforme, verificando que los grupos cargados negativamente están presentes en la superficie del vástago de PEBAX (es decir, buen cubrimiento superficial del revestimiento hidrófilo).

Ejemplo 8b - Evaluación de la durabilidad de un revestimiento hidrófilo sobre sustrato metálico con y sin revestimiento de imprimación superficial que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción

45 Se evaluaron los revestimientos hidrófilos de la invención preparados de acuerdo con los Ejemplos 8.1 - 8,4 usando los métodos descritos en los procedimientos generales.

La Tabla 4 siguiente resume los resultados:

Tabla 4

Ejemplo	PM PEG	PEG [mg]	AA [mg]	Relación en p/p PEG:AA	BP [mol/l]	EtOH [ml]	Lubr. [g]	Dura. [g]
Control								
PEBAX relleno de BaSO <sub>4</sub> - (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	376,0*	7,2*
Imprimación de polidopamina (control)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	340,2*	35,4*
Ejemplo 8 - 3 % en peso de benzofenona, lámpara de media intensidad								
8.1	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	24	2,6**	-1,7**
8.2	10kDa <sup>a</sup>	3600	1800	2:1	3,7E <sup>-2</sup>	24	7,2**	3,1**
8.3	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>	24	138,5**	-55,9**
8.4	10kDa <sup>a</sup>	4500	1800	2,5:1	4,3E <sup>-2</sup>	24	13,1**	12,0**
* datos basados en n=1 medición								
** datos basados en n=2 mediciones								
<sup>a</sup> PEG funcionalizado con diacrilato de acuerdo con la invención, véase fórmula (I)								

#### Durabilidad

5 Se evaluó la durabilidad de los revestimientos usando los ensayos de durabilidad descritos en los procedimientos generales. Nitinol es un sustrato metálico que no tiene una superficie intrínseca que comprenda átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción. La Tabla 4 del Ejemplo 8b ilustra que el sustrato de Nitinol no imprimado generalmente muestra valores de durabilidad más elevados (es decir, la propiedad de durabilidad más pobre) que el análogo imprimado del mismo sustrato, por ejemplo, al comparar el Ejemplo 8.3 con el Ejemplo 8.4. El Ejemplo 8.3 muestra que el revestimiento se vuelve más lubricado a medida que se lleva a cabo el ensayo. Este no es el caso para el Ejemplo 8.4. En este caso, el revestimiento se vuelve menos lubricado a medida que se lleva a cabo el ensayo.

