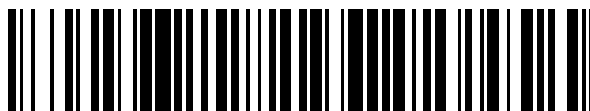


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 515**

51 Int. Cl.:

C09D 171/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2011** **PCT/US2011/049140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012** **WO12027566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2011** **E 11754961 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018** **EP 2609162**

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

30 Prioridad:

25.08.2010 US 376790 P

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

22.05.2019

73 Titular/es:

TYRX, INC. (100.0%)
1 Deer Park Drive Suite G
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

PULAPURA, SATISH y
GE, QING

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 713 515 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Recubrimientos novedosos para dispositivos médicos

5 Antecedentes

[0001] La incidencia de infecciones después de una cirugía de sustitución articular total ha aumentado durante la última década a pesar del uso generalizado de profilaxis antibiótica intravenosa y de centrarse en técnicas quirúrgicas asépticas. Las infecciones postartroplastia siguen produciéndose en aproximadamente un 1,2% de las artroplastias primarias y en entre un 3 y un 5% de las revisiones. A medida que aumenta la demanda de sustituciones articulares con el envejecimiento de la población, se proyecta que el número total de infecciones aumente de 17.000 a 266.000 por año antes de 2030 ya que el número de artroplastias supera los 3,8 millones de cirugías. El tratamiento de una infección postartroplastia es extremadamente difícil. Las bacterias (especialmente *S. aureus*) forman biopelículas de polisacáridos extracelulares aniónicos sobre materiales implantados metálicos/de plástico que bloquean la penetración de células inmunes y antibióticos, fomentando la supervivencia bacteriana. Una vez que se ha formado una biopelícula, es necesaria la extirpación quirúrgica de todos los materiales implantados. La mayoría de estas infecciones viene provocada por especies estafilocócicas (aproximadamente un 70%) y un número cada vez mayor de ellas es debido a cepas virulentas resistentes a los antibióticos, tales como *S. aureus* meticilino resistente (MRSA), que complican adicionalmente el tratamiento.

[0002] La asistencia estándar actual en los Estados Unidos para tratar una infección postartroplastia crónica es un procedimiento de dos fases que comienza con (1) la extirpación quirúrgica de todos los componentes protésicos y del cemento óseo, el desbridamiento de tejido necrótico/de granulación, la colocación de un espaciador impregnado con antibiótico, la administración de un curso de 6 semanas de antibióticos intravenosos (durante el cual el paciente no puede llevar peso sobre el miembro afectado), y (2) una artroplastia de revisión después de que la infección haya desaparecido. En infecciones severas y casos refractorios, en ocasiones son necesarias la artrodesis, la artroplastia de resección y la amputación. En las personas de edad avanzada, estas infecciones dan como resultado un incremento de la mortalidad. En general, el tratamiento de una infección postartroplastia conlleva un cuidado médico y quirúrgico exhaustivo, una incapacidad/recuperación prolongada y resultados significativamente peores. Además, estas infecciones representan una carga económica enorme debido a costes médicos adicionales y a la utilización de recursos, así como, indirectamente, por las pérdidas de salarios y de productividad. Solo estos costes médicos promedian 144.514 dólares (en comparación con los 30.173 dólares correspondientes a una artroplastia sin complicaciones), que se corresponden con una carga anual en la sanidad nacional de 8.630 millones de dólares para 2015.

[0003] Se cree que la mayoría de infecciones postartroplastia vienen provocadas por bacterias invasoras en el momento de la cirugía. Puesto que el tratamiento de materiales implantados infectados es extremadamente difícil, en especial debido a las dificultades inherentes en el tratamiento de una biopelícula establecida, una de las estrategias terapéuticas potenciales consiste en centrarse en la prevención de la infección.

[0004] Una manera de evitar la infección es usar dispositivos implantables que administran un fármaco, tal como un antibiótico, directamente al sitio de implantación. La administración local de ciertos fármacos puede ser más eficaz que las vías sistémicas tradicionales, ya que ciertos tejidos, en particular el tejido óseo, presentan una vascularidad limitada. Adicionalmente, la administración local permite una concentración local elevada al mismo tiempo que evita efectos secundarios sistémicos.

[0005] La administración local de una dosis en bolo grande en el momento de la cirugía no aportaría efectos a largo plazo. Aunque, en ciertos casos, se pueden usar bombas para administrar fármacos en un sitio local, las mismas no son viables en todas las circunstancias y pueden resultar engorrosas.

[0006] Para lograr una administración continua, local, de un fármaco, los dispositivos médicos se pueden recubrir con un fármaco de tal manera que permita la liberación sostenida y localizada del mismo.

[0007] Pueden realizarse dispositivos médicos implantables a partir de varios materiales, incluyendo metales, polímeros o una combinación de diferentes materiales. Los metales usados comúnmente en dispositivos médicos implantables incluyen titanio y acero inoxidable. Los polímeros comunes incluyen polietileno y polipropileno. No obstante, debido a las diferencias de las energías superficiales entre polímeros y metales, lo que puede ser un recubrimiento adecuado en un material no será eficaz en otro.

[0008] Mientras que los metales presentan energías superficiales de aproximadamente 100, la energía superficial de un polímero es de manera típica aproximadamente 30. Las energías superficiales relativas de una superficie y un material de recubrimiento afectan a la capacidad del material de recubrimiento para adherirse eficazmente a la superficie. Con el fin de que un líquido (tal como una solución de recubrimiento) se adhiera de manera óptima a una superficie, el mismo debe "empapar" ("wet out") minuciosamente la superficie a la cual se va a unir. "Empapamiento" significa que el líquido

fluye y cubre una superficie de manera que aumenta al máximo el área de contacto y las fuerzas de atracción entre el líquido y la superficie sólida. Para que un líquido, tal como una solución adhesiva o de recubrimiento, empape eficazmente una superficie, la energía superficial del líquido debe ser igual de baja o menor que la energía superficial del sustrato. Las formulaciones adhesivas o de recubrimiento convencionales empapan y se unen a superficies de alta energía superficial (HSE), tales como metal o plástico de ABS, pero no consiguen unirse a poliolefinas de baja energía superficial (LSE) que incluyen polipropileno y polietileno.

[0009] Para que los recubrimientos o adhesivos estructurales tradicionales unan sustratos de baja energía superficial, tales como poliolefinas, se han utilizado tratamientos superficiales, tales como la exposición a luz UV o el tratamiento con ácido crómico, con el fin de elevar la energía superficial del sustrato en hasta un 30% de tal manera que se adapte mejor a la energía superficial del adhesivo. Otras estrategias para modificar las propiedades superficiales y sintonizar de manera precisa interacciones interfaciales de materiales incluyen, estampado litográfico, ensamblajes binarios, oxidación anódica, electrodeposición y ataque químico, ataque por plasma, tratamiento láser, bombardeo iónico, inducción por luz UV, surfactantes, tratamiento de oxidación química, modificación de polímeros, electrohilado, ataque electroquímico, deposición química de vapor, y procesado sol-gel. Aunque, con los planteamientos antes mencionados, pueden fabricarse superficies de alta calidad, todos estos métodos presentan algunas desventajas que limitan sus aplicaciones adicionales, tales como la complejidad de la configuración experimental, unas condiciones de preparación rigurosas, un coste mayor de energía y la dependencia de las químicas superficiales específicas. Por otra parte, estos métodos son solamente adecuados para algunos sustratos dados, y no se pueden aplicar a una amplia variedad de superficies o sustratos.

[0010] Por ejemplo, los *stents* liberadores de fármaco del estado de la técnica actual habitualmente tienen de una a tres más capas en el recubrimiento, por ejemplo, una capa base para la adherencia, una capa principal para contener el fármaco, y, en ocasiones, un recubrimiento superior para ralentizar la liberación del fármaco y extender su efecto. Por ejemplo, el *stent* CYPHER® requiere una capa base inicial de parileno para permitir la adherencia del polímero que contiene el fármaco. La sustitución de estos múltiples recubrimientos por un solo recubrimiento daría como resultado una fabricación más directa.

[0011] La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0198040 A1 describe un recubrimiento de polímero biorreabsorbible sobre una malla quirúrgica como vehículo para los agentes antimicrobianos rifampicina y minociclina. No obstante, un recubrimiento adecuado para una malla de polipropileno puede no proporcionar suficiente adherencia a los dispositivos médicos, tales como los clavos ortopédicos, los cuales están realizados con metal y/o experimentan una manipulación y una abrasión significativas durante la implantación quirúrgica.

[0012] El documento WO2010006046 A1 describe composiciones farmacéuticas de liberación sostenida, biodegradables, de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) formulados con poliarilatos derivados de tirosina biodegradables y biocompatibles.

[0013] El documento US2010074940 A1 describe polímeros de poliésteramida (PEA) biodegradables, lineales, sintetizados con unidades repetitivas derivadas de diácidos y ésteres de aminofenol.

[0014] El documento WO2008137807 A1 describe polímeros polifenólicos formados a partir de derivados de ácido dihidroxibenzoico (DHB) o a partir de derivados de resorcinol, monómeros que forman dichos polímeros, mezclas de los polímeros con fármacos y/o polímeros adicionales, así como dispositivos médicos formados a partir de, recubiertos con, impregnados con, o fundas realizadas con, cualquiera de los polímeros (con o sin fármacos) o mezclas (con o sin fármacos) anteriores.

[0015] El documento US2009149568 A1 describe recubrimientos biodegradables para dispositivos médicos implantables.

[0016] El documento WO9924107 A1 describe poliarilatos y policarbonatos aniónicos biodegradables que tienen grupos de ácido carboxílico colgantes, y copolímeros en bloque de los mismos con poli(óxidos de alquileño).

[0017] El documento WO2010141475 A1 describe una composición antimicrobiana que incluye por lo menos un polímero biorreabsorbible, tal como una poliésteramida derivada de tirosina, y por lo menos un agente antimicrobiano, en el cual la composición está adaptada para aplicarse de manera tópica en una perforación esofágica en un sujeto o en un sitio de incisión de una esternotomía media en el sujeto, y en el cual el por lo menos un agente antimicrobiano está presente en una cantidad eficaz para inhibir el desarrollo de mediastinitis en el sujeto.

[0018] Por lo tanto, existe una necesidad de recubrimientos poliméricos que puedan proporcionar una adherencia mejorada a sustratos con propiedades superficiales variables. Además, estos recubrimientos también deben ser biocompatibles con el fin de evitar rechazos; robustos/pegajosos para evitar desprendimientos durante su implantación; biodegradables/reabsorbibles de manera que no se produzca una respuesta a cuerpos extraños a largo plazo; capaces de una administración sostenida de fármacos; fácilmente personalizables para administrar una variedad de fármacos;

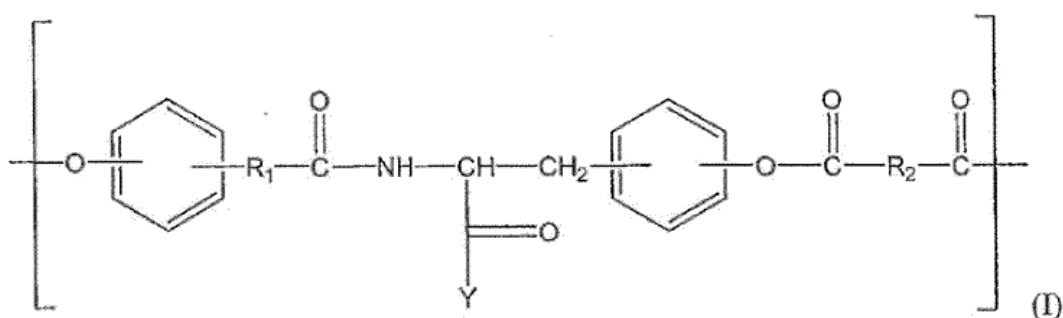
fácilmente personalizables para aplicarse como recubrimientos sobre sustratos diferentes; fácilmente aplicables a una variedad de dispositivos por pulverización; inmersión o fusión; compatibles con otros excipientes. Sorprendentemente, se ha descubierto que una mezcla de ciertos polímeros polifenólicos y polietilenglicol sí proporciona dichas propiedades cuando se aplica como recubrimiento sobre dispositivos médicos que presentan una amplia variedad de diferentes características superficiales.

Sumario de la invención

[0019] La presente invención va dirigida a un recubrimiento mejorado para un dispositivo médico según se define en las reivindicaciones.

[0020] En algunas realizaciones, el polietilenglicol se selecciona del grupo consistente en poloxámeros, PEG-3350, PEG-1000, PEG-400 o PEGs que tienen terminaciones (*end caps*) modificadas.

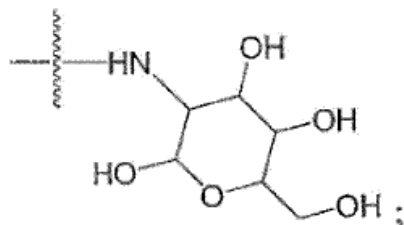
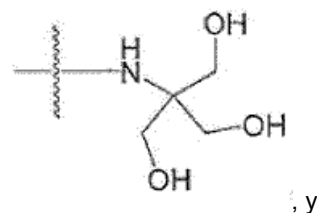
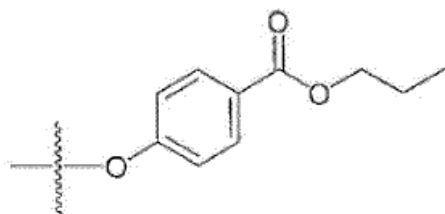
[0021] Los poliarilatos derivados de tirosina adecuados incluyen aquellos de Fórmula (I):



en donde R₁ se selecciona independientemente de CH=CH ó (CH₂)_n,

n se sitúa en un intervalo de 0 a 18;

Y se selecciona del grupo consistente en alquilamino C₁-C₁₈, -OR', -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',



q se sitúa en un intervalo de 0 a 4;

p se sitúa en un intervalo de 1 a 5.000;

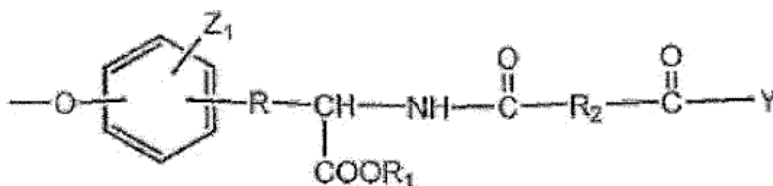
R' se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo, y bencilo sustituido;

R_2 se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, alquilarileno, alquil éter o aril éter bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene entre 1 y 30 átomos de carbono; $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q-$; y $-(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q-$;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y un alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y

R_5 se selecciona independientemente del grupo consistente en un alquileo inferior o alquenileno inferior, lineal o ramificado.

[0022] Las poliesteramidas lineales adecuadas comprenden una o más unidades monoméricas que tienen la fórmula:



en donde R es $-(CR_3R_4)_a$ ó $-CR_3=CR_4-$;

R_1 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, un alquilo, arilo, alquilarilo o alquil éter sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, y $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s-R_6$;

R_2 se selecciona del grupo consistente en una fracción de alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, alquilarileno, alquiléter o aril éter bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono; $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q-$, y $-(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q-$;

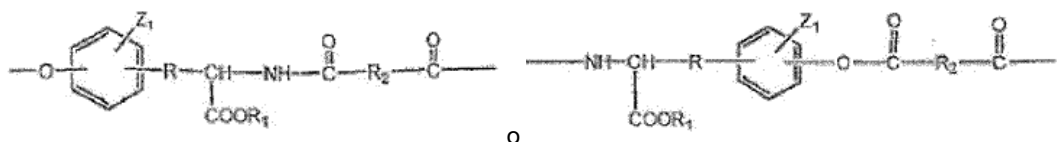
R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y un alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

R_5 se selecciona independientemente del grupo consistente en un grupo alquenileno inferior o alquileo inferior lineal o ramificado;

R_6 se selecciona independientemente del grupo consistente en un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

en donde el anillo aromático de las poliesteramidas tiene de cero a cuatro sustituyentes Z_1 , cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo consistente en haluro, alquilo inferior, alcoxi, nitro, alquil éter, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido y un grupo de ácido carboxílico protegido; y

Y se selecciona del grupo consistente en



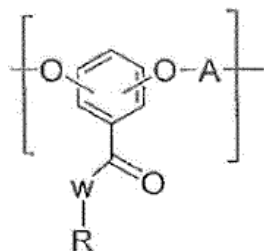
donde a es de 0 a 10;

q es independientemente de 1 a 4;

r es independientemente de 1 a 4; y

s es independientemente de a 5.000.

[0023] Los polímeros de dihidroxibenzoato (DHB) adecuados comprenden una o más unidades monoméricas que tienen la fórmula:



en donde A se selecciona del grupo consistente en C(O), C(O)-R₁-C(O), C(=N), C(O)-NH-R₁-NH-C(O) ó C(S);

W se selecciona del grupo consistente en O, NH o S;

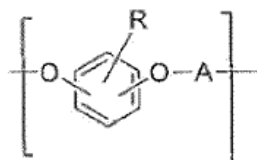
R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, un grupo protector de éster o amida, un grupo saliente, un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alcoxiéter, heteroarilo, heteroalquilo o cicloalquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, un azúcar, una fracción farmacéuticamente activa, y una fracción biológicamente activa, donde a es independientemente de 1 a 4; b es independientemente 0 ó 1; r es independientemente hasta 4; s es independientemente de 1 a 5.000;

R₁ se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquilo, alqueno, arilo, alquilarilo, óxido de alqueno u óxido de arileno, bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_bO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, y (R₂)_rCO₂((CR₃R₄)_aO)_sCO(R₂)_r, donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada r es independiente de 1 a 4 y s es de 1 a 5.000;

R₂ es independientemente un grupo alquilo inferior lineal o ramificado; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y un grupo alquilo inferior lineal o ramificado.

[0024] Los polímeros derivados de resorcinol adecuados comprenden unidades monoméricas que presentan la fórmula:



en donde A se selecciona del grupo consistente en C(O), C(O)-R₁-C(O), C(=N), C(O)-NH-R₁-NH-C(O) ó C(S);

R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halo, un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alcoxiéter, heteroarilo, heteroalquilo o cicloalquilo, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_bC(O)OR₂, (R₂)_bO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, un azúcar, un compuesto farmacéuticamente activo, y un compuesto biológicamente activo, en donde a es independientemente de 1 a 4, cada b es independientemente de 1 a 4, r es independientemente de 1 a 4, y cada s es independientemente de 1 a 5.000;

R₁ se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquilo, alqueno, óxido de alqueno u óxido de arileno, bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_bO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, y (R₂)_rCO₂((CR₃R₄)_aO)_sCO(R₂)_r, donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada r es independiente de 1 a 4 y s es de 1 a 5.000;

R₂ es independientemente alquilo inferior lineal o ramificado; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y un grupo alquilo inferior lineal o ramificado.

[0025] En un aspecto, el recubrimiento comprende de un 0,1% a un 25% de polietilenglicol y de un 75% a un 99,9% de un polímero polifenólico, en peso del recubrimiento combinado.

[0026] Todavía en otro aspecto, el recubrimiento comprende de un 10% a un 18% de polietilenglicol y de un 72 a un 90% de un polímero polifenólico, en peso del recubrimiento combinado.

[0027] El recubrimiento puede comprender, opcionalmente, por lo menos un fármaco. El fármaco opcional se puede seleccionar del grupo consistente en agentes antimicrobianos, anestésicos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes anticicatrizantes, agentes antifibróticos e inhibidores de los leucotrienos. En otra realización de la invención, el fármaco es un agente antimicrobiano seleccionado del grupo consistente en antibióticos, antisépticos y desinfectantes. Todavía en otra realización, el fármaco es un antibiótico seleccionado del grupo consistente en rifampicina, minociclina, plata/vertical clorhexidina, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el recubrimiento comprende tanto rifampicina como minociclina.

[0028] En algunas realizaciones, la presente invención comprende un dispositivo médico recubierto con un recubrimiento según se define en las reivindicaciones, en donde la superficie del dispositivo médico comprende un material seleccionado de metales, incluyendo acero inoxidable y titanio; polímeros orgánicos y/o naturales o sintéticos, incluyendo polietileno, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, celulosa y mezclas de diversos polímeros restaurables; y materiales de origen biológico incluyendo válvulas cardíacas porcinas.

[0029] Todavía en otra realización de la invención, el dispositivo médico es un dispositivo de fijación ortopédica. En ciertas realizaciones de la invención, el dispositivo de fijación ortopédica es un tornillo, una chincheta, un clavo o una placa.

Breve descripción de los dibujos

[0030]

La Figura 1 muestra clavos ortopédicos de acero inoxidable recubiertos con P(22-27,5), P(22-27,5) y un 10% de PEG-1000 en peso, o P (22-27,5) y un 10% de Pluronic L44 en peso en comparación con un clavo sin recubrimiento.

