

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
15 de Marzo de 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/17578 A1

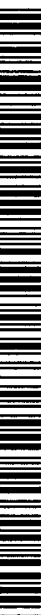
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61L 33/14 (74) Mandatario: ISERN JARA, Jaime; Avenida Diagonal, 463 bis 2, E-08036 Barcelona (ES).
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00335
- (22) Fecha de presentación internacional:
1 de Septiembre de 2000 (01.09.2000)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P 9902013 3 de Septiembre de 1999 (03.09.1999) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
J. URIACH & CIA S.A. [ES/ES]; Dega Bahi, 59-67, E-08026 Barcelona (ES).
- (81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): GAL-LARDO RUIZ, Alberto [ES/ES]; Paseo de la Castellana, 127, E-28046 Madrid (ES). RODRIGUEZ CRESPO, Gema [ES/ES]; Virgen del Sagrario, 25, E-28027 Madrid (ES). SAN ROMAN DEL BARRIO, Julio [ES/ES]; San Lorenzo del Escorial, 38, E-28290 Las Matas (ES).
- Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: NEW BIOCOMPATIBLE POLYMER SYSTEMS CARRYING TRIFLUSAL OR HTB

(54) Título: NUEVOS SISTEMAS POLIMERICOS BIOCOMPATIBLES PORTADORES DE TRIFLUSAL O HTB

(57) Abstract: The invention relates to new biocompatible polymer systems which carry triflusal or HTB and which result from the polymerization of a monomer A of the acrylic or vinyl type and carrying triflusal or HTB, wherein triflusal or HTB are linked to the remainder of the molecule of said monomer through an *in vivo* hydrolysable covalent bond and optionally a second polymerizable monomer B. These new polymer systems are useful as coating for synthetic biomaterials.

(57) Resumen: Se describen nuevos sistemas poliméricos biocompatibles portadores de triflusal o HTB resultantes de la polimerización de un monómero A de tipo acrílico o vinílico portador de triflusal o HTB, en el que el triflusal o el HTB se hallan unidos al resto de la molécula de dicho monómero a través de un enlace covalente hidrolizable *in vivo*, y opcionalmente de un segundo monómero B polimerizable. Estos nuevos sistemas poliméricos son útiles como recubrimiento de biomateriales sintéticos.



WO 01/17578 A1

Nuevos sistemas poliméricos biocompatibles portadores de triflusal o HTB.

La presente invención se refiere a una nueva serie de sistemas poliméricos biocompatibles, y más concretamente a una nueva serie de sistemas poliméricos biocompatibles portadores de triflusal o HTB. La invención se refiere también a un procedimiento para su preparación, así como a sus aplicaciones, especialmente como recubrimiento de prótesis y otros artículos o dispositivos que vayan a estar en contacto con la sangre durante su uso.

Estado de la técnica anterior

La aplicación de materiales sintéticos en el campo de la cirugía cardiovascular y especialmente en la reconstrucción del sistema vascular ha constituido uno de los grandes avances en este campo. Los materiales utilizados no sólo deben presentar propiedades físicoquímicas adecuadas como flexibilidad, estabilidad hidrolítica y resistencia a la fatiga, sino que es imprescindible que posean una buena biocompatibilidad sanguínea o hemocompatibilidad. El contacto de los dispositivos protésicos con el flujo sanguíneo conduce al depósito de proteínas plasmáticas sobre la superficie del material y a la activación de la cascada de la coagulación, lo que genera una superficie trombogénica.

No existe aún un material que pueda considerarse en sentido estricto como no trombogénico, aunque existen algunos materiales que se utilizan con éxito en la fabricación de prótesis vasculares de gran diámetro (> 6 mm). Así, por ejemplo, en las últimas décadas se vienen utilizando injertos vasculares sintéticos comercializados basados principalmente en mallas tejidas con fibras de poliéster (Dacron®), poliamida (Nylon®) o politetrafluoroetileno (PTFE, Teflon®) así como sistemas reforzados de PTFE poroso y expandido (Goretex®). Si bien este tipo de prótesis funciona relativamente bien cuando sustituyen a vasos de diámetro grande, cuando se trata de sustituir vasos de pequeño o mediano calibre el índice de fracasos a corto o medio plazo es bastante elevado como consecuencia de la aparición de trombosis. Sigue siendo necesario, pues, mejorar los materiales utilizados hasta la fecha para este tipo de aplicaciones.