15 Durante toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que el contexto requiera lo contrario, se comprende que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo", implican la inclusión de un número, etapa, grupo de números o grupos de etapas referenciados, pero no la exclusión de ningún otro número, etapa, grupos de números o grupo de etapas.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un sustrato con una superficie que tiene un revestimiento hidrófilo que comprende un copolímero reticulado de componentes A y B, y componentes opcionales C y D; en el que
- 5 el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;
- el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;
- el componente C, si está presente, comprende uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno o alquino; y
- 10 el componente D, si está presente, comprende uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados independientemente entre grupos tiol, alqueno y alquino;
- en el que el copolímero reticulado se forma por medio de polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente);
- 15 en el que el revestimiento hidrófilo opcionalmente comprende el componente E que comprende uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente);
- en el que el revestimiento hidrófilo está covalentemente unido a la superficie del sustrato;
- 20 en el que la unión covalente entre la superficie del sustrato y el revestimiento hidrófilo se forma por medio de reacción de radicales ligados en superficie sobre la superficie del sustrato con un componente del revestimiento hidrófilo, y en el que los radicales ligados en superficie se generan por medio de abstracción de átomos de hidrógeno a partir de la superficie del sustrato.
- 2.- Un sustrato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un primer revestimiento de imprimación superficial de polidopamina al cual se une covalentemente el revestimiento hidrófilo.
- 25 3.- Un sustrato de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos  $C_2-C_{16}$  que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino, y también uno o más grupos seleccionados entre éster, éter, carboxilo, hidroxilo, tiol, ácido sulfónico, sulfato, amino, amido, fosfato, ceto y aldehído, por ejemplo el componente A comprende ácido acrílico y/o ácido metacrílico.
- 30 4.- Un sustrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino, en los que el polímero hidrófilo está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en ácido hialurónico, un derivado de ácido hialurónico, poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de poli-N-vinilpirrolidona, un derivado de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG), un derivado de polipropilen glicol (PPG), poli(alcohol vinílico) y un derivado de poli(alcohol vinílico), por ejemplo, el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos de poliéter (por ejemplo, polietilen glicol (PEG), un derivado de polietilen glicol (PEG), polipropilen glicol (PPG) o un derivado de polipropilen glicol (PPG) que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino.
- 35 5.- Un sustrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente beneficioso del componente C es un agente que tiene actividad farmacológica (tal como un agente anti-trombogénico, por ejemplo, heparina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-proliferativo o un agente anti-microbiano), un agente conductor o un agente adhesivo.
- 40 6.- Un sustrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el componente D comprende uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos tiol.
- 45 7.- Un sustrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación de componente B con respecto a componente A está entre 2,5:1 y 0,5:1 p/p.
- 8.- Un sustrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sustrato es un dispositivo médico tal como un dispositivo médico seleccionado entre el grupo que consiste en endoprótesis vasculares que incluyen endoprótesis vasculares con bifurcación, endoprótesis vasculares expansibles con globo y endoprótesis vasculares auto-expansibles, endoprótesis vasculares-injertos que incluyen endoprótesis vasculares-injertos con bifurcación, injertos que incluyen injertos vasculares e injertos con bifurcación, dilatadores, dispositivos vasculares de oclusión, filtros embólicos, dispositivos para embolectomía, catéteres que incluyen microcatéteres, catéteres de vena central, catéteres intravenosos periféricos y catéteres para hemodiálisis, vasos sanguíneos artificiales,
- 50

derivaciones que incluyen derivaciones retráctiles, dispositivos de control intravascular sanguíneo, válvulas cardíacas artificiales, electrodos para marcapasos, cables-guía, derivaciones cardíacas, circuitos de derivación cardiopulmonar, cánulas, tapones, dispositivos de administración de fármacos, globos, dispositivos de parche para tejidos y bombas sanguíneas.

5 9.- Un método de formación de un revestimiento hidrófilo que se une covalentemente a la superficie de un sustrato; en el que dicho método comprende las etapas de:

(a) poner en contacto la superficie con una mezcla que comprende los componentes A y B, el componente opcional C, el componente opcional D y un iniciador de radicales; en el que

10 el componente A comprende uno o más monómeros hidrófilos C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente B comprende uno o más polímeros hidrófilos que portan cada uno de ellos dos o más grupos alqueno y/o alquino;

el componente C, si está presente, comprende uno o más agentes beneficiosos que portan cada uno de ellos uno o más grupos alqueno o alquino; y

15 el componente D, si está presente, comprende uno o más agentes de reticulación de bajo peso molecular que portan cada uno de ellos dos o más grupos funcionales seleccionados independientemente entre grupos tiol, alqueno y alquino;

e

20 (b) iniciar polimerización de radicales que implica los grupos alqueno y/o alquino de los componentes A, B y C (si está presente) y que implica los grupos funcionales del componente D (si está presente), con el fin de formar un copolímero reticulado del componente A, componente B y los componentes opcionales C y D; en el que dicho copolímero está unido covalentemente a la superficie; e

25 (c) incorporar opcionalmente en el revestimiento hidrófilo un componente E que comprende uno o más agentes beneficiosos, en el que el componente E no forma un copolímero con los componentes A, B, C (si está presente) y D (si está presente);

en el que el sustrato es un sustrato que tiene átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción:

30 y en el que el iniciador de radicales en una fase líquida en contacto con la superficie del sustrato produce la abstracción de átomos de hidrógeno a partir de la superficie para formar radicales ligados a superficie que reaccionan con al menos uno de los componentes A y B y los componentes opcionales C y D para unir covalentemente el copolímero a la superficie.