La Figura 2 muestra el efecto de la esterilización sobre el peso molecular y el contenido de fármaco del recubrimiento.

La Figura 3 muestra la liberación acumulada de minociclina o rifampicina desde los clavos recubiertos en función del tiempo.

La Figura 4 muestra la cantidad de antibióticos liberada en cada instante de tiempo.

La Figura 5 muestra la zona de inhibición ("ZOI") para diversos sustratos recubiertos.

La Figura 6 muestra la "pegajosidad" de sustratos recubiertos con P22-27,5% mezclado con un 10% de PEG-400, PEG-Ácido, PEG-1000 ó PEG-3350 en comparación con Teflón.

Las Figuras 7A y 7B muestran la "pegajosidad" de sustratos recubiertos con P1012 mezclado con un 10% de PEG-400, PEG-Ácido, PEG-1000 ó PEG-3350 en comparación con Teflón.

La Figura 8 muestra la "pegajosidad" de sustratos recubiertos con P(DTPP Glutarato), P(MeDHB-15 DHB Glutarato), o P(TE-DG-TE-Glutarato) mezclado con un 10% de PEG-400, PEG-Ácido, PEG-1000, ó PEG-3350 en comparación con Teflón.

La Figura 9 muestra un procedimiento quirúrgico en ratones en donde se inserta un implante en un espacio articular.

La Figura 10 muestra señales de bioluminiscencia para ratones inoculados con una bacteria.

La Figura 11 muestra señales de bioluminiscencia para ratones inoculados con una bacteria.

La Figura 12 muestra un análisis histológico de articulaciones de la rodilla post-operación en modelos tanto infectados como no infectados.

La Figura 13 muestra la formación de biopelículas en implantes metálicos en diversos modelos.

La Figura 14 proporciona una comparación del crecimiento bacteriano cuando se utilizan clavos recubiertos con antibiótico-polímero y clavos sin recubrimiento.

Descripción detallada

[0031] Los recubrimientos de la presente invención comprenden una mezcla de polietilenglicol y por lo menos un polímero polifenólico, en donde dicho recubrimiento comprende de un 10% a un 20% de polietilenglicol y de un 80% a un 90% de por lo menos un polímero polifenólico sobre la base del peso combinado del polietilenglicol y el polímero polifenólico, en donde el polímero polifenólico se selecciona del grupo consistente en poliarilo derivado de tirosina, poliesteramidas lineales, polímeros de dihidroxibenzoato, y polímeros derivados de resorcinol.

[0032] Los polímeros polifenólicos adecuados son polímeros biodegradables, tales como poliarilatos derivados de tirosina, que incluyen aquellos polímeros descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 4.980.449; 5.099.060; 5.216.115; 5.317.077; 5.587.507; 5.658.995; 5.670.602; 6.048.521; 6.120.491; 6.319.492; 6.475.477; 6.602.497; 6.852.308; 7.056.493; RE37, 160E; y RE37, 795E; así como aquellos que se describen en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 2002/0151668; 2003/0138488; 2003/0216307; 2004/10254334; 2005/0165203; y aquellos descritos en las publicaciones PCT n.º WO99/52962; WO 01/49249; WO 01/49311; WO 03/091337. Estas patentes y publicaciones también dan a conocer otros polímeros que contienen unidades monoméricas de difenol derivadas de tirosina u otras unidades monoméricas de difenol, incluyendo poliarilatos, policarbonatos, poliiminocarbonatos, politiocarbonatos, polifosfonatos y poliéteres.

[0033] Otros polímeros polifenólicos adecuados para su uso en los recubrimientos de la presente invención incluyen aquellos descritos en las publicaciones de patente de Estados Unidos

[0034] n.º US 2010/0015237; US 2010/0130478; US 2010/0074940 (poliesteramidas lineales de ésteres aminofenólicos); y las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º US 2010/0129417 (polímeros de dihidroxibenzoato); US 2010/0167992; y US 2009/0088548.

[0035] Asimismo, las anteriores patentes y publicaciones describen métodos para realizar estos polímeros, pudiéndose aplicar algunos de estos métodos a la síntesis de otros polímeros biodegradables.

Polímeros**Definiciones y abreviaturas:**

[0036] Los compuestos descritos en la presente pueden tener centros asimétricos (quirales). En la presente invención se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas. En los compuestos descritos en este documento también puede haber presencia de isómeros geométricos de olefinas.

[0037] Con "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende significar en la presente un compuesto o molécula que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza con respecto a una mezcla de reacción, y para su formulación en o su uso como un agente terapéutico eficaz.

[0038] Según se usa en la presente, a no ser que se ponga de manifiesto lo contrario a partir del contexto, "alquilo" significa grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como recta, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Recta y lineal se usan de manera intercambiable. Según se usa en la presente, "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se sustituyen, los sustituyentes pueden incluir haluro, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoroetilo y sustituyentes adicionales según se describe en la presente, compatibles con la síntesis de las moléculas de la invención.

[0039] Según se usa en la presente, "alqueno" significa cadenas de hidrocarburos de una configuración o bien recta o bien ramificada y uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tal como etenilo, y propenilo. "Alqueno inferior" es un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Tal como se usa en la presente, "alqueno inferior" significa cadenas de hidrocarburos de una configuración o bien recta o bien ramificada y uno o más enlaces triples carbono-carbono, tales como etinilo, y propinilo. "Alqueno inferior" es un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, entonces alquilo, alqueno y alqueno se refiere a los grupos respectivos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono. Los grupos alqueno y alqueno son grupos alquilo y grupo alqueno, respectivamente, que son bivalentes. Cuando están en sustitución, los sustituyentes pueden incluir haluro, alquilo inferior, alcoxi, hidroxilo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoroetilo y sustituyentes adicionales según se describe en la presente, compatibles con las propiedades y la síntesis de las moléculas de la invención.

[0040] Tal como se usa en la presente, "alquilo saturado o insaturado" se refiere a cualquiera de un grupo alquilo, un grupo alqueno o un grupo alqueno, que tiene cualquier grado de saturación, es decir, completamente saturado (como en alquilo), uno o más enlaces dobles (como en alqueno) o uno o más enlaces triples (como en alqueno).

[0041] Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, isooctilo, nonilo y decilo; los grupos alqueno y alqueno incluyen metileno, propileno,

propenileno, butilenos, butadieno, penteno, n-hexeno, isohexeno, n-hepteno, n-octeno, isoocteno, noneno, y deceno. Aquellos con conocimientos habituales en la materia están familiarizados con numerosos grupos hidrocarburo lineales y ramificados. Los grupos alquenoil incluyen grupos etinilo y propinilo.

[0042] Tal como se usa en la presente, "arilo" significa cualquier anillo monocíclico, o tricíclico de 6 a 14 miembros, estable, que contiene por lo menos un anillo de carbonos aromático, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo y tetrahidronaftilo (tetralinilo). Cuando están en sustitución, los sustituyentes pueden incluir haluro, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoroetilo, y sustituyentes adicionales según se describe en la presente, compatibles con las propiedades y la síntesis de las moléculas de la invención.

[0043] Tal como se usa en la presente, "alquilarilo" se refiere a una fracción en la cual un grupo arilo está fijado a un grupo alquilo, que, a su vez, es el punto de fijación del sustituyente. Por ejemplo, un éster bencílico representa una fracción alquilarilo en la cual el metilo fijado a un anillo de fenilo está unido al oxígeno del éster. El grupo arilo de esta fracción puede estar, opcionalmente, sustituido de acuerdo con las definiciones de la presente.

[0044] El término "sustituido" según se usa en la presente significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están sustituidos con una selección de los grupos indicados, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si no se indica ningún sustituyente, entonces la valencia se llena con un hidrógeno.

[0045] El término "bencilo sustituido" se refiere a grupos bencilo sustituidos con uno o más halógenos, grupos metoxi, grupos nitro y grupos alquilo. Se incluyen grupos bencilo sustituidos de los cuales se conoce en la técnica que son adecuados para usarse como grupos protectores para éteres y ésteres, incluyendo grupos 4-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y 2-nitrobencilo.

[0046] Los términos "radical", "grupo", "grupo funcional", "fracción", y "sustituyente" se pueden usar de manera intercambiable en algunos contextos y se pueden usar conjuntamente para describir de manera adicional una estructura química. Por ejemplo, el término "grupo funcional" se puede referir a un "grupo" o "radical" químico, que es una estructura química variable que puede estar en la cadena, puede ser colgante y/o terminal con respecto a la estructura química. Un grupo funcional puede estar sustituido.

[0047] Un "haluro" o un grupo "halo" es un átomo de halógeno, e incluye grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0048] El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos un sustituyente de oxígeno representado, por ejemplo, por R-O, donde es generalmente un grupo alquilo. Los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

[0049] Los ejemplos de poli(alquilenglicoles) incluyen poli(óxido de etileno) (PEG), poli(propilenglicol) (PPG), poli(tetrametilenglicol), y cualesquiera derivados, análogos, homólogos, congéneres, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos. Los poli (alquilenglicoles) también incluyen poloxámeros (incluyendo aquellos que se venden con el nombre comercial Pluronic® según se describe en la presente) y aquellos poli(alquilenglicoles) que tienen por lo menos un terminal funcional diferente a un grupo hidroxilo.

[0050] Las abreviaturas usadas en la presente para denominar polímeros y las subunidades de los mismos incluyen DBB, ácido dihidroxibenzoico; Bz, bencilo; Et, etilo; glu, glutarato; Me, metilo; PEG, polietilenglicol; succ, succinato; Res, resorcinol; dig, diglicolato.

Poliarilatos basados en tirosina

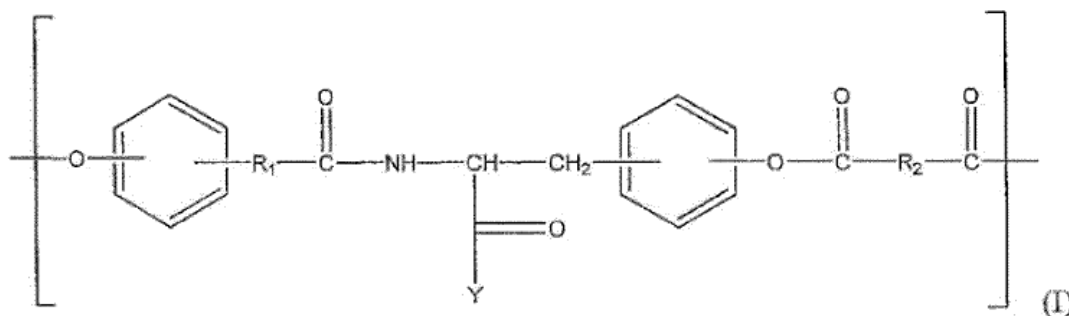
[0051] En algunas realizaciones de la invención, los polímeros polifenólicos están compuestos por difenoles derivados de tirosina, biodegradables, copolimerizados con un diácido para formar, se cree, poliarilatos bioerosionables no tóxicos. Estos polímeros tienen diversas fracciones estructurales que los hacen adecuados para su uso con diferentes sustratos:

Anillo Aromático	Hidrófobo	No polar	Baja Energía
Cadenas alquilo	Hidrófobo	No polar	Baja Energía
Grupos amida	Hidrófilo	Polar	Alta Energía
Grupos éster	Hidrófilo	Polar	Alta Energía
Grupos ácido	Hidrófilo	Polar	Alta Energía
OH fenólico	Hidrófilo	Polar	Alta Energía

[0052] Los poliarilatos de la presente invención se preparan por la condensación de un diácido con un difenol de acuerdo con el método descrito por la patente de Estados Unidos n.º 5.216.115, en la cual compuestos difenol se hacen

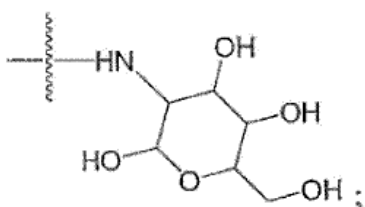
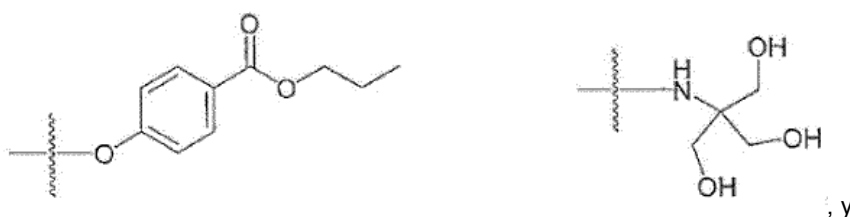
reaccionar con ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos en una poliesterificación directa mediada con carbodiimida usando, como catalizador, 4-(dimetilamino)-piridinio-p-toluen sulfonato (DPTS).

[0053] En ciertas realizaciones de la invención, el recubrimiento comprende un poliarilato que tiene unidades repetitivas con la estructura de la Fórmula I:



en donde R_1 se selecciona independientemente del grupo consistente en $CH=CH$ ó $(CH_2)_n$, donde n se sitúa en un intervalo de 0 a 18;

Y se selecciona del grupo consistente en alquilamino C_1-C_{18} , $-OR'$, $-NHCH_2CO_2R'$, $-NH(CH_2)_qOR'$, $-NH(CH_2CH_2O)_pR'$, $-NH(CH_2CH_2CH_2O)_pR'$,



q es de 0 a 4;

p es de 1 a 5.000;

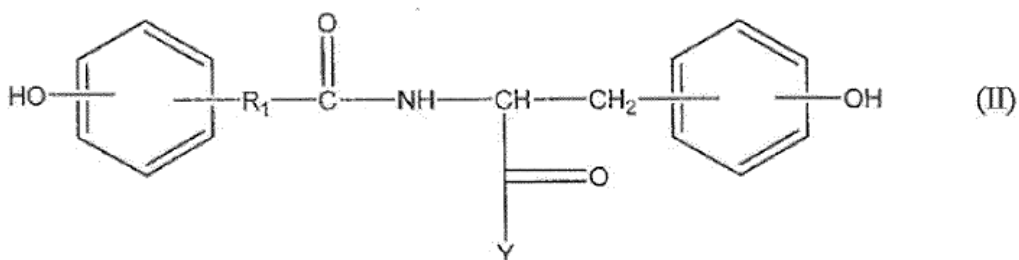
R' se selecciona independientemente del grupo consistente en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , alquilarilo C_8-C_{14} , bencilo, y bencilo sustituido;

R_2 es independientemente una fracción alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, alquilarileno, alquil éter o aril éter bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene entre 1 y 30 átomos de carbono; $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q-$; o $-(R_5)_qCO_2((CR_3R_4)_rO)_sCO(R_5)_q-$;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y un alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono; y

R_5 se selecciona independientemente de un grupo consistente en un alquileno inferior o alquenileno inferior, lineal o ramificado.

[0054] Los compuestos difenol se pueden seleccionar de entre los monómeros de difenol derivados de tirosina de las patentes de Estados Unidos n.º 5. 587. 507 y 5. 670. 602. En algunas realizaciones, los poliarilatos de Fórmula I se preparan usando monómeros de difenol derivados de tirosina que tiene la estructura de la Fórmula II:



en donde R_1 e Y son iguales a los descritos anteriormente con respecto a la Fórmula I.

[0055] En otras realizaciones de esta invención, los monómeros de difenol son ácidos desaminotirosil-tirosin carboxílicos y ésteres de los mismos, en donde R_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, a los que se hace referencia en la presente como ésteres de DT. A efectos de la presente invención, al éster etílico ($Y = \text{OR}_2$; $R_2 = \text{etilo}$) se le hace referencia como DTE; al éster bencílico ($Y = \text{OR}_2$; $R_2 = \text{bencilo}$) se le hace referencia como DTBn; cuando $Y = -\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, (éster metílico de glicina enlazado a través del grupo amino de glicina) al compuesto se le hace referencia como DTGM; cuando $Y = \text{OR}_2$ y $R_2 = \text{propil parabeno}$, al compuesto se le hace referencia como DTPP, y así sucesivamente. Las patentes de Estados Unidos tanto n.º 5.587.507 como 5.670.602 dan a conocer métodos mediante los cuales pueden prepararse estos monómeros. A efectos de la presente invención, al ácido carboxílico libre de desaminotirosil-tirosina ($Y = \text{OH}$) se le hace referencia como DT.

[0056] Se cree que puede que no sea posible polimerizar los poliarilatos que tienen grupos de ácido carboxílico libres colgantes de los difenoles correspondientes con grupos de ácido carboxílico libres colgantes sin reacción cruzada de los grupos de ácido carboxílico libres con el comonómero. Por consiguiente, los poliarilatos que son homopolímeros o copolímeros monómeros de bencil éster difenilo, tales como DTBn, se pueden convertir en copolímeros y homopolímeros del ácido carboxílico libre correspondiente a través de la eliminación selectiva de los grupos bencilo con el método de hidrogenólisis catalizada con paladio que se da a conocer en la patente de Estados Unidos n.º 6.120.491. En la mayoría de realizaciones, la hidrogenólisis catalítica es necesaria ya que la labilidad del esqueleto polimérico evita la utilización de técnicas de hidrólisis más severas.

[0057] En realizaciones particulares de la invención, los ácidos dicarboxílicos se obtienen a partir de poli(óxidos de alquileo), tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol, y Pluronic. En realizaciones específicas, los diácidos son polietilenglicol diácidos.

[0058] Se cree que los poliarilatos de la presente invención se degradan por hidrólisis en los materiales de partida originales, es decir, los difenoles derivados de tirosina y los ácidos dicarboxílicos de poli(óxido de alquileo). Los ácidos dicarboxílicos de poli(óxido de alquileo) que son poli(óxidos de alquileo) bifuncionalizados con ácidos dicarboxílicos se degradan adicionalmente en los poli(óxidos de alquileo) y ácidos dicarboxílicos de partida.

[0059] Se cree que los poliarilatos de la presente invención son altamente hidrófilos, lo cual resulta ventajoso para sistemas de administración de fármacos, poliméricos. No obstante, el equilibrio hidrófilo:hidrófobo de los poliarilatos se puede variar de varias maneras. El éster de la cadena colgante del difenol se puede cambiar, aumentando la hidrofobicidad los grupos éster de cadena más larga. El aumento del peso molecular del poli(óxido de alquileo) o el aumento del número de carbonos en el grupo alquileo del poli(óxido de alquileo) también hará que aumente la hidrofobicidad. El cambio del ácido dicarboxílico usado para bifuncionalizar el poli(óxido de alquileo) también hará que cambie el equilibrio hidrófilo:hidrófobo.

[0060] En algunas realizaciones, los poliarilatos tienen pesos moleculares medios en peso entre 1.000 y 500.000 daltons. En otras realizaciones, los poliarilatos tienen pesos moleculares medios en peso entre 3.000 y 50.000 daltons. Todavía en otras realizaciones, los poliarilatos tienen pesos moleculares medios en peso entre 5.000 y 15.000 daltons. Los pesos moleculares se calculan por cromatografía de permeación en gel con respecto a patrones de poliestireno en tetrahidrofurano sin ninguna corrección adicional.

[0061] Los pesos moleculares de los poliarilatos se pueden controlar o bien limitando el tiempo de reacción o bien las relaciones de cualquiera de los componentes. Los pesos moleculares también se pueden controlar por medio de la cantidad del reactivo de acoplamiento de carbodiimida que se use. Las viscosidades de los poliarilatos de la presente invención también se pueden reducir por mezclado con agua para formar o bien una solución acuosa o bien una emulsión del polímero.

[0062] Tal como se usa en la presente, DTE es el monómero de difenol, éster etílico de desaminotirosil-tirosina; DTBn es el monómero de difenol, éster bencilico de desaminotirosil-tirosina; DT es la forma de ácido libre correspondiente, concretamente desaminotirosil-tirosina. BTE es el monómero de difenol, éster tirosil etílico de ácido 4-hidroxi benzoico; BT es la forma de ácido libre correspondiente, concretamente ácido 4-hidroxi benzoico-tirosina.

[0063] P22 es un copolímero de poliarilato producido por condensación de DTE con succinato. P22-10, P22-15, P22-20, P22-xx, etcétera, representan, cada uno de ellos, copolímeros producidos por condensación de (1) una mezcla de DTE y DT usando el porcentaje indicado de DT (es decir, 10, 15, 20 y xx% de DT, etcétera) con (2) succinato. El copolímero P22 puede contener de un 0 al 50%, de un 5 a un 50%, de un 5 a un 40%, de un 1 a un 30% o de un 10 a un 30% de DTE, incluyendo un 1, un 2, un 5, un 10, un 15, un 20, un 25, un 27,5, un 30, un 35, un 40%, un 45% y un 50% de DT.