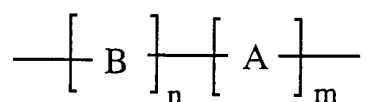
El triflusal, cuyo nombre químico es el ácido 2-acetiloxi-4-trifluorometilbenzoico, es un inhibidor de la agregación plaquetaria comercializado para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Su

principal metabolito, conocido por las siglas HTB y de nombre químico el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, posee también una notable actividad como antiagregante plaquetario. Ambos compuestos se hallan descritos en la patente US 4,096,252.

5 La presente invención proporciona una nueva serie de derivados poliméricos biocompatibles portadores de triflusal o HTB que, aplicados como recubrimiento de la superficie de dispositivos protésicos y otros artículos que están en contacto con la sangre durante su uso, mejoran las propiedades trombogénicas de los mismos.

10 Explicación de la invención.

Es objeto de la presente invención un compuesto polimérico de fórmula general relativa I



(I)

donde:

15 A representa un residuo de un monómero polymerizable de tipo acrílico o vinílico portador de triflusal o HTB, donde el triflusal o el HTB se hallan unidos al resto de la molécula del monómero a través de un enlace covalente hidrolizable *in vivo*;

B representa un residuo de un segundo monómero polymerizable;

20 m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1 y siendo m siempre distinto de 0;

y donde la distribución de las unidades A y B en el polímero es al azar.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto polimérico de fórmula I caracterizado porque comprende la
25 polimerización radical de un monómero A y opcionalmente un segundo monómero B en las proporciones molares m y n, respectivamente, en presencia de un iniciador de la polimerización, en el seno de un disolvente adecuado.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos poliméricos de la presente invención son útiles para recubrir la superficie de materiales sintéticos o

de origen no biológico (a los cuales nos referiremos a lo largo de la presente descripción de forma conjunta como materiales no biológicos) que vayan a estar en contacto con la sangre. Debido a que los polímeros de la presente invención son portadores de triflusal o HTB, compuestos con una notable actividad
5 antiagregante, los cuales se van liberando a través de la hidrólisis del enlace covalente que los une al resto del sistema polimérico, la aplicación de los polímeros de la presente invención sobre la superficie de dichos materiales no biológicos mejora las propiedades trombogénicas de los mismos. Los compuestos poliméricos de la presente invención pueden ser utilizados en principio para
10 recubrir cualquier artículo o dispositivo que tenga una superficie que vaya a estar en contacto con la sangre durante su uso, y muy especialmente para recubrir prótesis vasculares, particularmente las de pequeño o mediano calibre, así como válvulas cardíacas artificiales y "stents" o muelles vasculares de aplicación en procesos de arteriosclerosis.

15 Es por ello que es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto polimérico de fórmula I como recubrimiento de materiales no biológicos, y especialmente como recubrimiento de prótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y stents.

Es también objeto de la presente invención el uso del triflusal o el HTB en
20 la preparación de compuestos poliméricos biocompatibles para el recubrimiento de materiales no biológicos, especialmente de prótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y stents.

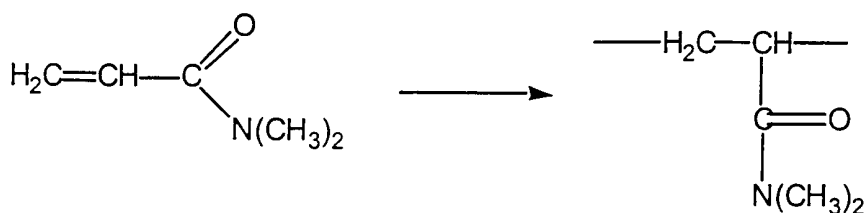
Son también objeto de la presente invención los artículos o dispositivos que comprenden una superficie de un material no biológico que vaya a estar en
25 contacto con la sangre durante su uso recubiertos con un polímero portador de triflusal o HTB de fórmula I, y especialmente las prótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y stents recubiertos con un polímero portador de triflusal o HTB de fórmula I.