10.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que los grupos reactivos sobre la superficie del sustrato reaccionan con al menos uno de los componentes A y B y los componentes opcionales C y D para unir covalentemente el copolímero a la superficie en un proceso iniciado por radicales libres formados en una fase líquida en contacto con la superficie.

35 11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la superficie del sustrato que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción es un revestimiento de imprimación superficial de un polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción.

12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el polímero que comprende átomos de hidrógeno susceptibles de abstracción es polidopamina.

40

Figura 1

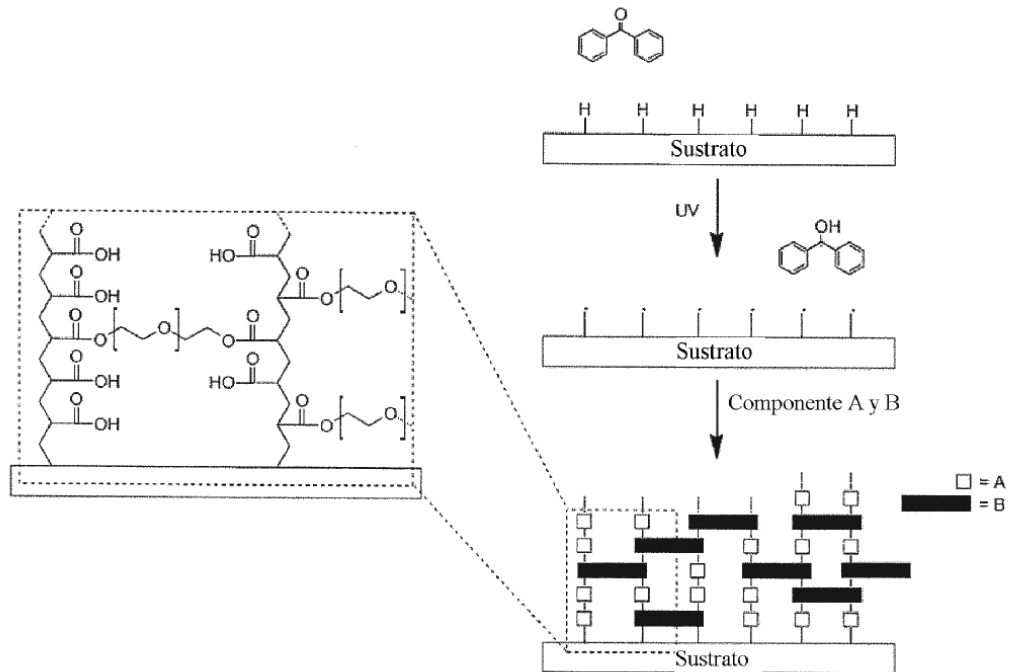


Figura 2

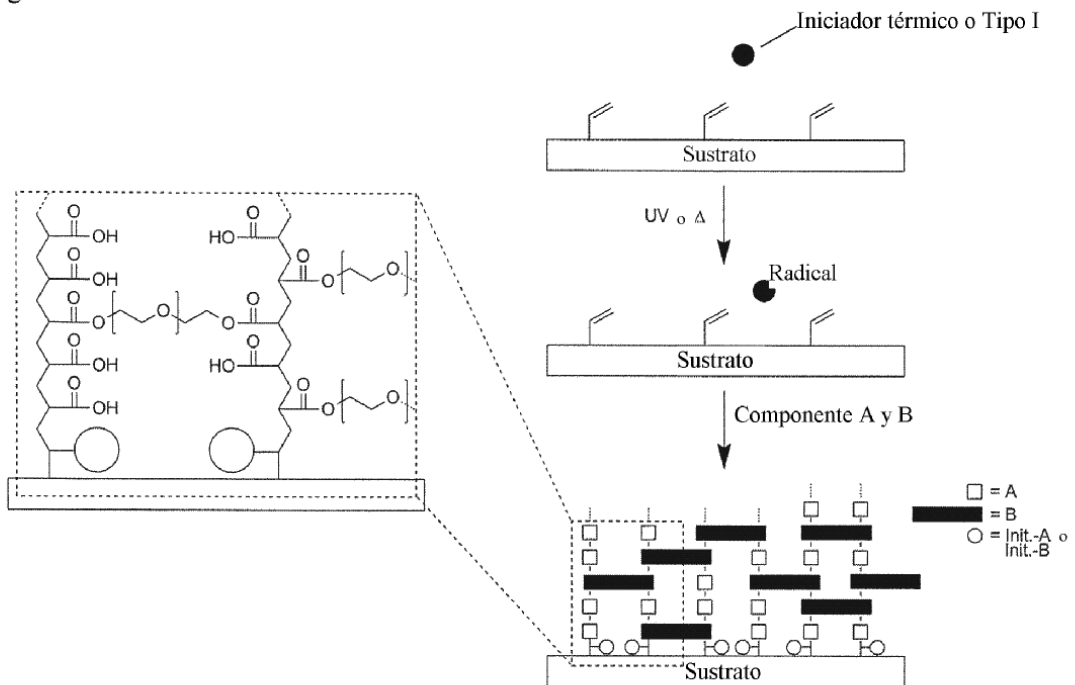
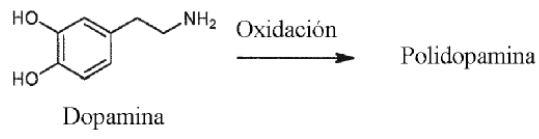
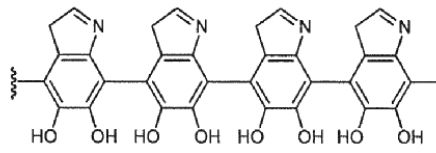