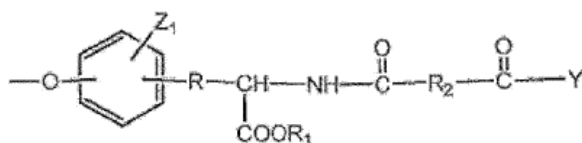
[0064] Otros poliarilatos basados en tirosina adecuados son los copolímeros de desaminotirosiltirosina (DT) y un desaminotirosil-tirosil éster (DT éster), en donde el copolímero comprende de un 0,001% de DT a un 80% de DT y la fracción éster puede ser un grupo éter de alquileo, alquilarilo o alquilo ramificado o no ramificado que tenga hasta 18 átomos de carbono, pudiendo tener, opcionalmente, cualquier grupo de ellos un óxido de polialquileo en el mismo. De manera similar, otro grupo de poliarilatos adecuados son los mismos que los anteriores pero la fracción desaminotirosil se sustituye por una fracción 4-hidroxibenzoil. En realizaciones particulares, el contenido de DT o BT incluye aquellos copolímeros con desde un 1% a un 30%, desde un 5% a un 30% desde un 10 a un 30% de DT o BT. Los diácidos preferidos (usados en la formación de los poliarilatos) incluyen succinato, glutarato y ácido glicólico.

[0065] Son polímeros biodegradables adicionales útiles para la presente invención los poliarilatos y policarbonatos reabsorbibles y biodegradables que se dan a conocer en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 60/733.988, presentada el 3 de noviembre de 2005 y en su solicitud PCT correspondiente n.º PCT/US06/42944, presentada el 3 de noviembre de 2006. Estos polímeros incluyen glutarato de BTE, glutarato de DTM, glutarato de DT propilamida, glutarato de DT glicinamida, succinato de BTE, succinato de BTM, succinato de BTE PEG, succinato de BTM PEG, succinato de DTM PEG, succinato de DTM, succinato de DT N-hidroxisuccinimida, succinato de DT glucosamina, glutarato de DT glucosamina, succinato de DT PEG éster, succinato de DT PEG amida, glutarato de DT PEG éster y succinato de DT PEG éster.

[0066] Adicionalmente, los polímeros de poliarilato usados en la presente invención pueden tener entre un 0,1 y un 99,9% de diácido de PEG para promover el proceso de degradación según se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 60/733.988. En realizaciones particulares, los poliarilatos adecuados comprenden mezclas de poliarilatos, o mezclas de otros polímeros biodegradables con poliarilatos.

Poliesteramidas lineales

[0067] Los recubrimientos de la presente invención también pueden comprender polímeros de poliesteramidas (PEA) biodegradables. Estos polímeros sintéticos comprenden una o más unidades repetitivas representadas por la fórmula



en donde

R se selecciona del grupo consistente en $-(CR_3R_4)_a$ y $-CR_3=CR_4-$;

R_1 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo, arilo, alquilarilo o alquil éter saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s-R_6$;

R_2 se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, alquilarileno, alquil éter y aril éter bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono; $-(R_5)_qO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q-$; y $-(R_5)_qCO((CR_3R_4)_rO)_s(R_5)_q-$;

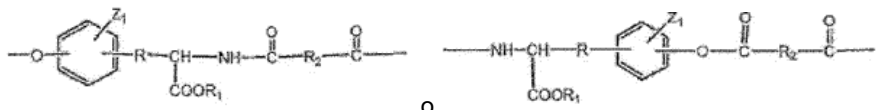
R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono;

R_5 se selecciona independientemente del grupo consistente en un grupo alquileo inferior y alquilenilo inferior, lineal y ramificado;

R_6 se selecciona independientemente del grupo consistente en un grupo alquilo inferior lineal y ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado;

en donde el anillo aromático tiene de cero a cuatro sustituyentes Z_1 , cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo consistente en haluro, alquilo inferior, alcoxi, nitro, alquil éter, un grupo hidroxilo protegido, un grupo amino protegido y un grupo ácido carboxílico protegido;

Y se selecciona del grupo consistente en



a es de 0 a 10;

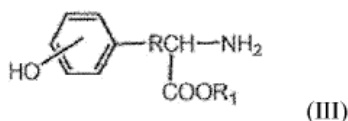
q es independientemente de 1 a 4;

r es independientemente de 1 a 4; y

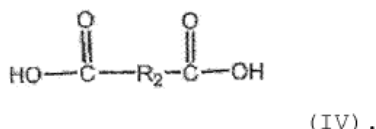
s es independientemente de 1 a 5.000.

[0068] Se cree que estos polímeros son polímeros de PEA biodegradables que tienen unidades de aminofenol y unidades de diácido que se pueden representar en general con la fórmula p(-AP-X)_n donde n es el número real o el número medio en peso de unidades repetitivas en el polímero.

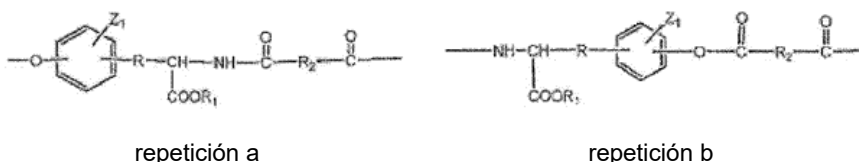
[0069] Los aminofenoles (AP) tienen la estructura mostrada en la Fórmula III:



los diácidos (X) tienen la estructura mostrada en la Fórmula (IV):



[0070] Cuando estas unidades monoméricas se polimerizan en condiciones de condensación (u otros precursores dependiendo de la vía de síntesis), los polímeros resultantes presentan esqueletos con enlaces tanto éster como amida, y cadenas laterales con éster o ácidos libres (en función de la elección de R_1). Aunque el patrón de repetición del polímero tiene la estructura AP-X, esta representación simple del polímero no refleja las diversas permutaciones de acoplamiento del aminofenol y el diácido, es decir, si el acoplamiento entre el aminofenol y el diácido se produce por medio de la reacción del grupo funcional amina del AP con uno de los grupos ácidos para producir un enlace amida o por medio de la reacción del grupo funcional hidroxilo del AP con uno de los grupos ácidos para producir un enlace éster. Por tanto, la unidad repetitiva AP-X se puede representar por una de las dos estructuras siguientes ("repetición a" o "repetición b", respectivamente).



[0071] No obstante, esta representación estructural simple (-AP-X-) no muestra la relación relativa de estas unidades entre sí ya que estas unidades se pueden unir además conjuntamente por medio de un enlace o bien amida o bien éster. Por lo tanto, las estructuras reales de los polímeros de la presente invención que contienen las fracciones aminofenol y diácido descritas en la presente dependen de la elección de la vía de síntesis, la elección de los agentes de acoplamiento y de la reactividad selectiva en la formación de enlaces amida o éster.

[0072] Por consiguiente, los polímeros de la invención son copolímeros aleatorios de repeticiones a y b o copolímeros estrictamente alternados de repetición a, repetición b o de las dos repeticiones a y b, quedando determinada la estructura polimérica particular por el método de síntesis según se escribe en la presente.

[0073] A efectos de la nomenclatura, los copolímeros aleatorios de repeticiones a y b se denominan con la fórmula simple p(-AP-X-), AP-X ó como polímeros ab aleatorios, usándose de manera intercambiable dichas denominaciones. Las denominaciones para esta clase de polímeros se basan en estas representaciones de manera que los polímeros ab aleatorios se denominan por la fracción aminofenol seguida por la fracción diácido, con independencia de los materiales de partida. Por ejemplo, a un polímero realizado por copolimerización aleatoria de éster etílico de tirosina (TB) como fracción aminofenol, con ácido succínico como fracción diácido, se le hace referencia como p (succinato de TE) o succinato de TE. Si la fracción diácido se cambiase a ácido glutárico, este copolímero aleatorio sería p(glutarato de TE) o glutarato de TE. Para mayor claridad o énfasis, la palabra aleatorio se puede añadir a la denominación del polímero, por ejemplo, succinato de TE aleatorio o p(succinato de TE) aleatorio, si el polímero se designa sin nada después de la denominación, entonces el polímero es un copolímero aleatorio.

[0074] Hay dos clases de copolímeros estrictamente alternados que se pueden obtener a partir de estas unidades monoméricas: (1) una cadena lineal de una única repetición, o bien la "repetición a", por lo tanto en formato (a)_n ó bien la "repetición b", por lo tanto en formato (b)_n, que son formatos equivalentes; o (2) una cadena lineal de una "repetición a" y una "repetición b" alternadas, por lo tanto en forma (ab)_n o (ba)_n, que son representaciones equivalentes de estos polímeros. En todos los casos, n es el número de unidades repetitivas. Para los polímeros, n se calcula habitualmente a partir del peso molecular medio del polímero dividido por el peso molecular de la unidad repetitiva.

[0075] A efectos de nomenclatura, a los polímeros estrictamente alternados de la forma (a)_n se les hace referencia como p(-O-AP-X-) o como polímeros "a" alternados. Los polímeros "a" alternados se producen cuando las condiciones de reacción son tales que la amina libre del aminofenol reacciona primero con el diácido (u otro reactivo apropiado) según control ejercido por la condición de reacción, formando un enlace amida y dejando el hidroxilo libre para una reacción posterior. Por ejemplo, un polímero realizado por copolimerización de éster etílico de tirosina (TE) como fracción aminofenol con anhídrido succínico (para proporcionar la fracción diácido) conduce a un polímero "a" alternado y se le hace referencia en la presente como p(O-succinato de TE) u O-succinato de TE.

[0076] A efectos de nomenclatura, a los polímeros de la forma (ab)_n se les hace referencia como p(-AP-X₁-AP-X₂), p(AP-X₁-APX₂) o como AP-X₁-AP X₂, cuando tienen repeticiones a y b con diácidos diferentes o como "p(-AP-X-) alternado" o como AP-X alternado, cuando las repeticiones a y b tienen el mismo diácido.

[0077] Los polímeros con dos diácidos diferentes se pueden realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar dos equivalentes de un aminofenol con un equivalente de un primer diácido bajo condiciones que favorezcan la formación de enlaces amida y aislando el producto de la reacción, un compuesto que presenta la estructura AP-X₁-AP, al cual también se le hace referencia, en la presente, como trímero ya que consiste en dos unidades aminofenol y una unidad diácido. Este trímero se hace reaccionar con un segundo diácido bajo condiciones de polimerización para producir el polímero p(-AP-X₁-AP-X₂-), si el segundo diácido es diferente del primer diácido, o para producir el polímero p(-AP-X-) alternado si el segundo diácido es igual al primer diácido. Como ilustración, a un trímero inicial realizado a partir de TE y ácido succínico se le denomina TE-succinato-TE. La reacción de TE-succinato-TE con ácido glutárico produce el polímero p(glutarato de TE-succinato-TE), mientras que la reacción con ácido succínico produce el polímero p(succinato de TE) alternado.

[0078] De manera similar, p(TE-DG-TE-glutarato) se puede realizar a partir de un trímero inicial realizado a partir de TE y ácido diglicólico, TE-DG-TE, el cual a continuación se hace reaccionar con ácido glutárico para producir p(TE-DG-TE-glutarato).

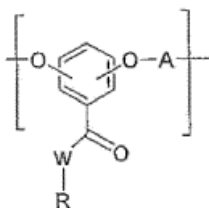
[0079] Los polímeros de la invención también incluyen polímeros realizados con repeticiones de aminofenol mezcladas, repeticiones de diácido mezcladas y repeticiones triméricas mezcladas, o cualquier combinación de estas mezclas. Para estos polímeros complejos, la fracción mezclada se designa colocando dos puntos entre las denominaciones de las dos fracciones e indicando el porcentaje de una de las fracciones. Por ejemplo, p(TE:10 succinato de TBz) aleatorio es un polímero realizado usando una mezcla de 90% de éster etílico de tirosina y 10% de éster bencílico de tirosina con una cantidad equimolar del ácido succínico diácido bajo condiciones de síntesis aleatoria. Un ejemplo de un polímero (ab)_n estrictamente alternado con un segundo diácido mezclado es p(TE-diglicolato-'1'E 10PEG-bis-succinato:adipato). Este polímero se realiza preparando el trímero '1'E-diglicolato-TE y copolimerizándolo con una mezcla de 10% de PEG-ácido bisuccínico y 90% de ácido adipico. Un ejemplo de un polímero (ab)_n estrictamente alternado con trímeros mezclados es p(TE-succinato-TE:35 succinato de TE-glutarato-TE). Este polímero se realiza efectuando una síntesis independiente para cada trímero, mezclando los trímeros aislados en la relación indicada (65% molar de TE-succinato-TE:35% molar de TE-glutarato-TE) y copolimerizando con una cantidad equimolar de ácido succínico.

[0080] Pueden encontrarse otros ejemplos de esta clase de polímeros en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2010/0074940.

Polímeros derivados de dihidroxibenzoato y resorcinol

[0081] Los recubrimientos de la presente invención también pueden comprender polímeros biocompatibles, biodegradables y/o reabsorbibles derivados de dihidroxibenzoato (DHB) y resorcinol. Estos polímeros se describen detalladamente en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2010/0129417.

[0082] Los polímeros derivados de DHB comprenden una o más unidades monoméricas representadas por la fórmula



en donde

A se selecciona del grupo consistente en C(O), C(O)-R₁-C(O), C(=N), C(O)-NH-R₁-NH-C(O) y C(S);

W se selecciona del grupo consistente en O, NH y S;

R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, un grupo protector de éster o amida, un grupo saliente, un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alcoxiéter, heteroarilo, heteroalquilo y cicloalquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, un azúcar, un compuesto farmacéuticamente activo, y un compuesto biológicamente activo, en donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada b es independientemente 0 ó 1, r es independientemente de 1 a 4, y cada s es independientemente de 1 a 5.000;

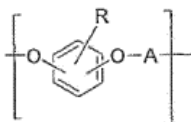
R₁ se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquilo, alqueno, arilo, alquilarilo, óxido de alqueno y óxido de arileno, bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, o (R₂)_rCO₂((CR₃R₄)_aO)_sCO(R₂)_r, donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada r es independiente de 1 a 4 y s es de 1 a 5.000;

R₂ se selecciona independientemente del grupo consistente en alquilo inferior lineal y ramificado; y

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior lineal o ramificado.

[0083] En algunas realizaciones, los polímeros derivados de DHB son aquellos en los que W es O; A es C(O)-R₁-C(O); R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo o alcoxiéter lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, y (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r; y cada R₁ se selecciona independientemente del grupo consistente en un alquilo bivalente, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, o (R₂)_rCO₂((CR₃R₄)_aO)_sCO(R₂)_r.

[0084] Los polímeros derivados de resorcinol comprenden una o más unidades monoméricas representadas por la fórmula



en donde

A se selecciona del grupo consistente en C(O), C(O)-R₁-C(O), C(=N), C(O)-NH-R₁-NH-C(O) ó C(S);

R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halo, un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alcoxiéter, heteroarilo, heteroalquilo o cicloalquilo, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, (R₂)_rO((CR₃R₄)_aO)_s(R₂)_r, un azúcar, una fracción farmacéuticamente activa, o una fracción biológicamente activa, en donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada b es independientemente de 1 a 4, r es independientemente de 1 a 4, y cada s es independientemente de 1 a 5.000;

R_1 se selecciona independientemente del grupo consistente en una fracción alquilo, alqueniolo, óxido de alqueniolo u óxido de arileno, bivalente, lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, $(R_2)_rO((CR_3R_4)_aO)_s(R_2)_r$, o $(R_2)_rCO_2((CR_3R_4)_aO)_sCO(R_2)_r$, donde cada a es independientemente de 1 a 4, cada r es independientemente de 1 a 4 y s es de 1 a 5.000;

R_2 se selecciona independientemente del grupo consistente en alquilo inferior lineal o ramificado; y

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior lineal o ramificado.

[0085] Los polímeros derivados de resorcinol incluyen aquellos en los que A es $C(O)-R_1-C(O)$; R es hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono; y cada R_1 se selecciona independientemente del grupo consistente en un alquilo bivalente, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 30 átomos de carbono, $(R_2)_rO((CR_3R_4)_aO)_s(R_2)_r$, o $(R_2)_rCO_2((CR_3R_4)_aO)_sCO(R_2)_r$.

[0086] La nomenclatura asociada a estos polímeros tiene una primera parte que identifica la fracción polifenólica (derivados de DHB o resorcinol) y una segunda parte que identifica la porción A de la unidad repetitiva.

[0087] Si la primera parte de la unidad monomérica es un éster o amida, o un sustituyente, ese grupo en general se enumera primero en las abreviaturas. Por tanto, MeDHB es la forma éster, a saber éster metílico de dihidroxibenzoato. Cuando hay presencia de un ácido libre (en lugar o además de un éster), no hay necesidad de un grupo inicial. Por lo tanto, DHB es la forma de ácido libre.

[0088] La segunda parte de la denominación identifica el grupo con el cual se polimeriza la fracción polifenólica, tal como el diácido, el carbonato y el iminocarbonato. Por tanto, ejemplos específicos incluyen poli(glutarato de DHB), y poli(carbonato de DHB).

[0089] Si, en el polímero, hay presencia de una mezcla de fracciones polifenol o de grupos copolimerizados (tales como dos diácidos), entonces esa parte de la denominación puede incluir la designación "co" o puede tener un guion, junto con una indicación del porcentaje de una de las dos fracciones. Por ejemplo, poli(MeDHB:10DHB-co- succinato) y poli(MeDHB-10-succinato de DT) se pueden usar de manera intercambiable para significar un polímero realizado copolimerizando una mezcla del 90% de éster metílico de dihidroxibenzoato y el 10% de ácido dihidroxibenzoico con el ácido succínico diácido. Un ejemplo de un diácido mezclado es poli(MeDHB-co-50:50 PEG600-bis-glutarato glutarato).

[0090] Pueden encontrarse otros ejemplos de esta clase de polímeros en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 201010129417.

[0091] El polímero polifenólico está presente en entre un 80% y un 90% en peso, sobre la base del peso combinado del polietilenglicol (o *pluronic* o compuesto similar) y el polímero polifenólico. En algunas realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 80% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 81% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 82% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 83% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 84% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 85% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 86% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 87% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 88% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 89% en peso combinado. En otras realizaciones, el polímero polifenólico está presente en un 90% en peso combinado.

PEG

[0092] En los recubrimientos de la presente invención, los polímeros polifenólicos antes descritos se mezclan con polietilenglicol (PEG), polímeros/copolímeros de Pluronic® (poloxámeros o copolímeros tribloque no iónicos compuestos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno), o compuestos similares (a los que se hace referencia en la presente, en conjunto, como "PEG" o "polietilenglicol"). Los polímeros de Pluronic® están disponibles en BASF (Florham Park, NJ), e incluyen copolímeros en bloque basados en óxido de etileno y/u óxido de propileno. Los PEGs utilizados como parte de la presente invención pueden tener cualquier peso molecular y aquellos versados en la materia podrán seleccionar un PEG adecuado con el fin de proporcionar el resultado deseado.

[0093] En algunas realizaciones, los PEGs tienen por lo menos un grupo funcional terminal diferente que no es un grupo hidroxilo terminal. Por ejemplo, los PEGs pueden tener por lo menos un grupo funcional terminal que comprende un éter, por ejemplo un grupo éter metílico.

[0094] Los PEGs adecuados incluyen PEG-400 (una calidad de PEG de bajo peso molecular que tiene, en general, un peso molecular entre 380 y 420 g/mol), PEG-1000 (que tiene un peso molecular entre 950 y 1.050 g/mol), y PEG-3350 (que tiene un peso molecular entre 3.200 y 3.500 g/mol).

PEG-ácido

[0095] El PEG, Pluronic®, o compuesto similar está presente en entre un 10% y un 20% en peso, sobre la base del peso combinado del polietilenglicol (o Pluronic® o compuesto similar) y el polímero polifenólico, por ejemplo, un 10% en peso, un 11% en peso, un 12% en peso, un 13% en peso, un 14% en peso, un 15% en peso, un 16% en peso, un 17% en peso, un 18% en peso, un 19% en peso, o un 20% en peso.

Fármacos

[0096] La presencia de un fármaco en los recubrimientos de la presente invención es opcional. No obstante, cuando esté presente un fármaco, en los recubrimientos de la presente invención se puede incorporar cualquier fármaco, agente biológico o ingrediente activo compatible con el proceso de depositar el recubrimiento sobre la superficie de un dispositivo médico. Las dosis de dichos fármacos y agentes son conocidas para aquellos con habilidades comunes en la técnica. Aquellos versados en la materia pueden determinar fácilmente la cantidad de un fármaco particular para incluir en los recubrimientos sobre las mallas de la invención.