Es también objeto de la presente invención un procedimiento para preparar
30 dichos artículos o dispositivos que comprende recubrir el artículo o dispositivo deseado con un polímero portador de triflusal o HTB de fórmula I.

En los compuestos poliméricos de la presente invención el triflusal o el

HTB se encuentran unidos al resto del sistema polimérico a través de enlaces covalentes hidrolizables. Como se ha mencionado más arriba, a través de la hidrólisis de estos enlaces covalentes se va liberando el triflusal o el HTB. Es por ello que los compuestos poliméricos de la presente invención pueden ser utilizados también como un sistema de liberación controlada de triflusal o HTB y podrían por tanto ser útiles para el tratamiento o prevención de todas aquellas enfermedades para las cuales el triflusal o el HTB estén indicados. Es pues también objeto de la presente invención el uso de un compuesto polimérico de fórmula I como sistema de liberación controlada de triflusal o HTB, de utilidad en el campo terapéutico. Asimismo, es también objeto de la invención el uso de un compuesto polimérico de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades para las cuales el triflusal o el HTB están indicados y muy especialmente para el tratamiento o prevención de enfermedades tromboembólicas. Es también objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto polimérico de fórmula I y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones se pueden preparar siguiendo procedimientos convencionales, bien conocidos por los entendidos en la materia.

A lo largo de la presente descripción y especialmente en la fórmula I, se entiende por residuo de un monómero polimerizable, ya sea acrílico, vinílico u de otro tipo, el residuo resultante de la polimerización del correspondiente monómero. Así, a título de ejemplo, si el monómero polimerizable correspondiente a B es N,N-dimetilacrilamida, en la fórmula I B representa de hecho el residuo una vez polimerizado de dicho monómero, tal como se muestra a continuación:

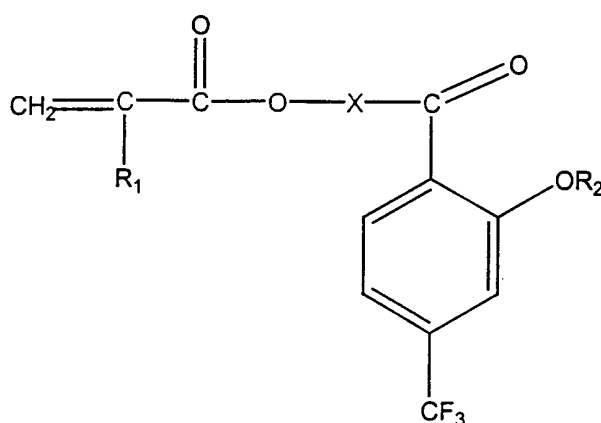


monómero polimerizable precursor
de B en la fórmula I

B (residuo del monómero ya
polimerizado)

Excepto que se especifique otra cosa, se utilizará la nomenclatura A y B a lo largo de la presente descripción para referirse indistintamente al monómero polimerizable o al correspondiente residuo ya polimerizado dentro del polímero de fórmula I.

En la fórmula I, A representa un residuo de cualquier monómero polimerizable de tipo acrílico o vinílico que sea portador de triflusal o HTB. Por portador se entiende que contenga la molécula de triflusal o HTB unida al resto de tipo acrílico o vinílico a través de un enlace covalente que sea hidrolizable *in vivo*, es decir en condiciones fisiológicas. Un grupo preferido de monómeros portadores de triflusal o HTB para la preparación de los polímeros de fórmula I son aquellos que responden a la fórmula II:



(II)

donde: R_1 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;
 R_2 representa $-\text{COCH}_3$ ó hidrógeno;
X representa un grupo $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$; y
p representa un número entero de 1 a 100.