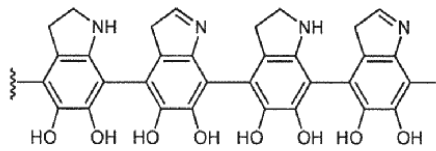
Figura 3



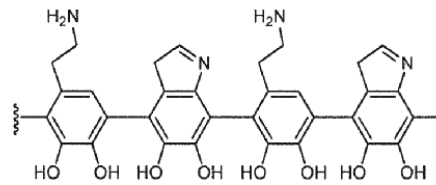
**ESTRUCTURA A**



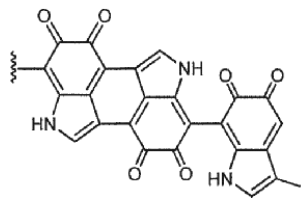
**ESTRUCTURA B**



**ESTRUCTURA C**



**ESTRUCTURA D**



**ESTRUCTURA E**

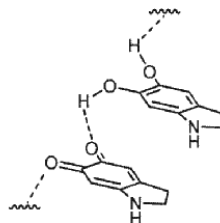


Figura 4

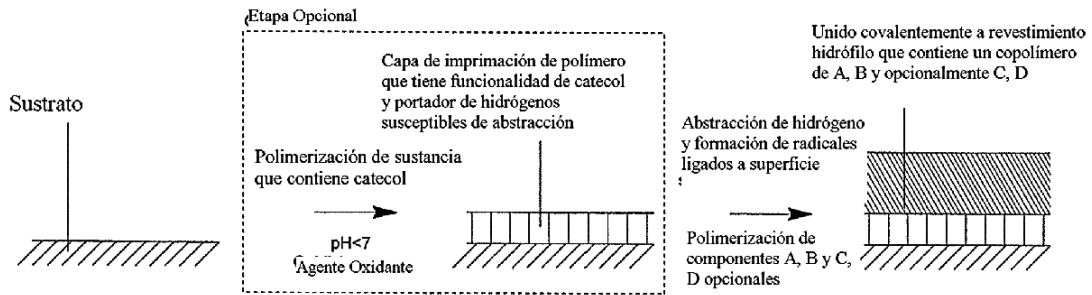


Figura 5