[0097] Los ejemplos de fármacos adecuados para su uso con la presente invención incluyen anestésicos, antibióticos (antimicrobianos), agentes antiinflamatorios, agentes inhibidores de la fibrosis, agentes anticicatrizantes, inhibidores/antagonistas de los leucotrienos e inhibidores del crecimiento celular, así como combinaciones de los mismos. Tal como se usa en la presente, "fármacos" se usa para incluir todos los tipos de agentes terapéuticos, ya sean moléculas pequeñas o moléculas grandes tales como proteínas, y ácidos nucleicos. Los fármacos de la invención se pueden usar solos o en combinación.

[0098] En la presente invención se puede utilizar cualquier forma farmacéuticamente aceptable de los fármacos de la presente invención, por ejemplo, una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, incluyen sulfato, lactato, acetato, estearato, clorhidrato, tartrato, maleato, citrato y fosfato.

[0099] Ejemplos de antiinflamatorios no esteroideos incluyen naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, así como diclofenaco; celecoxib; sulindaco; diflunisal; piroxicam; indometacina; etodolaco; meloxicam; r-flurbiprofeno; mefenámico; nabumetona; tolmetina, y sales sódicas de cada uno de los anteriores; brometamina ketorolaco; trometamina brometamina ketorolaco; trisalicilato de magnesio y colina; rofecoxib; valdecoxib; lumiracoxib; etoricoxib; aspirina; ácido salicílico y su sal sódica; ésteres de salicilato de alfa, beta, gamma-tocoferoles y tocotrienoles (y todos sus isómeros D, f, y racémicos); y los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico, t-butílico de ácido acetilsalicílico.

[0100] Los ejemplos de anestésicos incluyen lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. Ejemplos adicionales de analgésicos, anestésicos y narcóticos incluyen acetaminofeno, clonidina, benzodiacepina, el antagonista benzodicepínico flumazenil, lidocaína, tramadol, carbamazepina, meperidina, zaleplón, maleato de trimipramina, buprenorfina, nalbufina, pentazocaína, fentanilo, propoxifeno, hidromorfona, metadona, morfina, levorfanol, e hidrocodona. Los anestésicos locales tienen propiedades antibacterianas débiles y pueden jugar un papel dual en la prevención del dolor agudo y la infección.

[0101] Los ejemplos de antimicrobianos incluyen triclosán, clorhexidina, rifampicina, minociclina (u otros derivados de la tetraciclina), vancomicina, daptomicina, gentamicina, y cefalosporinas. En realizaciones particulares, los recubrimientos contienen rifampicina y otro agente antimicrobiano, por ejemplo, un derivado de la tetraciclina. En otra realización preferida, los recubrimientos contienen una cefalosporina y otro agente antimicrobiano. Las combinaciones preferidas incluyen rifampicina y minociclina, rifampicina y gentamicina, y rifampicina y minociclina. Tal como se usan en la presente, los términos antibiótico y antibacteriano se pueden usar de manera intercambiable con el término antimicrobiano.

[0102] Otros antimicrobianos incluyen aztreonam; cefotetán y su sal disódica; loracarbef; cefoxitina y su sal sódica; cefazolina y su sal sódica; cefaclor; ceftibuteno y su sal sódica; ceftizoxima; sal sódica de ceftizoxima; cefoperazona y su sal sódica; cefuroxima y su sal sódica; cefuroxima axetilo; cefprozil; ceftazidima; cefotaxima y su sal sódica; cefadroxilo; ceftazidima y su sal sódica; cefalexina; nafato de cefamandol; cefepima y su sal clorhidrato, sulfato, y fosfato; cefdinir y su sal sódica; ceftriaxona y su sal sódica; cefixima y su sal sódica; cefpodoxima proxetilo; meropenem y su sal sódica; imipenem y su sal sódica; cilastatina y su sal sódica; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina y sus sales clorhidrato, sulfato, o fosfato, y formas etilsuccinato y estearato de las mismas; clindamicina; sal clorhidrato, sulfato, o fosfato de clindamicina; lincomicina y sal clorhidrato, sulfato, o fosfato de la misma; tobramicina y

su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; estreptomina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; vancomicina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; neomicina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; acetil sulfisoxazol; colistimetato y su sal sódica; quinupristina; dalfopristina; amoxicilina; ampicilina y su sal sódica; ácido clavulánico y su sal sódica o potásica; penicilina G; sal benzatínica o procaínica de penicilina G; sal sódica o potásica de penicilina G; carbenicilina y su sal disódica o indanil disódica; piperacilina y su sal sódica; ticarcilina y su sal disódica; sulbactam y su sal sódica; moxifloxacina; ciprofloxacina; ofloxacina; levofloxacina; norfloxacina; gatifloxacina; trovafloxacina mesilato; alatrofloxacina mesilato; trimetoprim; sulfametoxazol; demeclociclina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; doxiciclina y su sal clorhidrato, sulfato o fosfato; minociclina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; tetraciclina y su sal clorhidrato, sulfato o fosfato; oxitetraciclina y su sal clorhidrato, sulfato o fosfato; clortetraciclina y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; metronidazol; dapsona; atovacuna; rifabutina; linezolid; polimixina B y su sal clorhidrato, sulfato, o fosfato; sulfacetamida y su sal sódica; y claritromicina.

[0103] Los ejemplos de antifúngicos incluyen anfotericina B; pirimetamina; flucitosina; acetato de caspofungina; fluconazol; griseofulvina; terbinafina y su sal clorhidrato, sulfato o fosfato; ketoconazol, micronazol; clotrimazol; econazol; ciclopirox; naftifina; e itraconazol.

[0104] Otros fármacos que se pueden incorporar en los recubrimientos en las bolsas de malla de la invención incluyen keflex, aciclovir, cefradina, malfalén, procaína, efedrina, adriamicina, daunomicina, plumbagina, atropina, quinina, digoxina, quinidina, péptidos biológicamente activos, cefradina, cefalotina, cis-hidroxi-L-prolina, melfalán, penicilina V, aspirina, ácido nicotínico, ácido quenodesoxicólico, clorambucilo, paclitaxel, sirolimus, ciclosporinas, y 5-fluorouracilo.

[0105] Los ejemplos de compuesto antiinflamatorio incluyen acetato de anecortive; tetrahydrocortisol, 4,9(11)-pregnadien-17.alfa.,21-diol-3,20-diona y su sal -21-acetato; 11 -epicortisol; 17.alfa.-hidroxiprogesterona; tetrahydrocortisolona; cortisona; acetato de cortisona; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; fludrocortisona; acetato de fludrocortisona; fosfato de fludrocortisona; prednisona; prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; succinato sódico de metilprednisolona; triamcinolona; triamcinolona-16,21-diacetato; acetónido de triamcinolona y sus formas -21-acetato, -21-fosfato de disodio, y -21-hemisuccinato; benetonido de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; fluocinolona y acetato de fluocinolona; dexametasona y sus formas -21-acetato, -21-(3,3-dimetilbutirato), sal disódica de -21-fosfato, -21-dietilaminoacetato, -21-isonicotinato, -21-dipropionato, y -21-palmitato; betametasona y sus sales disódicas de -21-fosfato, -21-acetato, -21-adamantoato, -17-benzoato, -17,21-dipropionato, y -17-valerato; beclometasona; dipropionato de beclometasona; diflorasona; diacetato de diflorasona; furoato de mometasona; y acetazolamida.

[0106] Los ejemplos de inhibidores/antagonistas de los leucotrienos incluyen antagonistas de receptores de los leucotrienos, tales como acitazanolast, iralukast, montelukast, pranlukast, verlukast, zafirlukast, y zileuton.

[0107] Otro fármaco útil que se puede incorporar en los recubrimientos de la invención es el 2-mercaptoetano sulfonato sódico (Mesna). Se ha demostrado que Mesna disminuye la formación de miofibroblastos en estudios animales de contractura capsular con implantes mamarios [Ajmal et al. (2003) Plast. Reconstr. Surg. 112:1455-1461] y, por lo tanto, puede actuar como agente antifibrótico.

[0108] Aquellos con conocimientos habituales en la materia apreciarán que cualesquiera de los fármacos anteriores dados a conocer se pueden usar en combinación o mezclados con recubrimientos de la presente invención.

[0109] En algunas realizaciones, la presente invención comprende polietilenglicol, un polímero polifenólico, y rifampicina. En otras realizaciones, la presente invención comprende polietilenglicol, un polímero polifenólico y minociclina. Todavía en otras realizaciones, la presente invención comprende polietilenglicol, un polímero polifenólico, y rifampicina y minociclina.

[0110] En algunas realizaciones, al menos un fármaco está presente a entre un 20% y un 70% del peso combinado del polietilenglicol (o *pluronic* o compuesto similar), el polímero polifenólico, y el fármaco, por ejemplo, el 20% en peso, el 25% en peso, el 30% en peso, el 35% en peso, el 40% en peso, el 45% en peso, el 50% en peso, el 55% en peso, el 60% en peso, el 65% en peso o el 70% en peso.

[0111] En otras realizaciones, en las que por lo menos un fármaco está presente a entre el 20% y el 70% del peso combinado del polietilenglicol (o *pluronic* o compuesto similar), del polímero polifenólico y del fármaco, el polietilenglicol (o *pluronic* o compuesto similar) está presente a entre un 3% y un 16% del peso combinado del polietilenglicol, del polímero polifenólico, y del fármaco, por ejemplo, a un 3% en peso, un 4% en peso, un 5% en peso, un 6% en peso, un 7% en peso, un 8% en peso, un 9% en peso, un 10% en peso, un 11% en peso, un 12% en peso, un 13% en peso, un 14% en peso, un 15% en peso, un 16% en peso.

[0112] En realizaciones particulares de la invención, en donde por lo menos un fármaco está presente a entre un 20% y un 70% del peso combinado del polietilenglicol (o *pluronic* o compuesto similar), del polímero polifenólico y del fármaco, el polímero polifenólico está presente a entre un 20% y un 75% del peso combinado del polietilenglicol, del polímero

polifenólico y el fármaco, por ejemplo, a un 20% en peso, un 25% en peso, un 30% en peso, un 35% en peso, un 40% en peso, un 45% en peso, un 50% en peso, un 55% en peso, un 60% en peso, un 65% en peso, un 70% en peso o un 75% en peso.

5 Dispositivos médicos

[0113] Los recubrimientos de la presente invención se pueden usar para recubrir una variedad de diferentes tipos de dispositivos médicos que incluyen prótesis implantables usadas para reconstruir, reforzar, puentear, sustituir, reparar, sustentar, estabilizar, posicionar o fortalecer cualquier defecto de tejido blando.

[0114] Los dispositivos médicos adecuados son conocidos en la técnica y pueden incluir un dispositivo que presente cualquier forma, tamaño y función. Los dispositivos médicos adecuados se pueden construir a partir de cualquier material conocido en la técnica y adecuado para el uso final particular que se pretenda.

[0115] En algunas realizaciones, los dispositivos médicos comprenden un material seleccionado de entre un metal que incluye acero inoxidable y titanio. En otras realizaciones, el dispositivo médico comprende un material orgánico y/o un polímero natural o sintético, incluyendo polietileno, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos y celulosa. Por ejemplo, uno de los polímeros que se puede utilizar está disponible en MAST Biosurgery, y el cual resulta particularmente útil para aplicaciones de tejido duro (hueso) y de tejido blando, y el cual comprende Polilactida, que es un copolímero de 70:30 Poli(L-lactida-co-D,L-lactida). Hay disponibles otros polímeros biorreabsorbibles en Boehringer Ingelheim, y los mismos incluyen la familia Resomer® de copolímeros basados en polilactida. Todavía en otras realizaciones, el dispositivo médico está compuesto por un material de origen biológico, tal como materiales de origen porcino (por ejemplo, válvulas cardíacas porcinas). En otras realizaciones, los dispositivos médicos pueden comprender una Matriz de Tejido Regenerativo AlloDerm® o una Matriz de Tejido Reconstructivo Strattice™, estando ambas disponibles en LifeCell.

[0116] Las prótesis que comprenden el recubrimiento de la presente invención se pueden usar para reparar defectos de tejido blanco incluyendo hernias, tales como inguinales, femorales, umbilicales, abdominales, incisionales, intramusculares, diafragmáticas, abdominotorácicas y torácicas.

[0117] Las prótesis recubiertas también se pueden usar para refuerzo estructural de colgajos musculares, con el fin de proporcionar integridad vascular, para reparación/sustitución de ligamentos y para sustentación/posicionamiento/reposicionamiento de órganos, tal como se realiza con un cabestrillo para la vejiga, una elevación de pecho, o una bolsa/envoltura para órganos. Las prótesis se pueden usar en procedimientos de reconstrucción que impliquen tejido blando, tales como una sustentación/estabilización de injertos ortopédicos, como soportes para injertos quirúrgicos reparadores y como soportes para fracturas óseas. Las prótesis son, en general, mallas, membranas o parches, e incluyen mallas tejidas o no tejidas.

[0118] Adicionalmente, los recubrimientos de la presente invención se pueden usar para recubrir adyuvantes para cierre de heridas, tales como grapas, suturas, chinchetas, anillos y tornillos. Asimismo, los recubrimientos pueden proporcionar la función de barrera, preferentemente una barrera biodegradable temporal, que evita o mitiga el contacto o la adherencia entre un sustrato (por ejemplo, un dispositivo médico) y materiales o tejido circundante.

[0119] En algunas realizaciones, los recubrimientos de la presente invención tienen la capacidad de adaptarse a sustratos flexibles y/o deformables (por ejemplo, *stents* plegables, y sutura), preferentemente sin deteriorar el recubrimiento o alterar la liberación del fármaco opcional desde el recubrimiento. De manera similar, el recubrimiento puede actuar para rigidizar un dispositivo, incluyendo un sustrato deformable, dándole una forma predeterminada. Se cree que a medida que el recubrimiento se biodegrada, la rigidez impartida puede deteriorarse y el dispositivo puede adoptar una segunda forma o rigidez diferente.

[0120] Los recubrimientos de la presente invención también se pueden usar para recubrir mallas a las que se le da la forma de o forman bolsas, fundas y bolsillos para dispositivos médicos implantables. Dichos dispositivos médicos implantables incluyen dispositivos de gestión del ritmo cardíaco tales como un marcapasos, un desfibrilador, un generador de impulsos así como otros dispositivos implantables tales como sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, estimuladores de la médula espinal, implantes mamarios o cualquier otro dispositivo médico implantable. Por tanto, las fundas, bolsas y bolsillos pueden servir para afianzar dichos dispositivos en su posición, proporcionar alivio del dolor, inhibir la cicatrización o fibrosis, inhibir o prevenir el crecimiento o infección bacterianos (o, más particularmente, prevenir la colonización microbiana de un sustrato de bacterias), y administrar otros fármacos al sitio de implantación.

[0121] En algunas realizaciones, los dispositivos recubiertos se pueden usar para prevenir, tratar o mitigar la colonización bacteriana. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un agente antimicrobiano, de tal manera que el agente antimicrobiano se puede eluir a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende minociclina, rifampicina o una mezcla de minociclina y rifampicina. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano se eluye desde el recubrimiento a lo largo del tiempo. En otras realizaciones, el agente antimicrobiano se eluye durante un

periodo de por lo menos 24 horas. Todavía en otras realizaciones, la liberación acumulada de agente antimicrobiano es de por lo menos el 30% durante 24 horas. Todavía en realizaciones adicionales, la liberación acumulada de agente antimicrobiano es de por lo menos un 40% durante 24 horas. Todavía en otras realizaciones, la liberación acumulada de agente antimicrobiano es de por lo menos el 50% durante 25 horas. Todavía en realizaciones adicionales, al menos el 80% del agente antimicrobiano se libera después de 3 días.

[0122] Los recubrimientos de la presente invención también se pueden usar conjuntamente con cualesquiera dispositivos médicos implantables o insertables que respondan a una necesidad terapéutica temporal, o limitada de alguna manera en el tiempo, así como con aquellos con función permanente (tales como sustituciones articulares).

[0123] Otros ejemplos de dispositivos médicos sobre los cuales se pueden aplicar como recubrimiento las composiciones de recubrimiento descritas en la presente pueden incluir catéteres (por ejemplo, catéteres renales o vasculares, tales como catéteres balón), alambres guía, balones, filtros (por ejemplo, filtros de vena cava, *stents* (incluyendo *stents* vasculares coronarios), *stents* cerebrales, uretrales, ureterales, biliares, traqueales, gastrointestinales y esofágicos), *stents* recubiertos, espirales de relleno para aneurisma cerebral (incluyendo espirales desprendibles de Guglielmi y espirales metálicas), injertos vasculares, tapones miocárdicos (*myocardial plugs*), tapones femorales, parches, marcapasos y conductores de marcapasos, válvulas cardíacas, válvulas vasculares, dispositivos de biopsia, parches para la administración de agente terapéutico a piel intacta y piel rota (incluyendo heridas); andamiajes de ingeniería tisular para cartílago, hueso, piel y regeneración de otro tejido in vivo; suturas, anclajes de sutura, clips y anillos para anastomosis, grapas de tejido y clips de ligadura en sitios quirúrgicos; dispositivos de fijación ortopédica, tales como tornillos interferenciales en áreas del tobillo, la rodilla y la mano, chinchetas para la fijación de ligamentos y reparación meniscal, varillas y clavos para fijación de fracturas, tornillos y placas para reparación craneomaxilofacial; dispositivos dentales, tales como rellenos de cavidades tras una extracción dental y películas membranosas de regeneración tisular guiada tras una cirugía periodontal; y diversos sustratos recubiertos que se implantan o insertan en el cuerpo.

[0124] Todavía en otras realizaciones, los recubrimientos se pueden aplicar a los apósitos usados en terapia de presión negativa en heridas. Los apósitos usados en una terapia de este tipo incluyen espumas (espumas de celda abierta y cerrada), mallas, gasas u otros tejidos que tienen una superficie de contacto con las heridas texturizada o con hoyuelos. En algunas realizaciones, los apósitos adecuados incluyen apósitos Simplace V.A.C., apósitos Granufoam con Puente V.A.C., un Sistema de Apósito Abdominal V.A.C., y apósitos WhiteFoam V.A.C., disponibles en Kinetic Concepts, Inc. (San Antonio, TX). En otras realizaciones, los apósitos adecuados incluyen aquellos de Smith & Nephew y comercializados con los nombres comerciales Espuma RENASYS-F y Gasa RENASIS-G (St. Petersburg, FL). Todavía en otras realizaciones, los apósitos adecuados incluyen aquellos disponibles en Prospea (Forth Worth, TX).

[0125] El recubrimiento se puede aplicar en cualquier superficie del apósito de la terapia de presión negativa en heridas. En algunas realizaciones, el recubrimiento cubre al menos parcialmente la superficie del apósito que está en contacto con la herida, incisión, etcétera, de sujeto. En algunas realizaciones, el recubrimiento aplicado al apósito de la terapia de presión negativa en heridas incluye por lo menos un fármaco. En otras realizaciones, el recubrimiento aplicado al apósito de la terapia de presión negativa en heridas incluye por lo menos un compuesto antimicrobiano. Todavía en otras realizaciones, el recubrimiento aplicado al apósito de la terapia de presión negativa en heridas incluye rifampicina y minociclina. Se cree que el fármaco incluido en cualquier recubrimiento aplicado a un apósito se puede eluir durante un periodo de tiempo predeterminado, de tal manera que a la herida o incisión del sujeto se administran cantidades eficaces del fármaco. Se cree además que la inclusión de un compuesto antimicrobiano en el recubrimiento del apósito podría prevenir, tratar o mitigar cualesquiera infecciones presentes en la herida o incisión.

[0126] En otras realizaciones, las composiciones de recubrimiento de la presente invención se pueden usar como parte de un método para implantar un dispositivo médico con vistas a la administración local de fármacos, tales como factores de crecimiento nervioso con el fin de estimular la regeneración nerviosa o agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer. Todavía en otra realización de la invención, se pueden usar tapones lagrimales recubiertos para administración ocular.

[0127] En otras realizaciones, las composiciones de recubrimiento de la presente invención se pueden usar como parte de un método para implantar una malla quirúrgica con el fin de reconstruir, reforzar, puentear, sustituir, reparar, sustentar, estabilizar, posicionar o fortalecer cualquier defecto de tejido blando, incluyendo una hernia.

[0128] Todavía en otras realizaciones, las composiciones de recubrimiento de la presente invención se pueden usar como parte de un método para implantar un conjunto de dispositivo médico, tal como un CRM en una funda o bolsa, un neuroestimulador en una bolsa o funda, o un implante mamario en una bolsa o funda.

Aplicación

[0129] Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar a la superficie (interior o exterior) de un dispositivo médico mediante cualquier técnica adecuada conocida en el sector. En una realización particular de la

invención, la composición de recubrimiento se pulveriza sobre la superficie del dispositivo. Todavía en otra realización de la invención, el dispositivo se sumerge en la composición de recubrimiento.