Dentro de los compuestos de fórmula II son especialmente preferidos aquellos compuestos donde R_1 representa metilo y p representa 1.

Estos monómeros portadores de triflusal o HTB, útiles para preparar los polímeros de fórmula I, son nuevos y representan un objeto adicional de la presente invención.

En cuanto a B, éste representa un residuo de un segundo monómero polimerizable, de modo que cuando B está presente en un compuesto polimérico de fórmula I (es decir, cuando n es distinto de 0) el compuesto resultante es un copolímero, mientras que cuando B está ausente (es decir, cuando n es 0) el compuesto resultante es un homopolímero. Ejemplos de posibles significados para B incluyen entre otros el metacrilato de 2-hidroxietilo, el metacrilato de metilo, acrilato de metilo, N-vinilpirrolidona, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, acetato de vinilo y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico. Asimismo, el monómero B puede ser también otro monómero polimerizable portador de triflusal o HTB.

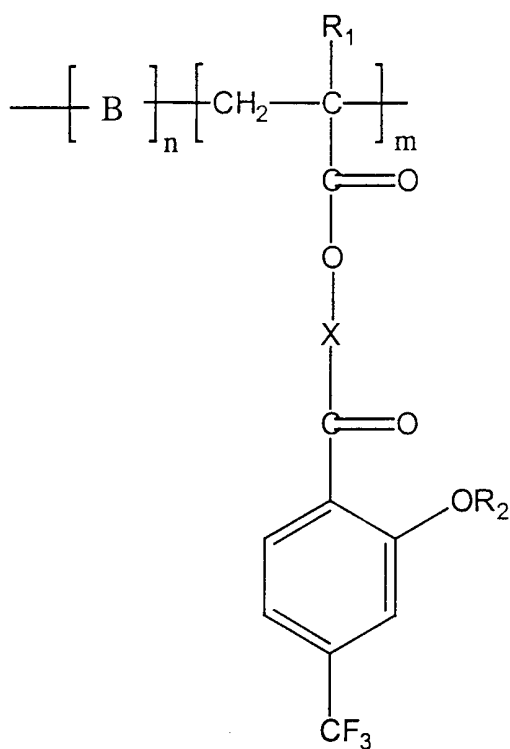
Aunque la presente invención cubre todos los compuestos arriba descritos, un grupo preferido de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos poliméricos de fórmula I donde el enlace covalente hidrolizable a través del cual se halla unido el triflusal o el HTB es de tipo éster carboxílico.

Otro grupo preferido de compuestos son aquellos compuestos de fórmula I donde n representa 0.

Otro grupo preferido de compuestos son aquellos compuestos de fórmula I donde n es distinto de 0.

Un grupo más preferido de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos poliméricos que corresponden a la fórmula relativa Ia:

7



(Ia)

donde: R_1 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;

R_2 representa $-COCH_3$ ó hidrógeno;

X representa un grupo $-(CH_2CH_2O)_p-$;

5 p representa un número entero de 1 a 100; y

B, m y n tienen el significado descrito anteriormente.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula Ia donde R_1 representa metilo y p representa 1.

10 Un grupo particularmente preferido de compuestos son aquellos compuestos de fórmula Ia donde R_1 representa metilo; p representa 1 y n representa 0.

Otro grupo particularmente preferido de compuestos son aquellos compuestos de fórmula Ia donde R_1 representa metilo; p representa 1 y n es
15 distinto de 0. Dentro de este grupo de compuestos, son preferidos aquellos compuestos donde B representa un residuo de metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, N-vinilpirrolidona, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, acetato de vinilo y ácido 2-

acrilamido-2-metilpropanosulfónico, y son aún más preferidos aquellos compuestos donde B representa un residuo de N,N-dimetilacrilamida o de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico.

El peso molecular de los compuestos poliméricos de la presente invención puede variar dentro de un amplio margen, siendo preferidos para la aplicación como recubrimiento de materiales no biológicos aquellos compuestos poliméricos de fórmula I con un peso molecular medio entre 10000 y 100000 Daltons.