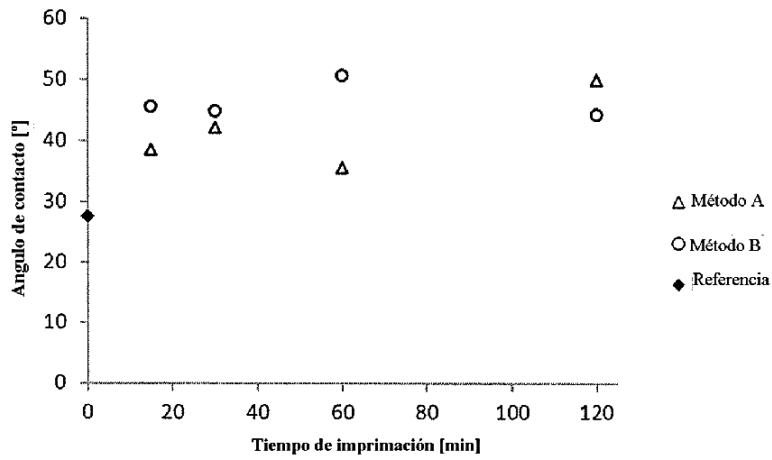


Figura 6

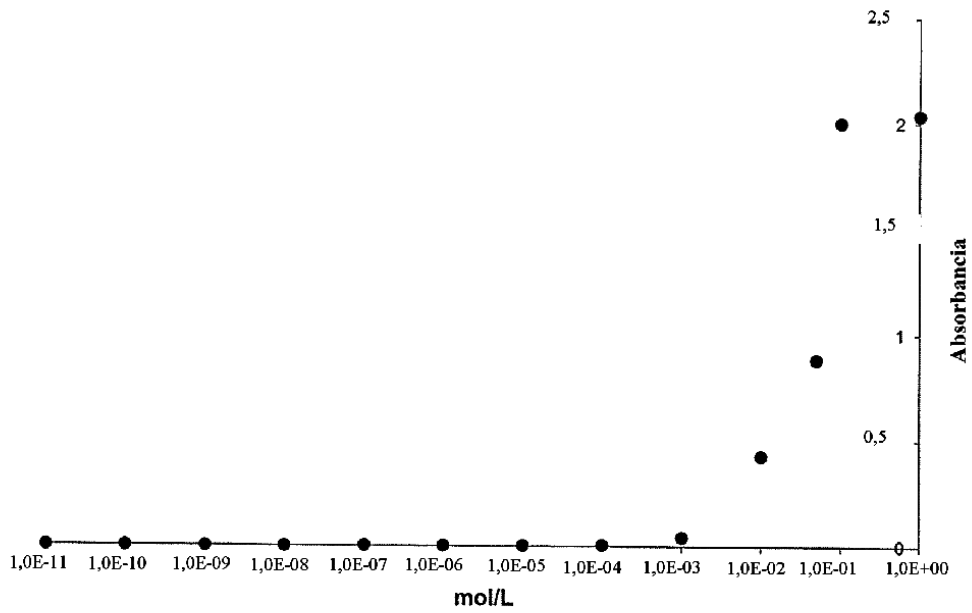


Figura 7

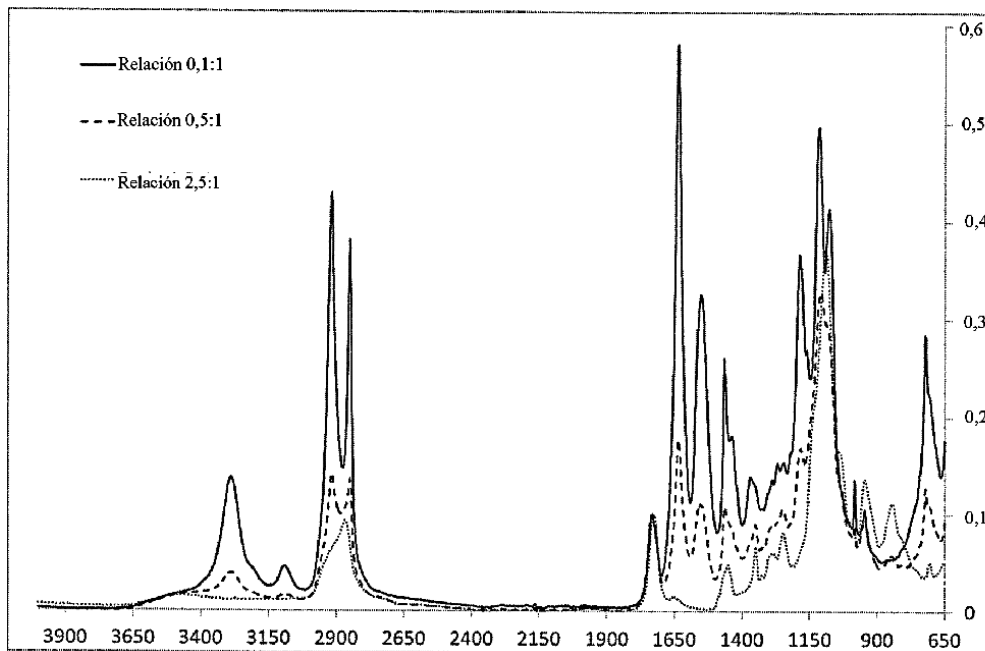


Figura 8

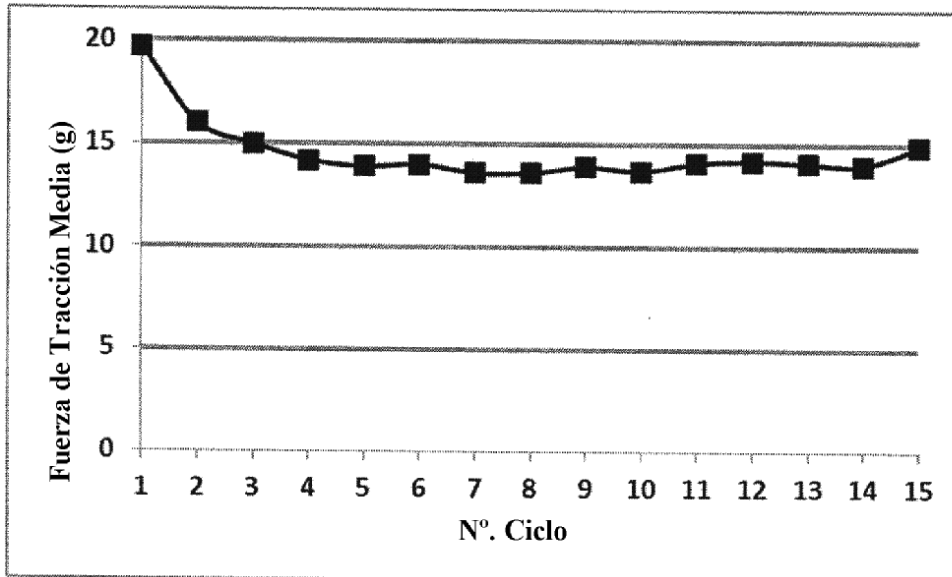