[0130] En una cierta realización de la invención, el recubrimiento se cura después de su aplicación mediante cualquier técnica adecuada conocida en el sector, incluyendo exposición a radiación ultravioleta, haces de electrones, haces de microondas o calor. En una realización particular de la invención, el recubrimiento polimérico se cura entre 40° y 70° C al vacío.

[0131] En otra realización de la invención, el recubrimiento se moldea obteniendo una lámina, a continuación esta lámina se coloca sobre el dispositivo, y el recubrimiento se adhiere al dispositivo mediante curado. En una realización particular de la invención, este curado puede tener lugar a entre 40 y 70° C al vacío.

[0132] En una realización adicional de la invención, el recubrimiento se moldea obteniendo un tubo, a continuación el dispositivo se coloca en el tubo, y el recubrimiento se adhiere al dispositivo por curado. En una cierta realización de la invención, este curado puede tener lugar a entre 40° y 70° C al vacío.

[0133] Este planteamiento de, en primer lugar, fabricar películas que comprenden las composiciones de la presente invención, a continuación aplicar dichas películas a un dispositivo o sustrato, puede resultar ventajoso al simplificar el control de calidad (por ejemplo, permitiendo la fabricación de un único lote de película que se puede cualificar mediante un único test de control de calidad, mientras que el recubrimiento directo de varias partidas de dispositivos puede requerir múltiples tests de control de calidad), o permitiendo que el recubrimiento se monte en el dispositivo de manera personalizada durante un procedimiento médico. El grado de pegajosidad del recubrimiento también se puede ajustar modificando el tipo de polímero PEG usado en la composición. Por ejemplo, con el uso de PEG se proporcionan recubrimientos más pegajosos, mientras que, con la utilización de copolímeros de óxido de polietileno/óxido de polipropileno, tales como polímeros PLURONIC, se pueden obtener niveles reducidos de pegajosidad. Los recubrimientos menos pegajosos pueden resultar útiles en situaciones en las que pueda surgir la necesidad de retirar el recubrimiento. En una realización particular de la invención, en la que el recubrimiento comprende PLURONIC, un recubrimiento aplicado se puede retirar y/o sustituir.

[0134] Todavía en otra realización de la invención, un clavo ortopédico se puede recubrir con el recubrimiento de la presente invención y a continuación se puede cortar al tamaño adecuado para su inserción.

[0135] En algunas realizaciones, el dispositivo médico se cubre, al menos parcialmente, con los recubrimientos de la presente invención. En otras realizaciones, al menos el 25% de la superficie del dispositivo médico se cubre con los recubrimientos de la presente invención. Todavía en otras realizaciones, al menos el 30% de la superficie del dispositivo médico se cubre con los recubrimientos de la presente invención. Todavía en realizaciones adicionales, al menos el 40% de la superficie del dispositivo médico se cubre con los recubrimientos de la presente invención.

Aplicaciones médicas

[0136] Tal como se ha descrito anteriormente, las infecciones tras una artroplastia articular total representan una complicación clínicamente devastadora. Estas infecciones son extremadamente difíciles de tratar debido a que los materiales implantados proporcionan superficies a vasculares a las cuales se adhieren bacterias, y forman biopelículas, las cuales bloquean la penetración de células inmunes y antibióticos. Un dispositivo médico recubierto con un recubrimiento impregnado con antibiótico, que contenga minociclina y rifampicina, reduce eficazmente la infección, hace que disminuya la inflamación y evita la formación de biopelículas en implantes.

[0137] Los recubrimientos de la presente invención, de polímero derivado de tirosina, biorreabsorbibles e impregnados con antibiótico, tales como P22-27.5 mezclado con PEG400, que eluyen lentamente minociclina y rifampicina, son clínicamente eficaces en la reducción de la carga bacteriana, en la prevención de la infección, en la disminución de la infiltración de neutrófilos/la inflamación y en la prevención de la formación de biopelículas en los implantes.

[0138] Un estudio previo en un modelo de osteomielitis por *S. aureus* con tornillo intramedular en conejos, reveló que la minociclina y la rifampicina pulverizadas sobre el implante sin ningún polímero de elución eran solo parcialmente eficaces en la prevención de la colonización del implante y la infección del hueso. El recubrimiento polimérico de la presente invención es más eficaz en la prevención de la infección bacteriana, y, por lo tanto, en las subsiguientes complicaciones, que los métodos usados previamente los cuales no prevén una liberación extendida, continua, de fármacos después de la implantación. Estos resultados sugieren que este recubrimiento se puede usar para prevenir infecciones asociadas al uso de implantes ortopédicos.

Ejemplos

[0139] Los recubrimientos se describen sobre la base del contenido polimérico del recubrimiento. Por ejemplo, un recubrimiento en el que el 90% del contenido polimérico es P(22-27.5) y el 10% es PEG-1000 se describiría como "P(22-27.5):10% PEG-1000".

I. Recubrimiento

A. Preparación de solución de recubrimiento sin fármaco

[0140] P22-27.5(0,85 g) y PEG 1000(0,15 g) se pesaron en un vial ámbar limpio de 20 mL. Se adicionaron 3,5 mL de diclorometano y 1,5 mL de metanol, y a continuación la mezcla se agitó para disolver los componentes usando un agitador vórtex. La mezcla se filtró y la solución se transfirió a un vial de centelleo limpio de 7 mL usando una jeringa de polipropileno provista de un filtro de jeringa de 1 micra. El vial se tapó y se dejó reposar por lo menos 5 minutos antes de hacer uso del mismo.

B. Preparación de solución de recubrimiento con fármaco

[0141] P22-27.5(0,85 g), PEG-1000 (0,15 g), Rifampicina (0,40 g) y Minociclina HCL (0,4 g) se pesaron en un vial ámbar limpio de 20 mL. Se adicionaron 3,5 mL de diclorometano y 1,5 mL de metanol, y, a continuación, la mezcla se agitó para disolver los componentes usando un agitador vórtex. Cuando la solución se aclaró, la misma se filtró en un vial de centelleo limpio de 7 mL usando una jeringa de polipropileno provista de un filtro de jeringa de 1 micra. El vial se tapó y se dejó reposar durante por lo menos 5 minutos antes de usarlo.

C. Procedimiento de inmersión para un clavo de 1 pulgada

[0142] Una porción mínima (2 mm) del clavo se insertó en una punta de pipeta de 200 µL. El lado expuesto del clavo se sumergió manualmente en la solución preparada (al menos 3/4 de la superficie del clavo debería quedar cubierta por la solución). El clavo se sacó lentamente de la solución y se dejó en la punta de pipeta hasta que se secó. El clavo se extrajo cuidadosamente de la punta de pipeta, se le dio la vuelta, y el lado recubierto se insertó en la punta de pipeta. La porción sin recubrimiento del clavo se introdujo nuevamente en la solución preparada. El clavo se sacó lentamente y se dejó en la punta de pipeta de 200 µL hasta que quedó seco. Si fuera necesario adicionar más recubrimiento en el extremo cortado del clavo, el procedimiento se repetiría. Los clavos se secaron al vacío hasta que se obtuvieron niveles de disolvente aceptables. Los clavos se almacenaron en recipientes sellado herméticamente a ~15 C.

D. Procedimiento de inmersión automatizado

[0143] Una porción mínima (2 mm) del clavo se insertó en una punta de pipeta de 200 µL tal como se ha descrito anteriormente. La pipeta se enroscó en un vástago de aluminio realizado para la máquina de recubrimiento *diptech*. El vástago se insertó en la plataforma de la máquina de recubrimiento *diptech*. La máquina se puso en marcha y se dio inicio a una inmersión cíclica del clavo en la solución preparada.

E. Procedimiento de pulverización:

[0144] P22-27.5 (1,48 g), Rifampicina (0,26 g) y Minociclina (0,26 g) se pesaron en un frasco ámbar de 250 mL. Se adicionaron 180 mL de diclorometano y 20 mL de metanol, y a continuación, los mismos se disolvieron usando un agitador magnético. 50 mL de solución se extrajeron hacia una jeringa hermética que estaba conectada a un pulverizador Sonotek. La jeringa se colocó en una bomba de jeringa que tenía una velocidad de empuje designada. A continuación, el clavo se insertó en la punta de pipeta de 200 µL tal como se ha descrito anteriormente, y la pipeta se fijó a un agitador mecánico. Cuando el agitador comenzó a girar, el pulverizador y la bomba de jeringa se pusieron en marcha para recubrir el clavo.

F. Recubrimiento de polietileno por moldeo y curado a 70° C

[0145] P22-27.5 (0,85 g) y PEG 1000 (0,15 g) se pesaron en un vial ámbar limpio de 20 mL. Se adicionaron 9 mL de diclorometano y 1 mL de metanol, y los mismos se agitaron para su disolución usando un agitador vórtex. La solución se vertió sobre una lámina nivelada de vidrio recubierto con TEFLÓN. La película húmeda se cubrió y se dejó secar en condiciones ambientales. Después de que la película quedase seca, la misma se transfirió sobre la lámina de polietileno que debe recubrirse. La película se curó a 70° C al vacío hasta que se obtuvo el nivel requerido de disolvente residual.

[0146] Podrían usarse métodos similares para formular recubrimientos que comprendan diversas cantidades y tipos de polímeros polifenólicos, PEGs y fármacos. El curado es también posible a otras temperaturas, incluyendo aproximadamente 40°C.

G. Recubrimiento de clavos ortopédicos

[0147] Clavos ortopédicos de acero inoxidable se recubrieron según se ha descrito anteriormente con P(22-27,5), P(22-27,5) y 10% de PEG-1000 en peso, o P(22-27,5) y 10% de Pluronic L44 en peso. La Figura 1 muestra un clavo sin recubrimiento y los tres clavos recubiertos.

II. Propiedades

A. Esterilización

[0148] Dispositivos médicos recubiertos con P (22-27,5), 10% de PEG-1000 en peso, o mezcla de P (22-27,5) : 10% Pluronic L44 se esterilizaron con irradiación gamma. La Figura 2 muestra que la esterilización tuvo un efecto mínimo sobre el recubrimiento según se midió por el peso molecular y el contenido del fármaco.

B. Liberación de minociclina y rifampicina desde clavos recubiertos

[0149] Se prepararon, tal como se ha descrito anteriormente, clavos ortopédicos recubiertos con P (22-27,5), P (22-27,5):10% PEG-1000 en peso, o P (22-27,5):10% Pluronic L44 en combinación con minociclina o rifampicina. Los clavos se colocaron en PBS a 37° C, y se extrajo periódicamente una muestra con vistas a la determinación del contenido de minociclina o rifampicina por HPLC. La Figura 3 muestra la liberación acumulada de minociclina o rifampicina a la PBS desde los clavos recubiertos en función del tiempo. La Figura 4 muestra la cantidad de antibiótico liberado en cada instante de tiempo.

C. Estudios de la zona de inhibición

[0150] Se determinó la ZOI para mallas recubiertas con antibiótico de acuerdo con el método de Kirby-Bauer. Se inocularon *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus* en Caldo Tripticasa Soja (TSB) desde un cultivo madre y los mismos se incubaron a 37° C hasta que la turbidez llegó a un patrón McFarland n.º 0,5 (1 a 2 horas). Se prepararon placas estriando las bacterias sobre un agar Mueller-Hinton II (MHA) tres veces, pasando un hisopo sobre la placa cada vez de izquierda a derecha para cubrir la placa completa y girando la placa entre las pasadas del hisopo para cambiar la dirección de las estrías.

[0151] Una pieza precortada (1-2 cm²) de malla recubierta por pulverización se presionó firmemente en el centro de placas de agar Mueller-Hinton II precalentadas, y la misma se incubó a 37°C. Cada 24 h se transfirieron trozos de ella a placas de agar Mueller-Hinton II precalentadas, frescas, usando pinzas estériles. Se midió cada 24 h la distancia de la muestra al borde exterior de la zona de inhibición, y se informa de ella en la fila inferior de la Tabla 2 y 3 para cada muestra. La fila superior para cada muestra representa la diferencia entre el diámetro de la ZOI y la diagonal de la malla. La Tabla 2 muestra los resultados de la ZOI para mallas colocadas sobre céspedes de *S. epidermidis*, y la Tabla 3 muestra los resultados de la ZOI para mallas colocadas sobre céspedes de *S. aureus*. Adicionalmente, se extrajeron tres trozos cada 24 h para un análisis de la minociclina y la rifampicina residuales.

[0152] La Figura 5 muestra la ZOI total en *S. aureus* para mallas recubiertas con P (22-27,5), P(22-27,5) :10% PEG-1000 en peso, o P(22-27,5): 10% Pluronic L44 en combinación con minociclina o rifampicina.

D. P (Succinato de DTE) con porcentajes variables de carboxilato libre

[0153] Dispositivos de titanio, acero inoxidable, polietileno de peso molecular ultra-alto y polietileno de peso molecular muy alto se recubrieron con P-22 (p(succinato de DTE)), P22-10 (p (DTE co 10% succinato de DT)), o P22-15 (p (DTE co 10% succinato de DT)) mezclado con 10% de PEG-400, PEG-400-ácido, PEG-1000, PEG-3350 y Pluronic L44 según se ha descrito anteriormente.

[0154] La Figura 6 muestra la "pegajosidad" del sustrato recubierto en comparación con Teflón. De acuerdo con los datos, se produce un aumento de por lo menos 6 veces, en la pegajosidad, para sustratos metálicos, y un aumento de 4 veces para sustratos de polietileno.

E. P(adipato de DTH)

[0155] Dispositivos de titanio, acero inoxidable, polietileno de peso molecular ultra-alto y polietileno de peso molecular muy alto se recubrieron con P64 (p(adipato de DTH)) o P (hexil adipato de DT)) mezclado con 10% de PEG-400, PEG-ácido, PEG-1000 o PEG 3350 según se ha descrito anteriormente.

[0156] La Figura 7a muestra la "pegajosidad" del sustrato recubierto en comparación con Teflón. De acuerdo con los datos, se produce un aumento de 3-6 veces en la pegajosidad para sustratos metálicos y un aumento de 3 a 4 veces para sustratos de polietileno.

F. P (dodecil dodecanoato de DT)

[0157] Dispositivos de titanio, acero inoxidable, polietileno de peso molecular ultra-alto y polietileno de peso molecular muy alto se recubrieron con P1012 (p(DTD DD) ó p(dodecil dodecanoato de DT)) mezclado con un 10% de PEG-400, PEG-ácido, PEG-1000 ó PEG 3350 según se ha descrito anteriormente.

[0158] La Figura 7b muestra la “pegajosidad” del sustrato recubierto en comparación con Teflón. De acuerdo con los datos, se produce un aumento de 5 veces en la pegajosidad para sustratos metálicos y un aumento de 2 a 4 veces para sustratos de polietileno. Esto muestra que incluso un polímero con una energía superficial menor, tal como p1012, presenta un aumento de la pegajosidad incluso sobre una superficie de baja energía tal como los polietilenos.

G. Recubrimientos de P (glutarato de DTPP), P(MeDHB-15 glutarato de DHB), y P(TE-DG-TE-glutarato)

[0159] Dispositivos de titanio, acero inoxidable, polietileno de peso molecular ultra-alto y polietileno de peso molecular muy alto se recubrieron con p(glutarato de DTPP), p(MeDHB-15 glutarato de DHB) o p(TE-DG-TE-glutarato) mezclado con un 10% de PEG-400, PEG-ácido, PEG-1000 ó PEG-3350 según se ha descrito anteriormente.

[0160] La Figura 8 muestra la “pegajosidad” del sustrato recubierto en comparación con Teflón. De acuerdo con los datos, se produce un aumento de 5 a 7 veces en la pegajosidad para sustratos metálicos y un aumento de 3 a 4 veces para sustratos de polietileno.

III. Implantación de un clavo ortopédico recubierto**Cepa bioluminiscente de S. aureus**

[0161] En todos los experimentos se usó la cepa SH1000 de S. aureus bioluminiscente, ALC 2906, que contenía el plásmido lanzadera pSK236 con el promotor de proteína de unión a penicilina 2 (pbp2) fusionado con el casete reportero luxABCDE de Photorhabdus luminescens. Esta cepa de S. aureus emitía de manera natural señales bioluminiscentes de bacterias activamente metabolizantes, vivas, en todas las fases del ciclo de vida del S. aureus.

Preparación de S. aureus para su inoculación en el espacio articular

[0162] La cepa bioluminiscente de S. aureus ALC2960 tiene un marcador de selección para resistencia a cloranfenicol, y todos los cultivos se complementaron con cloranfenicol (10 sg/ml; Sigma-Aldrich). Se estrió S. aureus sobre placas de agar con soja triptica (caldo de soja triptico [TSB] + 1,5% de bacto agar [BD Biosciences]) y el mismo se dejó crecer a 37°C durante la noche. Colonias individuales de S. aureus se cultivaron en TSB y se dejaron crecer durante la noche a 37°C en un incubador agitador (240 rpm) (MaxQ 4450; Thermo). Después de un subcultivo de 2 h de una dilución 1150 del cultivo durante la noche se obtuvieron bacterias en fase logarítmica central. Se peletizaron células bacterianas, las mismas se resuspendieron y se lavaron por 3x en PBS. Se estimaron las concentraciones bacterianas midiendo la absorción a 600 nm (A600; Biomate 3 [Thermo]). Después del cultivo de placas durante la noche se verificaron las unidades formadoras de colonias (CPUs).

Ratones

[0163] Se usaron ratones tipo salvaje C57BL/6 macho de 12 semanas de edad (Jackson Laboratories). En algunos experimentos, se usaron ratones LysEGFP machos de 12 semanas de edad, una línea de ratones modificada por ingeniería genética con un origen C57BL/6 que poseían células mieloides verdes fluorescentes (mayormente neutrófilos) como consecuencia de un “knockin” de proteína verde fluorescente mejorada (EGFP) en el gen M de la lisozima.

Procedimientos quirúrgicos con ratones

[0164] Se anestesiaron ratones por medio de inhalación de isoflurano (2%). El procedimiento quirúrgico se modificó con respecto a trabajos previos. Se realizó una incisión en la piel sobre la rodilla derecha (Figura 9A). Se accedió al fémur derecho distal a través de una artrotomía parapatelar medial con desplazamiento lateral del complejo cuádriceps-patelar (Figura 9B). Después de localizar la escotadura intercondílea del fémur (Figura 9B), el canal intramedular femoral se escarió manualmente con una aguja de calibre 25 (Figura 9C). Un alambre de Kirschner (K) de acero inoxidable y calidad ortopédica (diámetro 0,6 mm) (Synthes) se colocó quirúrgicamente de una manera retrógrada y se cortó, sobresaliendo 1 mm hacia el espacio articular (Figura 9D). Un inóculo de S. aureus en 2 µl de solución salina normal se pipeteó hacia el espacio articular que contenía el extremo cortado del implante (Figura 9E). El complejo cuádriceps-patelar se redujo a la línea media (Figura 9F) y el sitio quirúrgico se cerró con suturas Dexon 5-0 (Figura 9G). Una radiografía representativa muestra claramente la posición del implante con una buena fijación intramedular del vástago y prominencia de la superficie cortada en la articulación (Figura 9H). Se administró buprenorfina (0,1 mg/kg) subcutáneamente cada 12 horas, como analgésico, mientras duró el experimento.

Cuantificación de *S. aureus* in vivo (formación de imágenes por bioluminiscencia in vivo y unidades formadoras de colonias [CFUs])

5 [0165] Se anestesiaron ratones por medio de inhalación de isoflurano (2%) y se llevó a cabo una formación de imágenes por bioluminiscencia in vivo usando el sistema de formación de imágenes in vivo Xenogen (Xenogen IVIS®; Caliper Life Sciences). Los datos se presentan en una escala de color superpuesta sobre una fotografía, en escala de grises, de ratones, y los mismos se cuantifican como flujo máximo (fotones por segundo (s) por centímetro por estereorradián (sr) [p/s/cm /sr]) dentro de una región circular de interés (1×10^3 píxeles) usando el software Living Image® (Xenogen). Para confirmar que las señales de bioluminiscencia se correspondían con la carga bacteriana in vivo, se cuantificaron las bacterias adheribles a los implantes desprendiendo las bacterias del implante por sonicación en 1 ml de Tween-80 al 0,3% en TSB durante 10 minutos, seguido por una agitación vorticial durante 5 minutos según se ha descrito previamente. Además, se confirmaron bacterias en el tejido articular mediante la homogeneización de tejido óseo y articular (homogeneizador de la Serie Pro200®; Pro Scientific). Se determinó el número de CFUs bacterianas que eran adheribles al implante y en el tejido articular mediante el recuento de CFUs después de un cultivo de placas durante la noche, y el mismo se expresó como CPUs total recolectadas del implante y del tejido articular.