Los compuestos poliméricos de fórmula I se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos de polimerización radical. Por ejemplo, se pueden preparar mediante polimerización en solución del monómero o monómeros deseados en el seno de un disolvente adecuado en presencia de un iniciador de la polimerización. Dicha polimerización debe llevarse a cabo en ausencia de oxígeno.

Como iniciador puede utilizarse cualquiera de los compuestos descritos en la literatura para tales fines, por ejemplo, peróxido de benzoílo, peróxido de lauroílo, peróxido de cumilo, perbenzoato de butilo, 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) ó ácido 2,2'-azobisisopentanoico, siendo preferidos el peróxido de benzoílo y el 2,2'-azobisisobutironitrilo. La proporción de iniciador a utilizar dependerá del peso molecular deseado, y podrá ser fácilmente determinada por un entendido en la materia.

El disolvente empleado para llevar a cabo la polimerización podrá variar en función de la naturaleza de los monómeros utilizados; un entendido en la materia podrá fácilmente determinar el disolvente más adecuado para cada caso. De todos modos, como ejemplos de disolventes adecuados se pueden citar el dioxano, dimetilformamida, isopropanol, mezclas de dioxano/agua, cloroformo, dimetilsulfóxido, acetona, mezclas de acetona/dioxano y mezclas de acetona/agua, siendo preferido el uso de disolventes polares como dimetilformamida o de disolventes solvatantes como el dioxano o mezclas dioxano/agua ricas en dioxano.

La temperatura de la reacción dependerá del iniciador utilizado, siendo además un factor también determinante en el peso molecular del sistema polimérico resultante, como será bien conocido por los entendidos en la materia;

en general, una temperatura en el rango de 50 a 70°C será adecuada.

El tiempo de polimerización requerido no es demasiado largo, dada la naturaleza de las reacciones de polimerización radical y su condición de reacciones de adición en cadena; en general hemos encontrado que tiempos de polimerización de 6 a 24 horas son suficientes para alcanzar conversiones de monómeros a sistemas poliméricos elevadas, aunque en algunos casos puedan ser necesarios tiempos más largos de polimerización.

Los polímeros de fórmula I se aíslan finalmente por métodos convencionales, por ejemplo mediante precipitación en un disolvente adecuado tal como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, hexano, heptano ó éter dietílico. En general, es recomendable utilizar una relación de precipitante/disolución elevada, es decir de al menos 10 veces el volumen de precipitante con respecto al volumen de la disolución, para asegurar una buena precipitación.

Los monómeros de tipo acrílico o vinílico portadores de triflusal o HTB se pueden preparar en general mediante formación del enlace covalente entre un derivado acrílico o vinílico adecuado y el triflusal o HTB, o un derivado reactivo de los mismos, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la literatura para la formación de dicho tipo de enlaces covalentes.

Procedimientos para preparar el triflusal o el HTB se hallan descritos en la patente americana antes citada (US 4,096,252).

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos poliméricos de la presente invención pueden ser empleados para el recubrimiento de materiales no biológicos tales como prótesis, stents y similares, mejorando así las propiedades de los mismos. Los recubrimientos se pueden preparar en general mediante inmersión de la superficie a recubrir en una disolución diluida, por ejemplo de un 1-2% p/v, del polímero deseado en un disolvente adecuado tal como por ejemplo dimetilformamida, etanol, mezclas agua/etanol o mezclas dioxano/etanol.