Figura 9

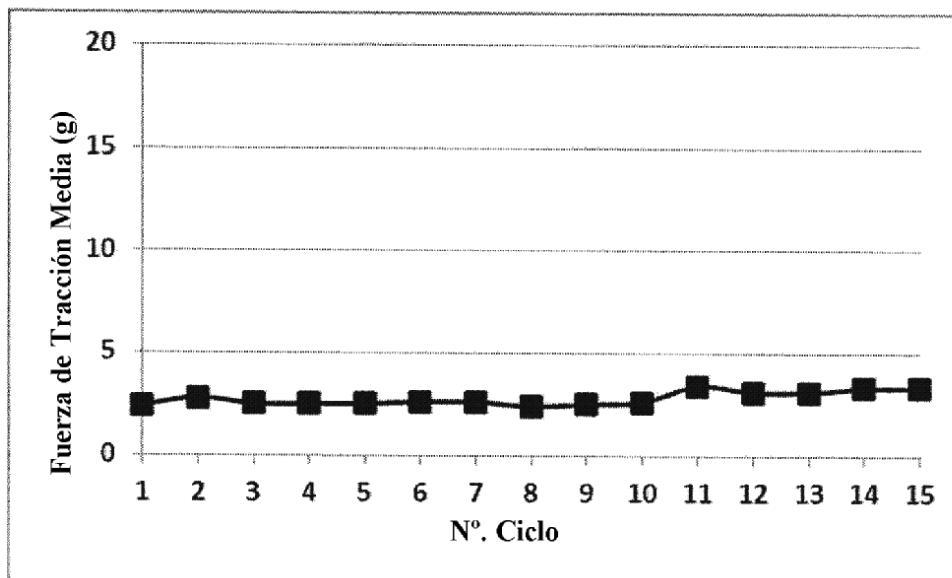


Figura 10

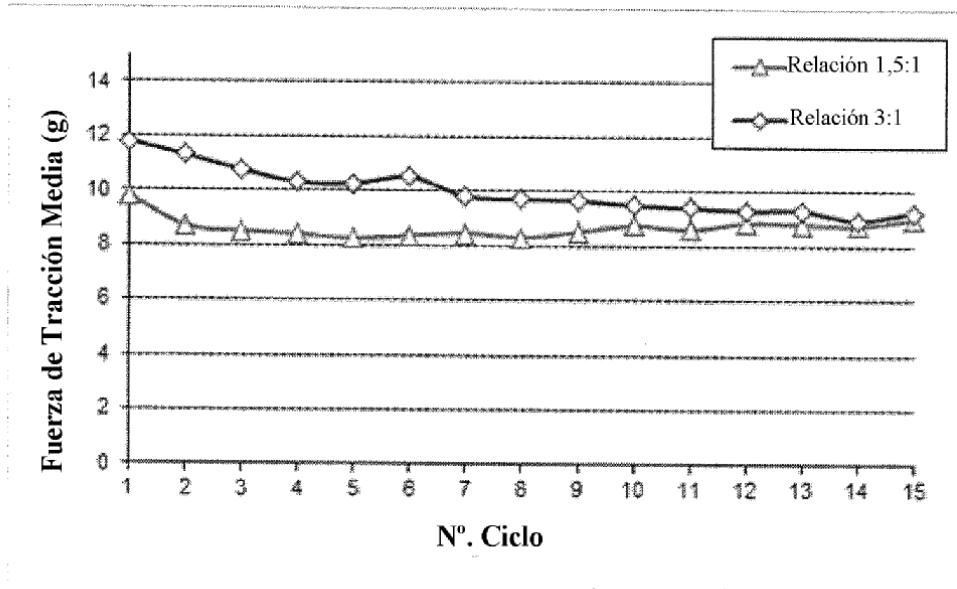


Figura 11

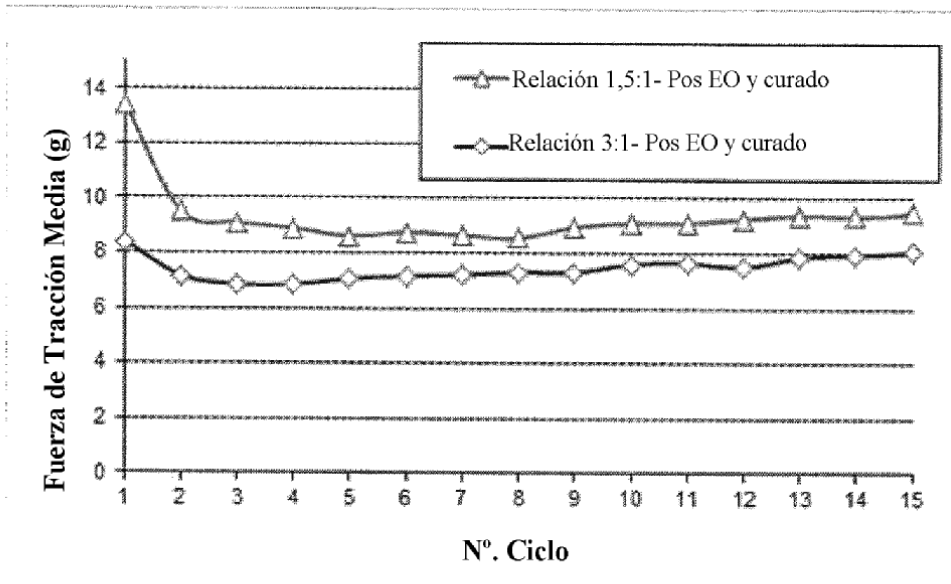


Figura 12