Cuantificación del reclutamiento de neutrófilos en la articulación infectada postoperación (formación de imágenes por fluorescencia in vivo)

20 [0166] Para obtener una medición de la infiltración de neutrófilos, se usaron ratones LysEGFP. Después de una obtención de imágenes por bioluminiscencia in vivo, se llevó a cabo una formación de imágenes por fluorescencia in vivo usando el Xenogen IVIS® (Caliper Life Sciences). Se visualizaron neutrófilos que expresaban la EGFP dentro del sitio postoperatorio, usando el filtro de GFP para la excitación (445-490 nm) y la emisión (515-575 nm) con un tiempo de exposición de 0,5 segundos. Los datos se presentan en una escala de color superpuesta sobre una fotografía en escala de grises de ratones, y se cuantificaron como flujo total (fotones/s) dentro de una región circular de interés (1×10^3 píxeles) usando el software Living Image® (Xenogen).

Análisis histológico

30 [0167] Se eutanasiaron ratones por inhalación de dióxido de carbono, y muestras articulares se fijaron en formalina (10%) durante la noche. Se descalcificaron muestras mediante incubación en una solución Decalcifier II® (Surgipath) durante 6 h, y se procesaron muestras y las mismas se embebieron en parafina. Se cortaron secciones sagitales de un grosor de 4 μ m, y, a continuación, las mismas se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y tinción de Gram.

Microscopía electrónica de barrido de presión variable

40 [0168] Se usó un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo con presión variable (FE-SEM Zeiss Supra VP40) para obtener una imagen digital del extremo cortado de los implantes. Para posicionar los clavos en un tocón de grafito se usó pegamento de grafito conductor. La presión en la cámara de microscopio se mantuvo a 25 Pa, lo cual permitió el examen de la superficie del implante sin la necesidad de recubrimiento por bombardeo. Para revelar las características topográficas de las superficies se usaron detectores secundarios y en la lente. El examen del implante se produjo a intervalos regulares inclinando el clavo entre -4 y 10 grados y girándolo cada 30 grados durante un total de 360 grados.

Recubrimiento de implantes metálicos con un polímero biorreabsorbible impregnado con antibiótico

50 [0169] Se usó un polímero biorreabsorbible impregnado con rifampicina y minociclina. Para recubrir los implantes de alambre de Kirschner de acero inoxidable con este polímero impregnado con antibiótico, los alambres de Kirschner se sumergieron a mano en una mezcla de poliésteramida derivada de tirosina, biorreabsorbible (P22-27.5), PEG400, rifampicina y minociclina y cloruro de metileno según se describe en el Ejemplo I. El recubrimiento de vehículo consistió en poliésteramida derivada de tirosina, biorreabsorbible, PEG400 y cloruro de metileno solamente (ningún antibiótico). Los clavos recubiertos se secaron con calor durante al menos 12 h hasta que el disolvente residual fue inferior a 600 ppm, se almacenaron a $\sim 15^\circ\text{C}$ y se esterilizaron por irradiación gamma. Se generaron tres formulaciones diferentes (Recubrimientos A, B y C) con las siguientes concentraciones de antibiótico aproximadas: Recubrimiento A: 32,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de rifampicina y 36,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de minociclina; Recubrimiento B: 46,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de rifampicina y 47,7 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de minociclina; y Recubrimiento C: 97,4 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de rifampicina y 104,2 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ de minociclina. Los recubrimientos se sumergieron repetidamente hasta que el grosor del recubrimiento A y de recubrimiento B fue de -40-45 μm mientras que el Recubrimiento C fue de -80-90 μm . De este modo, los Recubrimientos A y B producirían una elución a la misma velocidad mientras que el Recubrimiento C produciría una elución más lenta puesto que tenía el doble de grosor de recubrimiento.

Análisis estadístico

[0170] Los datos se compararon usando una prueba t de Student (bilateral). Todos los datos se expresan como la media $\pm$ error típico de la media (sem) cuando así se indique. Los valores de $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,001$ se consideraron estadísticamente significativos.

Formación de imágenes por bioluminiscencia in vivo para medir la carga bacteriana en tiempo real

[0171] Para modelar una infección postartroplastia, un alambre de Kirschner de calidad ortopédica (Synthes, Inc., West Chester, PA) se colocó quirúrgicamente en el fémur con el extremo cortado sobresaliendo hacia la articulación de la rodilla, y se pipeteó un inóculo de *S. aureus* en el espacio articular antes del cierre (Figura 9). Para medir la carga bacteriana en las articulaciones infectadas postoperación en tiempo real, se usó una cepa de *S. aureus* bioluminiscente (SH1000) que emite de manera natural luces desde bacterias productoras de ATP, vivas, en todas las fases del ciclo vital del *S. aureus*. Posteriormente, se midió la carga bacteriana en los días postoperación 0, 1, 3, 5, 7 y 10 en ratones anestesiados, en tiempo real, usando el sistema de formación de imágenes in vivo Xenogen (Xenogen IVIS®; Caliper Life Sciences).

[0172] Para determinar el inóculo bacteriano óptimo con el fin de producir una infección crónica del implante ratones C57BL/6 se inocularon con concentraciones logarítmicas crecientes de *S. aureus* (5×10^2 , 5×10^3 y 5×10^4 CFUs/2 μ l). Durante los primeros 5 días tras la inoculación, los ratones que recibieron 5×10^3 ó 5×10^4 CFUs presentaban señales de bioluminiscencia de 20 a 50 veces mayores que los ratones no infectados (Figura 10A, B). Clínicamente, ambos grupos mencionados de ratones desarrollaron una inflamación notable según se caracterizó por un aumento de la hinchazón y una reducción de la movilidad de la pata afectada, y se eutanasiaron en el día postoperación 5. Así, inóculos de 5×10^3 ó 5×10^4 CFUs de *S. aureus* indujeron señales bioluminiscentes notablemente elevadas y produjeron signos clínicos de infección que eran congruentes con una infección purulenta aguda de la articulación. Por contraposición, los ratones que recibieron un inóculo de 5×10^2 CFUs desarrollaron en la pata afectada signos de infección que eran solo mínimamente diferentes con respecto a los ratones no infectados. Estos ratones presentaban señales bioluminiscentes de hasta entre 6 y 8 veces mayores que los niveles de fondo de ratones de control no infectados en todos los días postoperación hasta el día 10 (Figura 10A, B). Los hallazgos clínicos de intensidad moderada combinados con el bajo nivel de bioluminiscencia bacteriana nos permitieron seguir la infección en los ratones que recibieron el inóculo de 5×10^2 CFUs durante por lo menos 10 días, que recordó más estrechamente a una infección crónica y persistente. De este modo, en la totalidad de los experimentos posteriores se usó el inóculo de 5×10^2 CFUs.

[00173] Para confirmar que las señales de bioluminiscencia in vivo representaban de manera precisa la carga bacteriana in vivo, se llevaron a cabo recuentos bacterianos tradicionales el día postoperación 5, de bacterias adheribles al implante y presentes en el tejido articular (Figura 10C). Los ratones a los que se les inocularon 5×10^4 , 5×10^3 y 5×10^5 CFUs presentaban una carga bacteriana total ex vivo de $8,3 \times 10^5$, 1×10^5 y $2,4 \times 10^4$ CFUs, respectivamente (Figura 10C). Adicionalmente, las señales bioluminiscentes in vivo estaban en correlación con las CFUs bacterianas ex vivo correspondientes (coeficiente de determinación de la correlación: R^2 0,9873; Figura 10D), lo cual sugiere que las señales bioluminiscentes in vivo al menos hasta el día 5 proporcionaban una aproximación de la carga bacteriana real in vivo. No obstante, puesto que la cepa bacteriana usada tenía los genes lux en un plásmido que se mantiene in vitro bajo selección de cloranfenicol, probablemente el plásmido se pierde durante la infección in vivo a lo largo del tiempo. En cultivo en caldo sin selección, el plásmido era estable durante los 3 primeros días in vitro con más del 97% de bacterias conteniendo todavía el plásmido mientras que solamente el 53%, el 38% y el 21% de las bacterias todavía contenían el plásmido los días 5, 7 y 10, respectivamente (datos no mostrados). De este modo, aunque las señales bioluminiscentes obtenidas con esta cepa proporcionan una aproximación de la carga bacteriana in vivo, se trata, probablemente, de una infravaloración de la carga bacteriana real, especialmente en instantes de tiempo posteriores.

Formación de imágenes por fluorescencia in vivo para medir la infiltración de neutrófilos en tiempo real

[0174] Se midió el grado de inflamación en las articulaciones de la rodilla postoperación cuantificando la infiltración de neutrófilos, un correlato clave para la inflamación y la infección. Esto se logró usando formación de imágenes por fluorescencia in vivo, de ratones LysEGFP, una cepa de ratones modificada por ingeniería genética que posee neutrófilos verdes fluorescentes. La cepa de *S. aureus* bioluminiscente que infectó las articulaciones de rodilla de los ratones LysEGFP permitió una medición simultánea tanto de la carga bacteriana como de la infiltración de neutrófilos en los días postoperación 0, 1, 3, 5, 7 y 10 (Figura 11). De manera similar a los ratones C57BL/6 en la Figura 2, ratones LysEGFP infectados por *S. aureus* (5×10^2 CFUs) desarrollaron señales de bioluminiscencia que eran de hasta 8 veces superiores a los niveles de fondo de ratones de control no infectados hasta el día 10 (Figura 11A). Además, los ratones LysEGFP infectados con *S. aureus* presentaban señales fluorescentes de neutrófilos con EGFP entre un 20 y un 40% mayores que los ratones de control no infectados en todos los días postoperación del 1 a 10 (Figura 11B). Este grado de reclutamiento de neutrófilos confirma nuestras observaciones clínicas de que el inóculo de 5×10^2 CFUs produjo una respuesta inflamatoria leve, lo cual sugiere que la fluorescencia de neutrófilos con EGFP proporciona una medición cuantificable de la información clínica observada en nuestro modelo.

Análisis histológico de articulaciones de rodilla postoperación

[0175] Para determinar la localización del infiltrado inflamatorio y el inóculo bacteriano dentro de las articulaciones infectadas postoperación, se extrajeron secciones histológicas de ratones inoculados con *S. aureus* (5×10^2 CFUs) y de control no infectados el día postoperación 1 (Figura 12). Los ratones inoculados con *S. aureus* presentaban un aumento de neutrófilos en el tejido articular según se observa en las secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Adicionalmente, se pudieron detectar fácilmente bacterias gram-positivas (tinción de azul) en áreas de células inflamatorias. Por contraposición, los ratones de control no infectados que solamente tenían el implante quirúrgico aplicado presentaban una infiltración de neutrófilos mínima y no se detectaron bacterias mediante la tinción de Gram. estos hallazgos histológicos corroboran nuestros datos de formación de imágenes por fluorescencia y bioluminiscencia in vivo demostrando que el inóculo de 5×10^2 CFUs de *S. aureus* indujo una infiltración de neutrófilos y una proliferación bacteriana en el tejido articular en el área del implante.

Detección de formación de biopelículas en los implantes metálicos

[0176] Para evaluar si se produjo formación de biopelículas en los implantes en nuestro modelo de ratones, se recolectaron implantes de ratones eutanasiados en los días postoperación 7 y 14 (Figura 13). Para evaluar la formación de biopelículas, hicimos uso de la microscopía electrónica de barrido de presión variable (VP-SEM), que permite una visualización de muestras biológicas en su estado natural, ya que no hay necesidad de recubrirlas con una película conductora la cual es necesaria para la SEM tradicional. De este modo, la VP-SEM permitió la visualización de biopelículas en los implantes sin artefactos típicos (deshidratación, desplome, distorsión, contracción, condensación y agregación) asociados a las SEMs convencionales que requieren fijación y recubrimiento por bombardeo. Los ratones a los que se les inoculó *S. aureus* presentaban una formación notoria de biopelículas en el extremo cortado de los implantes recolectados los días postoperación 7 y 14. Por contraposición, los ratones no infectados, que no tenían ninguna inoculación bacteriana en el momento de la cirugía, no presentaban una formación detectable de biopelículas, y la superficie visualizada del implante metálico era virtualmente idéntica a implantes antes de la cirugía (Día 0). De este modo, las bacterias infectaron el tejido articular (Figura 13) y también formaron una biopelícula en el implante, lo cual es congruente con la formación de biopelículas que se produce en infecciones postartroplastia en pacientes.

Un recubrimiento novedoso para implantes impregnado con antibiótico con el fin de tratar una infección articular postoperación por *S. aureus*

[0177] Este modelo de ratones se utilizó para determinar la eficacia de un polímero biorreabsorbible impregnado con rifampicina y minociclina en la prevención del desarrollo de una infección en la articulación. Alambres de Kirschner de acero inoxidable se recubrieron con tres formulaciones de recubrimiento (Recubrimientos A, B y C), que contenían concentraciones crecientes de los antibióticos, y un recubrimiento de control de vehículo (sin antibiótico) (Figura 14A). Además, los Recubrimientos A y B tenían el mismo grosor y producirían una elución de los antibióticos a una velocidad similar mientras que el Recubrimiento C tenía el doble de grosor y produciría una elución más lenta.

[0178] Estos implantes recubiertos con antibiótico se colocaron quirúrgicamente en los fémures distales de ratones LysEGFP y en el espacio articular de la rodilla se inocularon 5×10^2 CFUs de *S. aureus*. Se llevó a cabo una obtención de imágenes in vivo los días postoperación 0, 1, 3, 5, 7 y 10 según la Figura 11. Los recubrimientos B y C dieron como resultado señales de bioluminiscencia que tenían el valor más alto en el momento de la inoculación y que se redujeron a niveles de fondo antes del día 3 (Figura 14B). El recubrimiento A dio como resultado señales de bioluminiscencia que eran inferiores al vehículo solo, pero no aumentaron entre los días 0 y 3 antes de su reducción a niveles de fondo antes del día 7. Según lo esperado, el recubrimiento de control de vehículo, que contenía antibióticos, no inhibió el crecimiento bacteriano y dio como resultado señales bioluminiscentes que eran hasta 20 veces mayores que el inóculo inicial y hasta 50 veces mayores que los dos recubrimientos de implante más eficaces impregnados con antibióticos (Recubrimientos B y C). De este modo, los recubrimientos impregnados con antibiótico redujeron sustancialmente la carga bacteriana y previnieron la infección en articulaciones postoperación según se midió por formación de imágenes por bioluminiscencia in vivo. Puesto que el Recubrimiento A dio como resultado cierto crecimiento bacteriano, mientras que no se detectó ningún crecimiento con los Recubrimientos B o C, es probable que tanto la concentración del fármaco como la velocidad de elución contribuyesen a la eficacia de estos recubrimientos.

[0179] Los implantes recubiertos con elución de antibióticos también redujeron sustancialmente los signos clínicos de inflamación. Los ratones con los Recubrimientos B y C deambularon con una acción de protección de la pata operativa notablemente menor que los ratones con implantes recubiertos con vehículo. Para obtener una medición cuantificable de la respuesta inflamatoria inducida por infección, se midió la fluorescencia in vivo de neutrófilos con EGFP en estos ratones LysEGFP (Figura 14C). Los Recubrimientos B y C, que fueron los más eficaces en la reducción de la carga bacteriana, presentaban señales fluorescentes de neutrófilos con EGFP que se redujeron a niveles de fondo (es decir, ninguna inflamación detectable) antes del día postoperación 5. Estos datos demuestran que los recubrimientos de implante impregnados con antibiótico redujeron notablemente el reclutamiento de neutrófilos y la inflamación inducidos por infección, de una manera que dependía de la concentración y de la elución.

5 **[0180]** Para determinar si los recubrimientos de implante impregnados con antibiótico tenían algún impacto sobre la formación de biopelículas, los implantes se recolectaron de ratones el día postoperación 7, y se evaluó la formación de biopelículas mediante VP-SEM (Figura 14D). La totalidad de los tres recubrimientos de implante impregnados con antibiótico (A, B y C) previno la formación de biopelículas en la superficie cortada del clavo dentro de la articulación de la rodilla. Por contraposición, el clavo recubierto con vehículo presentaba una formación de biopelículas fácilmente detectable.

REIVINDICACIONES

1. Recubrimiento que comprende una mezcla de polietilenglicol y por lo menos un polímero polifenólico, en donde dicho recubrimiento comprende de un 10% a un 20% de polietilenglicol y de un 80% a un 90% de por lo menos un polímero polifenólico sobre la base del peso combinado del polietilenglicol y el polímero polifenólico, en donde el polímero polifenólico se selecciona del grupo consistente en poliarilatos derivados de tirosina, poliesteramidas lineales, polímeros de dihidroxibenzoato, y polímeros derivados de resorcinol.
2. Recubrimiento de la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol se selecciona del grupo consistente en PEG-3350, PEG-1000 y PEG-400, preferentemente es un poloxámero.
3. Recubrimiento de la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol comprende por lo menos un grupo terminal bloqueado con un éter metílico, preferentemente es un copolímero en bloque que comprende unidades de polioxietileno y polioxipropileno.
4. Recubrimiento de la reivindicación 1, en el que el poliarilato derivado de tirosina comprende un copolímero producido por condensación de (1) una mezcla de monómero de difenol, éster etílico de desaminotirosil-tirosina (DTE) y desaminotirosil-tirosina (DT) con (2) succinato.
5. Recubrimiento de la reivindicación 4, en el que el recubrimiento comprende, además, por lo menos un ingrediente antimicrobiano, preferentemente seleccionado del grupo consistente en minociclina, rifampicina y mezclas de los mismos.
6. Recubrimiento de la reivindicación 4, en el que el poliarilato derivado de tirosina tiene un porcentaje de ácido libre en el intervalo del 10% al 30%, preferentemente, el porcentaje de ácido libre es el 27,5%.
7. Recubrimiento de la reivindicación 1, que comprende, además, entre un 20% y un 70% de por lo menos un fármaco, sobre la base del peso combinado del fármaco, polietilenglicol y polímero polifenólico.
8. Recubrimiento de la reivindicación 7, en el que el por lo menos un fármaco
 - (i) se selecciona del grupo consistente en agentes antimicrobianos, anestésicos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes anticicatrizantes, agentes antifibróticos e inhibidores de leucotrienos,
 - (ii) es un agente antimicrobiano seleccionado del grupo consistente en antibióticos, antisépticos y desinfectantes, o
 - (iii) es un antibiótico seleccionado del grupo consistente en rifampicina, minociclina, plata/clorhexidina y combinaciones de los mismos.
9. Recubrimiento de la reivindicación 8, en el que el antibiótico comprende rifampicina y minociclina.
10. Dispositivo médico que comprende el recubrimiento de la reivindicación 1.
11. Dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que el dispositivo médico comprende un material seleccionado del grupo consistente en un metal, un material orgánico, un polímero o copolímero natural o sintético, y un material de origen biológico.
12. Dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que el grosor del recubrimiento está en un intervalo de 10 µm a 250 µm, preferentemente de 15 µm a 125 µm.
13. Dispositivo médico de la reivindicación 10, en el que el recubrimiento comprende un agente antimicrobiano y por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, preferentemente por lo menos un 50% del agente antimicrobiano se eluye desde el recubrimiento después de 24 horas.
14. Dispositivo médico de la reivindicación 13, en el que por lo menos un 80% del agente antimicrobiano se eluye desde el recubrimiento antes de 3 días.