Breve descripción de las figuras:

La Figura 1 muestra el esquema de síntesis del monómero portador de triflusal descrito en el ejemplo 1;

La Figura 2 muestra el esquema de síntesis del polímero descrito en el

ejemplo 2;

La Figura 3 muestra el espectro de RMN de ^1H (3A) y de ^{13}C (3B) del polímero del ejemplo 2;

La Figura 4 muestra el esquema de síntesis de un copolímero poli[THEMA-co-DMA] descrito en el ejemplo 3;

La Figura 5 muestra el espectro de RMN de ^1H (5A) y de ^{13}C (5B) del polímero 3A descrito en el ejemplo 3;

La Figura 6 muestra el espectro de RMN de ^1H del polímero 3B descrito en el ejemplo 3;

La Figura 7 muestra el espectro de RMN de ^1H del polímero 3C descrito en el ejemplo 3;

La Figura 8 muestra el espectro de RMN de ^1H del polímero 3D descrito en el ejemplo 3;

La Figura 9 muestra el esquema de síntesis de un copolímero poli[THEMA-co-AMPS] descrito en el ejemplo 4;

La Figura 10 muestra el espectro de RMN de ^1H (10A) y de ^{13}C (10B) del polímero descrito en el ejemplo 4;

La Figura 11 muestra la liberación de HTB del polímero 3A en plasma de rata siguiendo el método descrito en el ejemplo 5.

Los siguientes ejemplos se incluyen a título ilustrativo de la preparación y aplicaciones de los compuestos de la presente invención y de ningún modo deben interpretarse como limitando el ámbito de la invención.

En los ejemplos que siguen, los polímeros se analizaron por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y/o ^{13}C en las condiciones particulares descritas en cada caso.

Las fracciones molares m y n en los copolímeros se determinan mediante análisis por RMN de ^1H . Debido al error experimental del método, pueden existir desviaciones de hasta un 5% en el valor de estas fracciones molares.

Los pesos moleculares promedio se determinaron por cromatografía de permeación sobre geles (Gel Permeation Chromatography, GPC) utilizando un equipo Perkin Elmer que consta de una bomba isocrática LC 250 y un detector de

índice de refracción de la serie 200. Los datos se adquieren con un PL-DCU (Polymer Laboratories). Las muestras se eluyen utilizando 3 columnas en serie de poliestireno – divinilbenceno pL-gel de 500, 10^4 y 10^5 Å de tamaño de poro nominal (Polymer Laboratories).

5

Ejemplo 1: Síntesis del 2-acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacriloiloxi)etilo (THEMA)

La síntesis de este compuesto se halla ilustrada en el esquema de la Fig. 1.

a) Cloruro del ácido 2-acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoico

10 En un matraz de fondo redondo se hacen reaccionar 0.1 moles de triflusal con 70 mL de SOCl_2 , el matraz se conecta a un refrigerante y se mantiene la reacción a reflujo durante 4 h, bajo agitación magnética. Al cabo de este tiempo se procede a la destilación, primero a presión normal y luego a presión reducida, del SOCl_2 en exceso que no ha reaccionado. A continuación se aísla el cloruro de ácido
15 deseado por destilación a presión reducida. El rendimiento de la reacción es del 64 %.

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz, 20°C); δ : 8.1 (d, 1H, arom), 7.7 (d, 1H, arom), 7.6 (s, 1H, arom), 2.3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO-}$).

b) 2-Acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacriloiloxi)etilo (THEMA)

20 En un matraz se mezclan 0.025 moles de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) con 5.21 mL de Et_3N (0.025 moles) y 100 mL de éter dietílico como disolvente. A esta mezcla, se le añaden 0.025 moles del cloruro de ácido preparado en el apartado a) disuelto en éter dietílico, gota a gota, bajo corriente de nitrógeno y a temperatura ambiente. Una vez añadido todo el cloruro de ácido, se mantiene
25 la reacción con agitación magnética constante durante 24 horas, al cabo de las cuales se filtra el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado se lava en primer lugar con agua y unas gotas de HClcc , y a continuación con agua varias veces. Se elimina la fase acuosa y la fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro. Por último se elimina el éter a presión reducida hasta pesada constante. El
30 rendimiento de la reacción es del 52%.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz, 20°C); δ : 8.1 (d, 1H, arom), 7.8 (d, 1H, arom), 7.7 (s, 1H, arom), 6.1 y 5.7 (d, m, $\text{CH}_2=\text{C}<$), 4.6 y 4.4 (t,t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO}-$), 1.9 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=$).

5 Ejemplo 2: Síntesis del poli[2-acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacrililoixi)etilo] (poli[THEMA])

Este compuesto se preparó por polimerización del monómero portador de triflusal obtenido en el ejemplo 1 (THEMA). La estructura de este compuesto y su preparación se muestran en el esquema de la Fig. 2.

10 En un frasco de pyrex se disuelven 5 g de THEMA (obtenido en el ejemplo 1) en 28 mL de una mezcla de dioxano purificado/acetona (4:1), siendo por tanto la concentración de la disolución 0.5M. A continuación se añade peróxido de benzoílo como iniciador (1.5×10^{-2} M); para la disolución descrita anteriormente se requieren por tanto 100.8 mg. El siguiente paso es desplazar el oxígeno de la
15 disolución haciendo pasar corriente de nitrógeno (30 min) dos veces.

Los frascos cerrados se introducen en un baño termostatzado a 60°C durante 24 h. Una vez llevada a cabo la polimerización, se precipita el polímero en exceso de etanol; para precipitar 5 g de polímero se utilizan 500 mL de etanol, sobre los cuales se añade gota a gota la disolución del polímero. Esta etapa se lleva
20 a cabo en baño de hielo. Se mantiene la solución con agitación constante durante 4 h y a continuación se filtra al vacío. El precipitado obtenido se lava varias veces con etanol y se vuelve a filtrar, y a continuación se seca en estufa de alto vacío hasta pesada constante. El rendimiento de la reacción es de un 90%.

La determinación por cromatografía de permeación de geles (GPC) del
25 peso molecular promedio de este polímero da un valor de 48000 Daltons, con un índice de polidispersidad M_w/M_n de 1.8.

Los espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 45°C) y de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 45°C) del compuesto polimérico obtenido en este ejemplo se muestran en la Fig. 3 (A y B).

30

Ejemplo 3: Síntesis de copolímeros a partir de THEMA y N,N-dimetilacrilamida (DMA) con distintas fracciones molares m/n (poli[THEMA-co-DMA])

La estructura de estos copolímeros y su esquema de síntesis se muestran en el esquema de la Fig. 4.

La preparación de un copolímero THEMA-DMA representativo se realiza del siguiente modo:

5 Se disuelve 1 g de THEMA (obtenido en el ejemplo 1) y 1 g de DMA en 25.75 mL de dioxano purificado, siendo la concentración final de la solución de 0.5 M. A continuación se adiciona 46.75 mg de peróxido de benzoílo a una concentración 1.5×10^{-2} M y se desplaza el oxígeno de la disolución haciendo pasar corriente de N_2 dos veces durante 30 minutos.

10 Se introduce el frasco cerrado en un baño termostatzado a 60°C durante 24 h, al cabo de las cuales se lleva a cabo la precipitación del polímero añadiendo la solución del mismo gota a gota en 1 L de éter dietílico. Se mantiene esta solución con agitación constante durante 4 h al cabo de las cuales se para la agitación, se elimina el éter dietílico por decantación y se seca al vacío hasta pesada constante.

15 El rendimiento de esta reacción es de un 80%.

El análisis por RMN de 1H mostró que la composición de este copolímero (designado a partir de ahora polímero 3A) es de un 52 % en peso de THEMA y una fracción molar m/n de 0.18/0.82. La determinación por GPC del peso molecular promedio de este polímero dió un valor de 33000 Daltons, con un índice de polidispersidad de 2.4.

20 Los espectros de RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 40°C) y de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 45°C) del polímero 3A se muestran en la Fig. 5 (A y B).

Síntesis de otros copolímeros a partir de THEMA y N,N-dimetilacrilamida (DMA)
25 (poli[THEMA-co-DMA]): Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para preparar el polímero 3A, pero variando la proporción de los dos monómeros (THEMA y DMA) según se indica a continuación, se obtuvieron los siguientes copolímeros:

30 1) Poli[THEMA-co-DMA] de fracción molar de 0.20 de DMA en la alimentación (polímero 3B):

Se disuelven 0.13 g de DMA y 1.87 g de THEMA en 13 mL de dioxano purificado (0.5M). A continuación se adiciona 47.2 mg de peróxido de benzoilo a una concentración de 1.5×10^{-2} M. Las condiciones de polimerización y aislamiento son las mismas que se han descrito más arriba para el polímero 3A.