FIG. 1

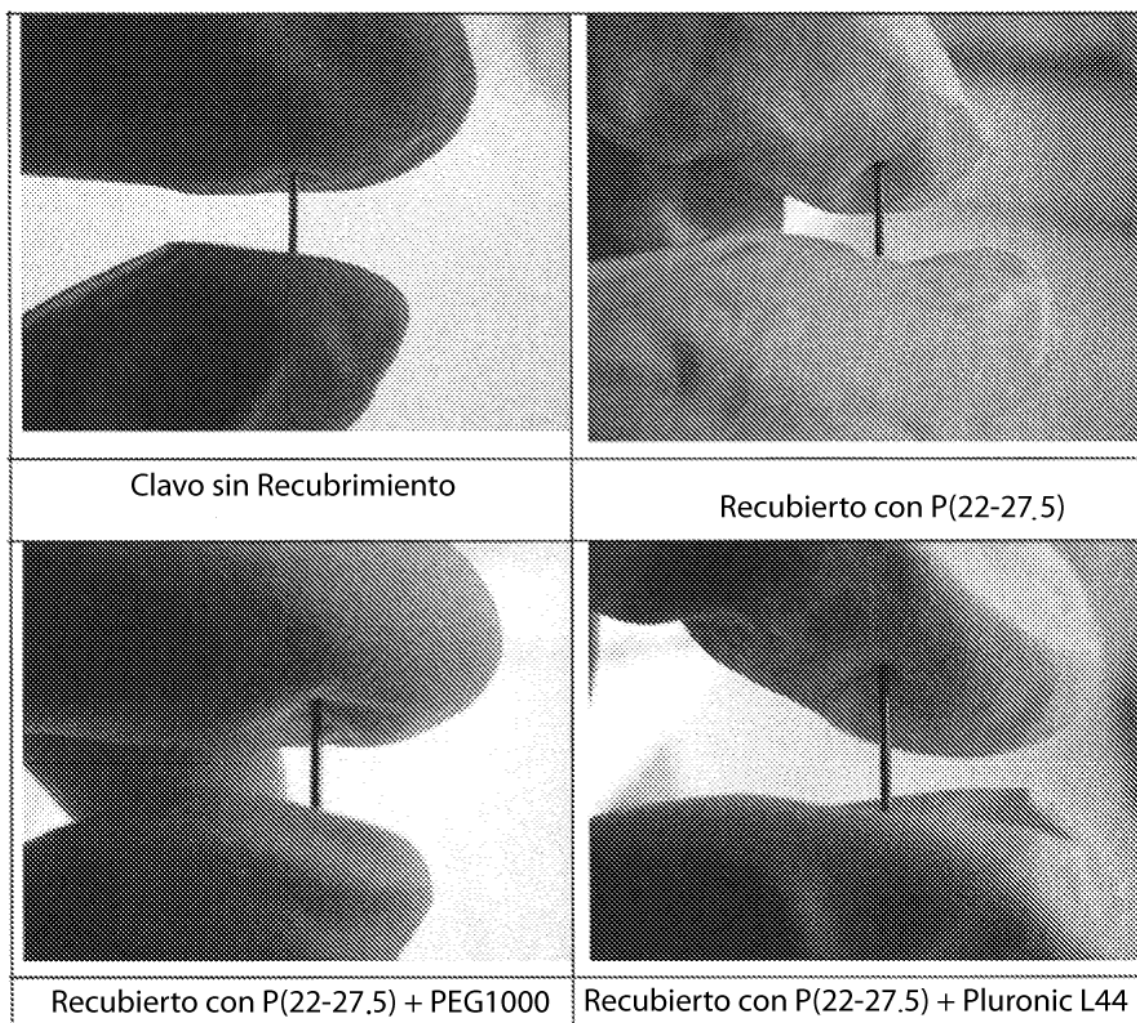


FIG. 2

Efecto de la esterilización sobre el peso molecular y el contenido de fármaco del recubrimiento.

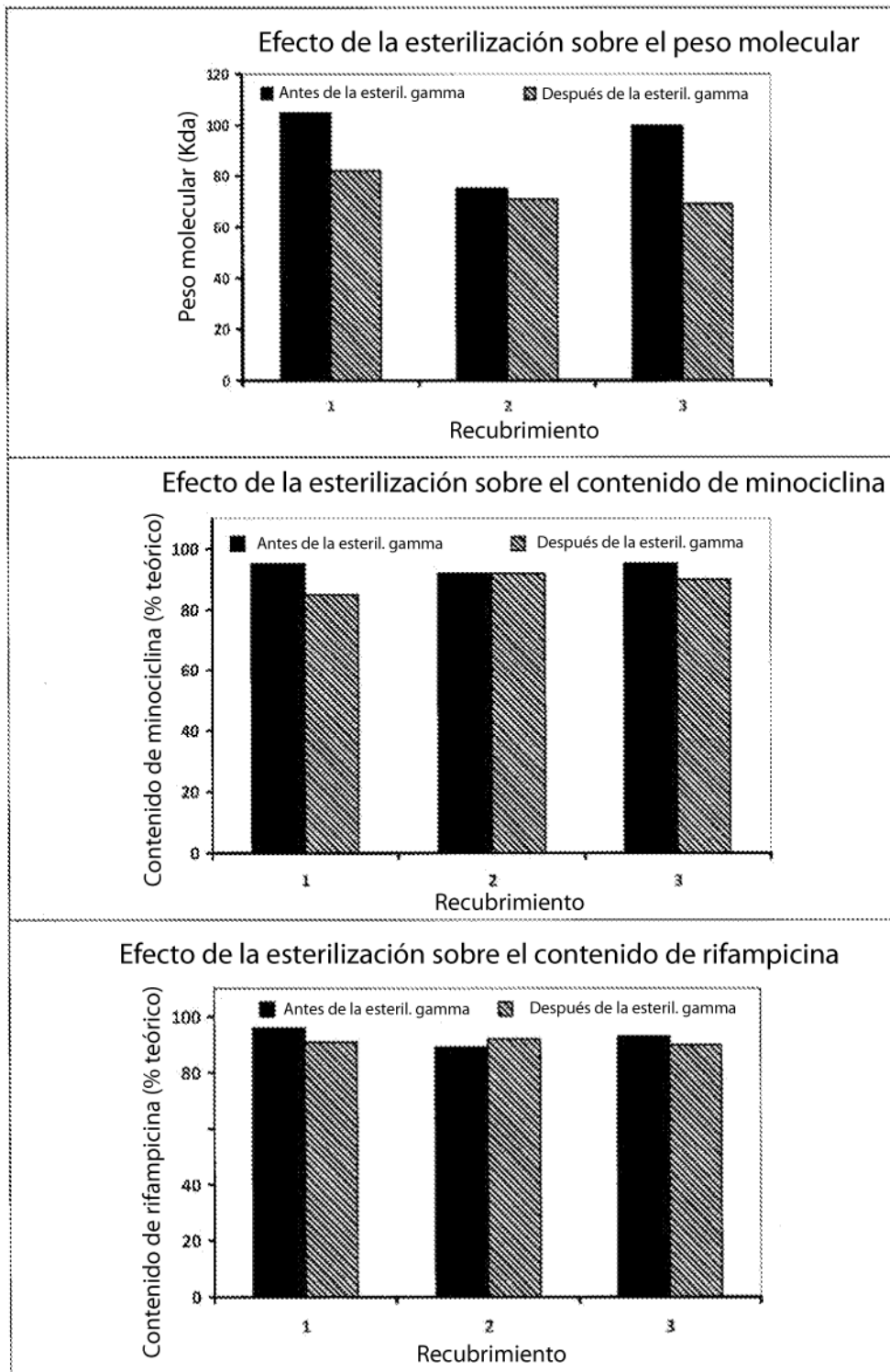


FIG. 3

Liberación acumulada de minociclina y rifampicina desde los clavos recubiertos en función del tiempo

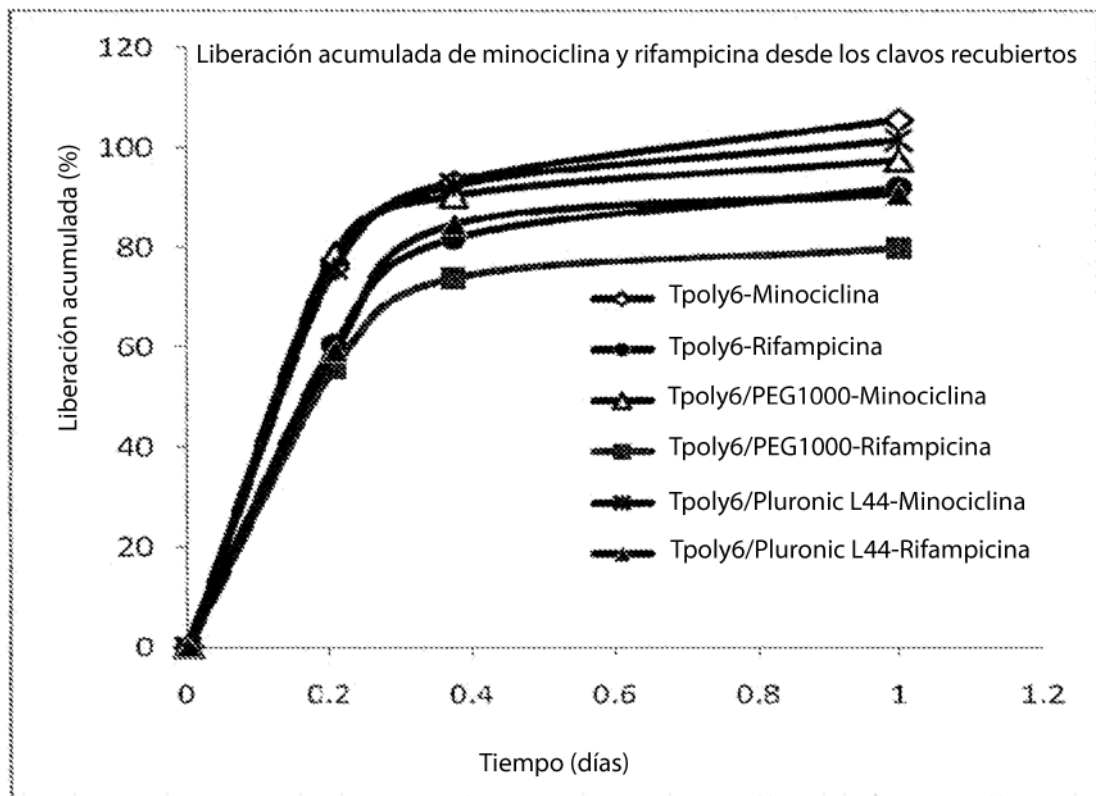


FIG. 4

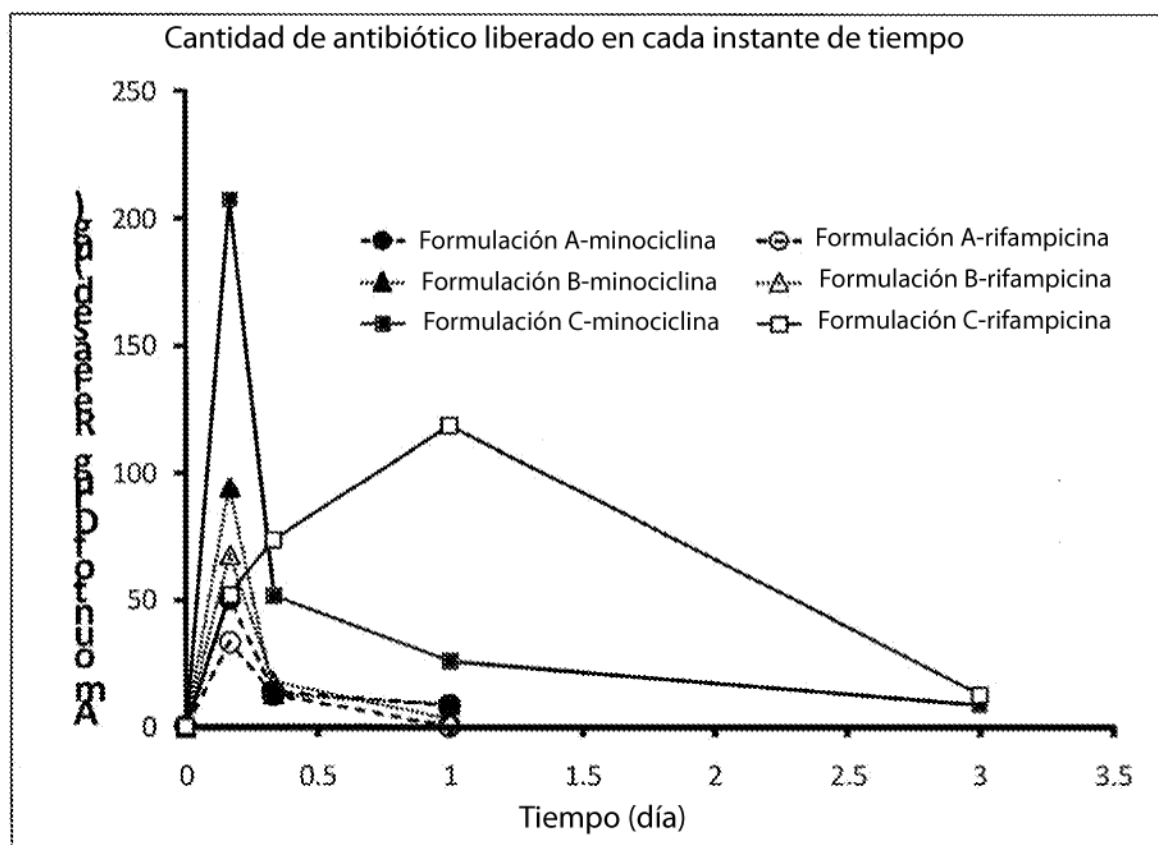


FIG. 5

Zona de inhibición (ZOI) para varios sustratos recubiertos

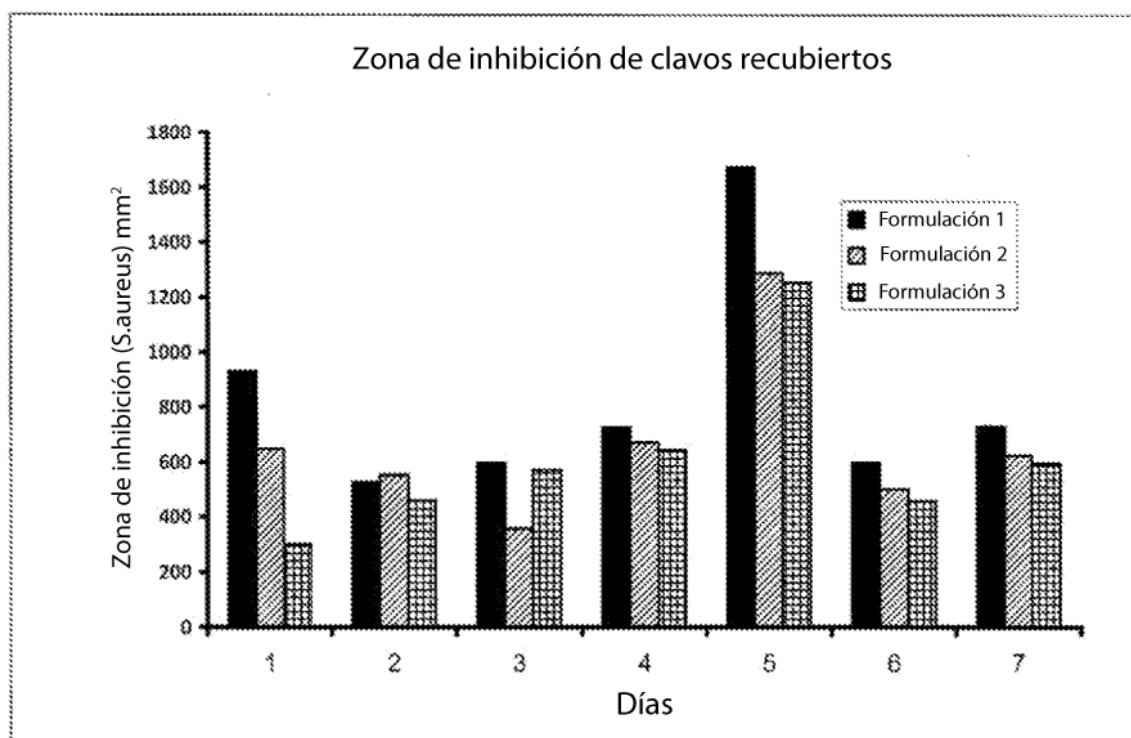


FIG. 6

Pegajosidad de sustratos recubiertos con mezclas P22-27.5 % de PEGS

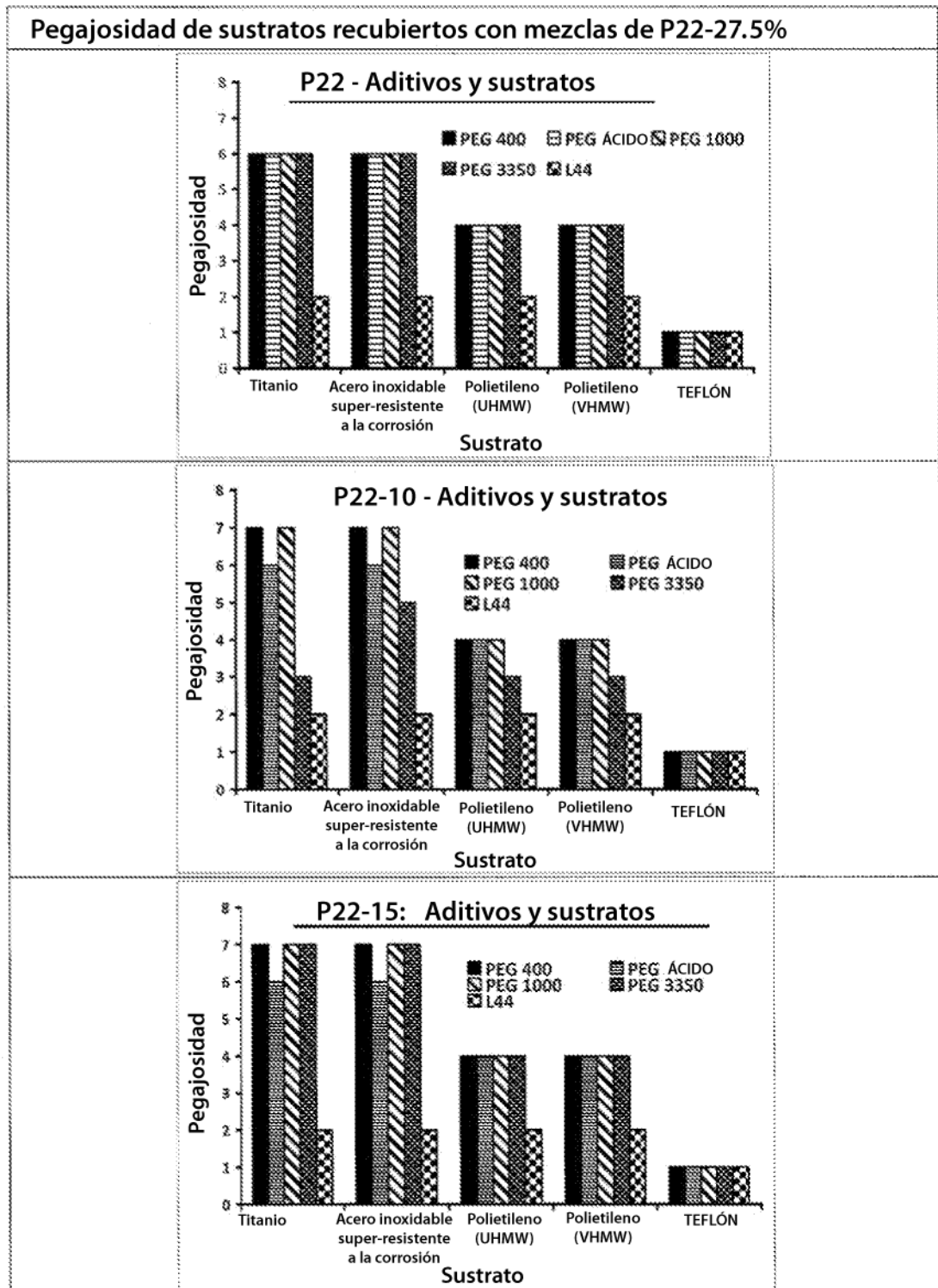


FIG. 7A

Pegajosidad de sustratos recubiertos con P64 mezclado con 10% de PEG-400, PEG-Ácido, PEG-1000 o PEG-3350 en comparación con el Teflón

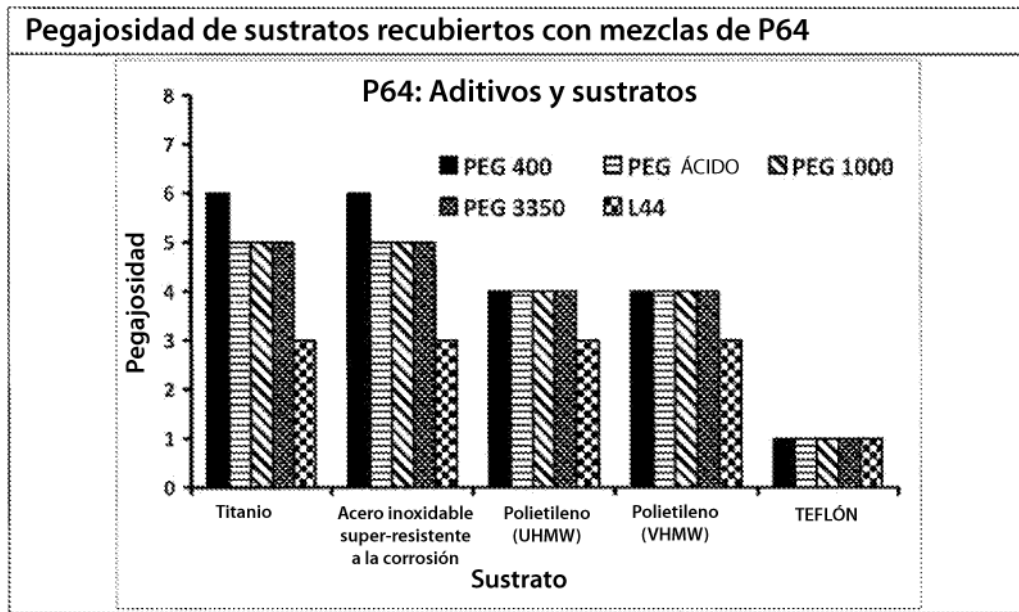


FIG. 7B

Pegajosidad de sustratos recubiertos con P1012 mezclado con 10% de PEG-400, PEG-Ácido, PEG-1000 o PEG-3350 en comparación con el Teflón

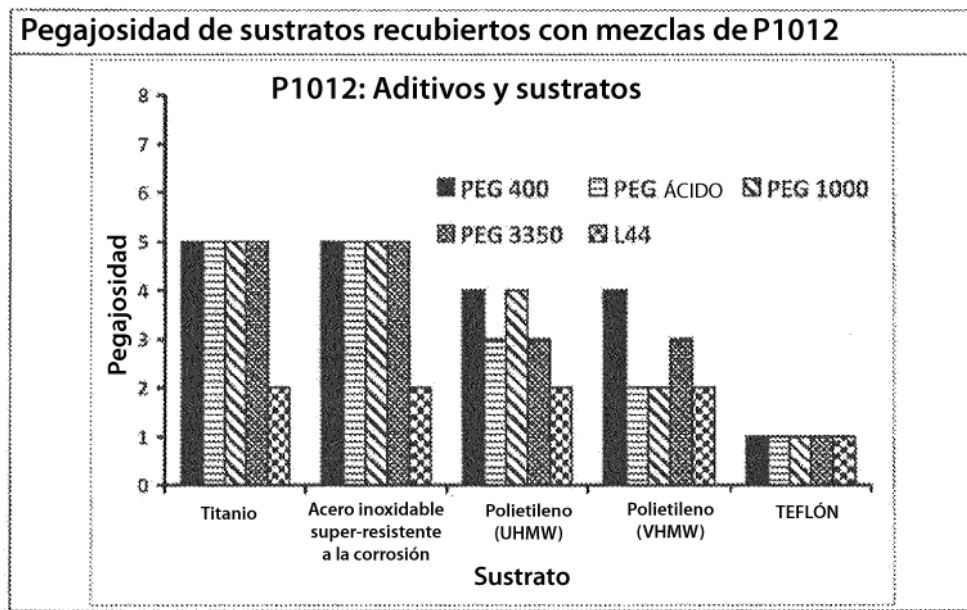


FIG. 8

Pegajosidad de sustratos recubiertos con P(DTPP Glutarato), P(MeDHB-15 DHB Glutarato), o P(TE-DG-TE-Glutarato) mezclas con diversos PEGs

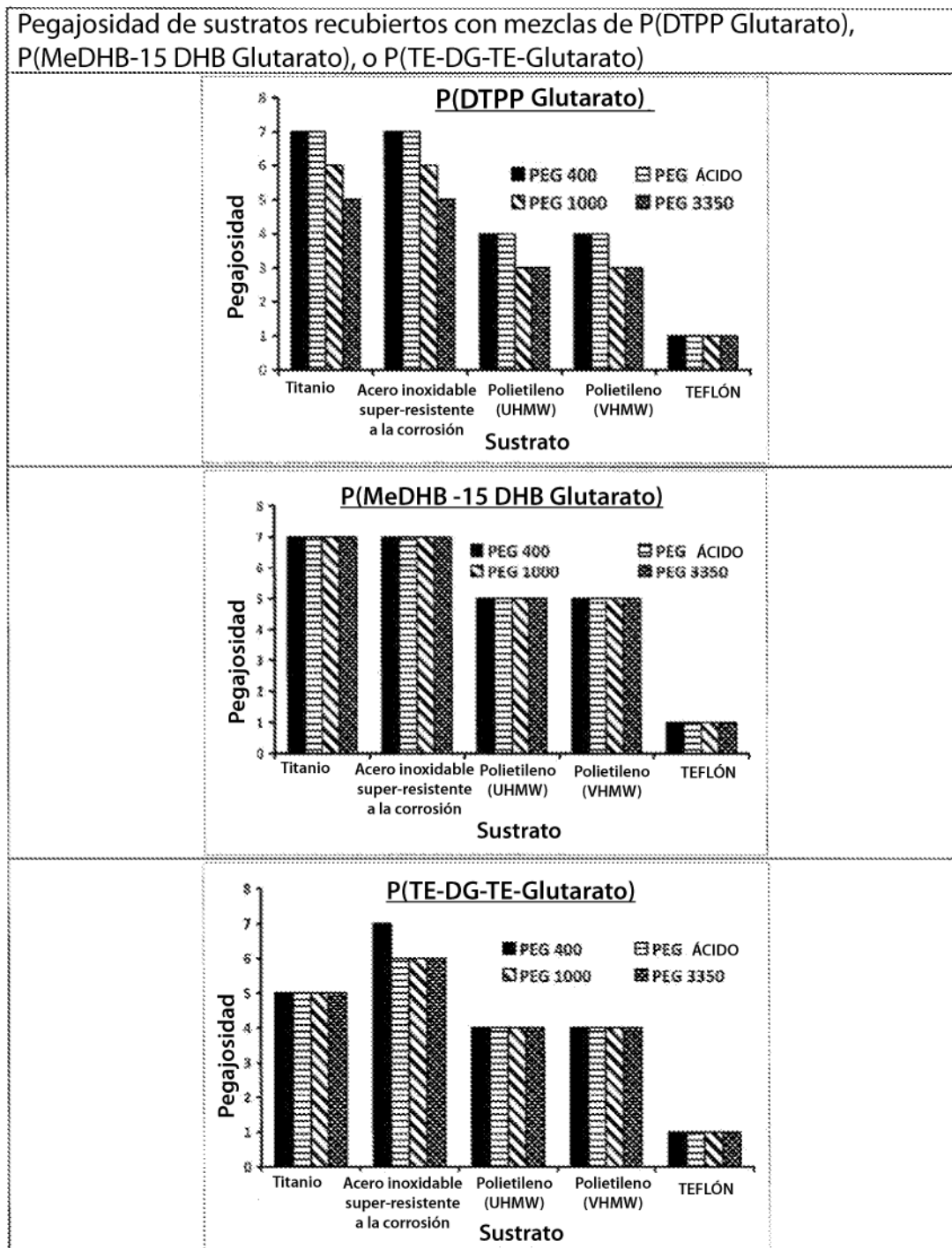


FIG. 9

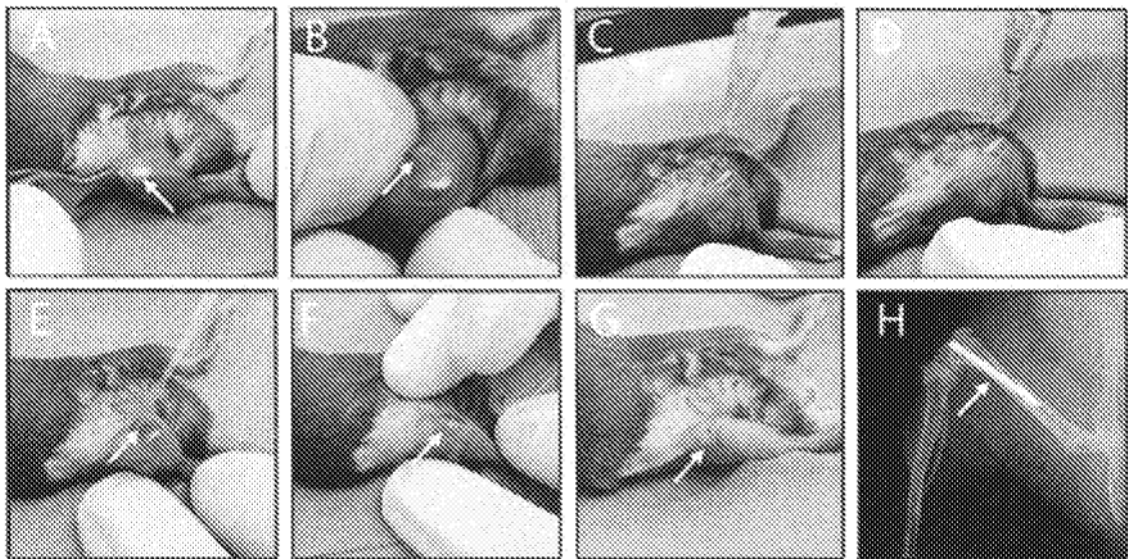


FIG. 10

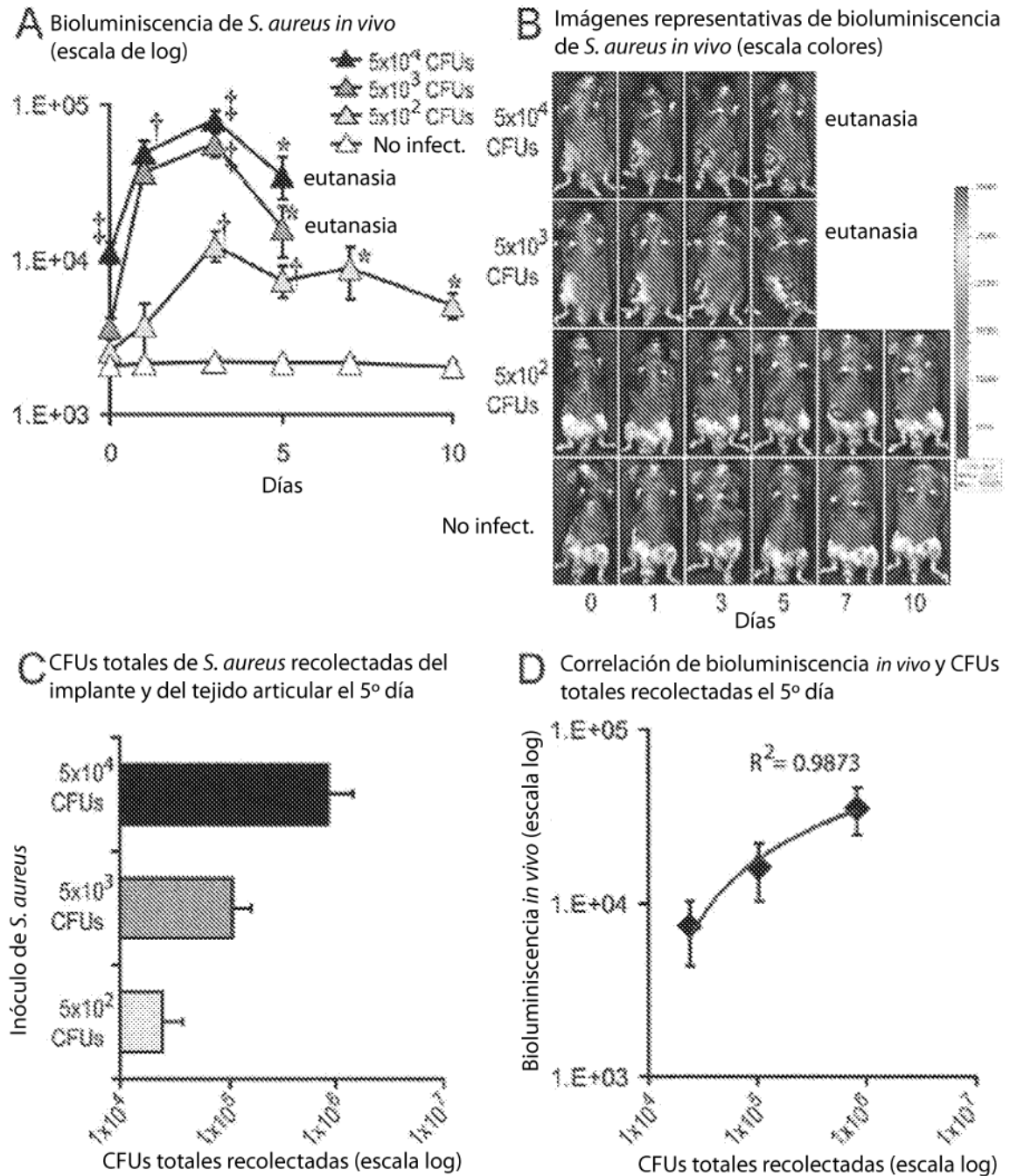


FIG. 11

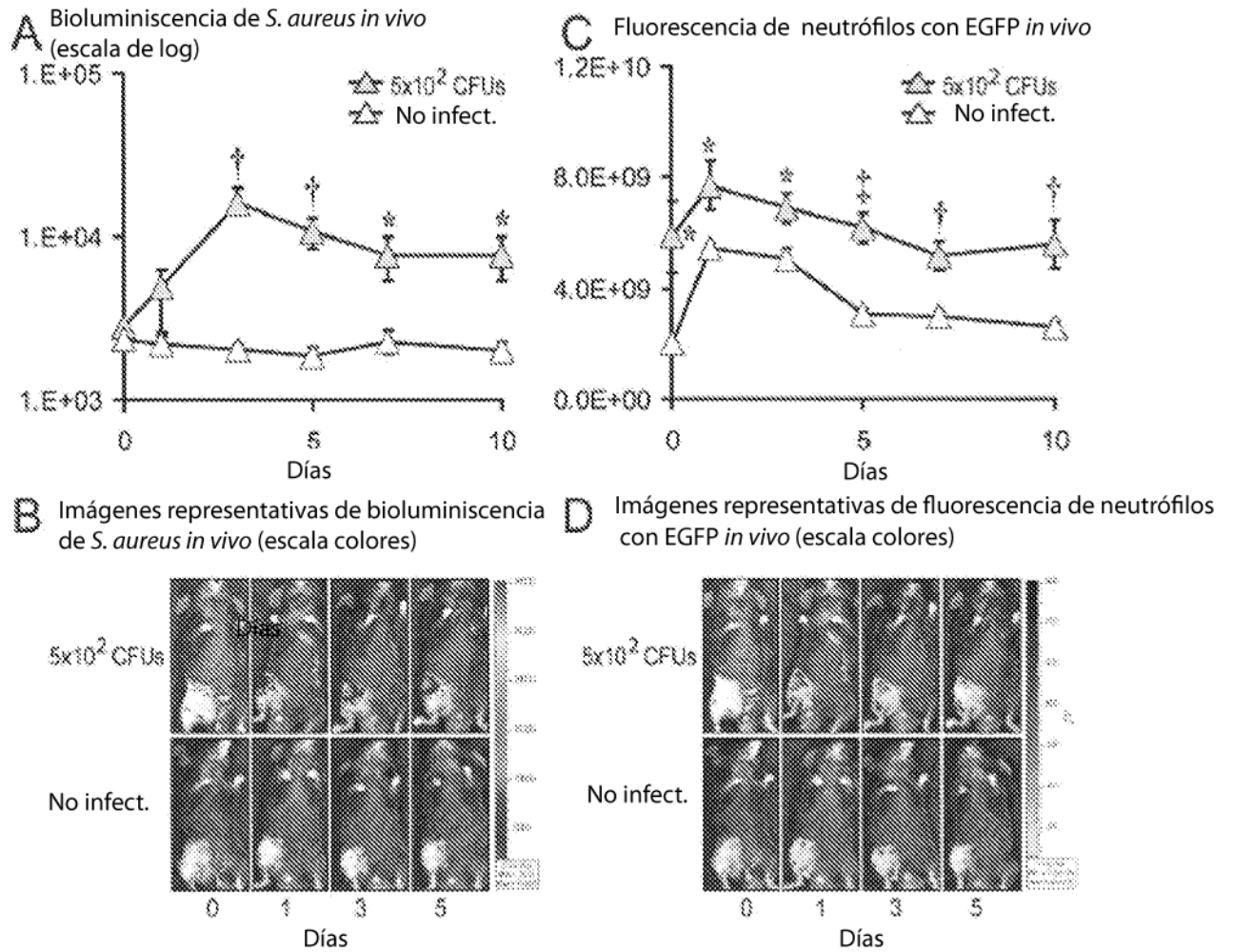
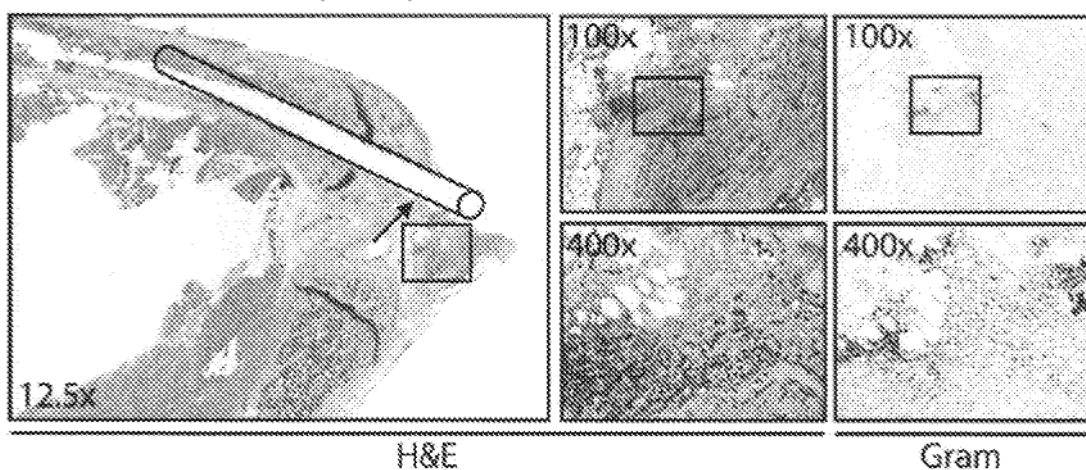


FIG. 12

Articulación de rodilla post-operación infectada con *S. aureus*



Articulación de rodilla post-operación no infectada

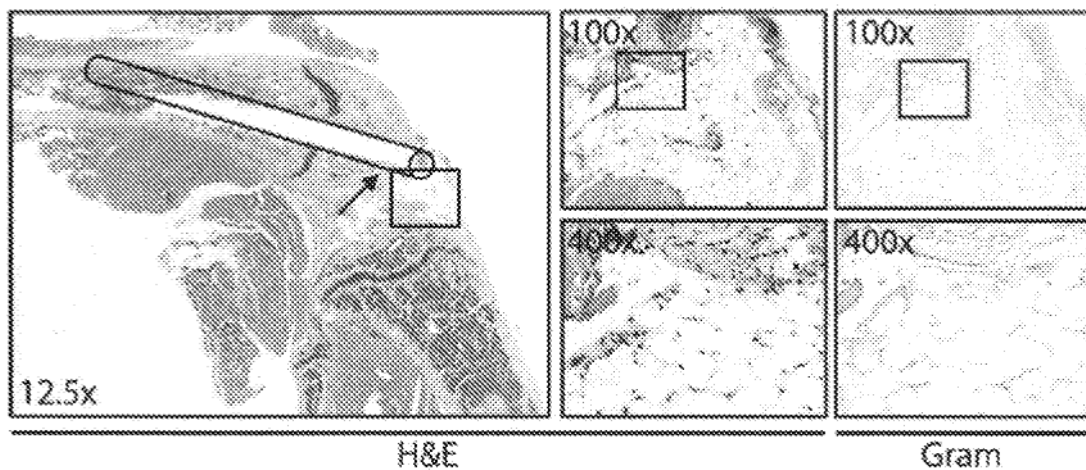


FIG. 13

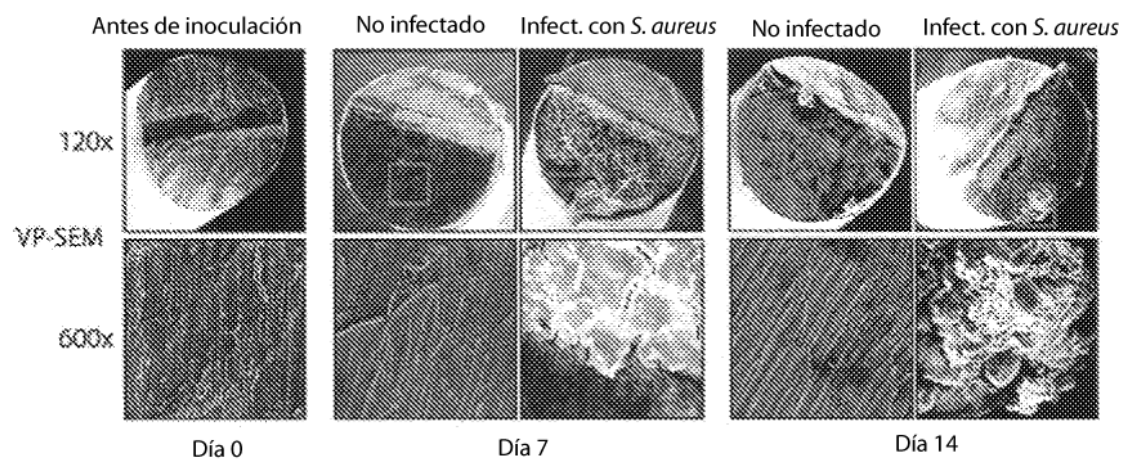


FIG. 14