5 Rendimiento de la polimerización (conversión porcentual en peso): 85 %.

Fracción molar $m/n = 0.79/0.21$

Peso molecular $M_n = 38000$ Dalton

Indice de polidispersidad $M_w/M_n = 2.8$

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): se muestra en la Figura 6.

10

2) Poli[THEMA-co-DMA] de fracción molar de 0.40 de DMA en la alimentación (polímero 3C):

Se disuelven 0.31 g de DMA y 1.69 g de THEMA en 15.65 mL de dioxano purificado (0.5M). A continuación se adiciona 56.81 mg de peróxido de benzoilo a una concentración de 1.5×10^{-2} M. Las condiciones de polimerización y aislamiento son las mismas que se han descrito más arriba para el polímero 3A.

15

Rendimiento de la polimerización (conversión porcentual en peso): 91.5 %

Fracción molar $m/n = 0.61/0.39$

20 Peso molecular $M_n = 35000$ Dalton

Indice de polidispersidad $M_w/M_n = 2.5$

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): se muestra en la Figura 7.

3) Poli[THEMA-co-DMA] de fracción molar de 0.60 de DMA en la alimentación (polímero 3D):

25

Se disuelven 0.58 g de DMA y 1.42 g de THEMA en 19.7 mL de dioxano purificado (0.5M). A continuación se adiciona 95.98 mg de peróxido de benzoilo a una concentración de 1.5×10^{-2} M. Las condiciones de polimerización y aislamiento son las mismas que se han descrito más arriba para el polímero 3A.

30

Rendimiento de la polimerización (conversión porcentual en peso): 89 %

Fracción molar $m/n = 0.42/0.58$

Peso molecular $M_n = 34000$ Dalton

Indice de polidispersidad $M_w/M_n = 2.6$

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): se muestra en la Figura 8.

5 Ejemplo 4: Síntesis de un copolímero a partir de THEMA y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS) (poli[THEMA-co-AMPS])

La estructura de este copolímero y su preparación se muestran en el esquema de la figura 9.

10 Para su preparación se disuelven en un frasco de Pyrex 1g de THEMA (obtenido en el ejemplo 1) y 0.144 g de AMPS en 12 mL de dioxano purificado/agua (9:1), siendo la concentración de la solución de 0.25 M. Como iniciador de la polimerización se utiliza 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN) a una concentración de 1.5×10^{-2} M, en este caso empleamos 59.1 mg. A continuación se
15 hace pasar corriente de N_2 a través de la solución con el fin de desplazar el oxígeno de la reacción, dos veces durante 30 minutos.

Se introduce el frasco cerrado en un baño termostatzado a 50°C durante 24 h, al cabo de este tiempo se evapora parte del disolvente en el rotavapor y a continuación se precipita el polímero con 100 mL de éter dietílico. La solución se
20 mantiene con agitación constante durante 1 h y a continuación se elimina el disolvente en el rotavapor. Se disuelve entonces el residuo en 10 mL de agua destilada, y se liofiliza. El rendimiento de este proceso es del 100 %.

A continuación se lleva a cabo la purificación del polímero, para ello se disuelve 500 mg del copolímero obtenido en 10 mL de cloroformo y se precipita
25 añadiendo esta disolución del copolímero sobre sobre 100 mL de éter etílico gota a gota, sometiendo al sistema a agitación constante durante 4 h. Al cabo de este tiempo se para la agitación y se separa el polímero precipitado por filtración a vacío para aislar el polímero, que se seca a vacío hasta pesada constante.

El análisis por RMN de ^1H mostró un copolímero con una fracción molar m/n de
30 0.77 en THEMA y 0.23 en AMPS.

La determinación por GPC del peso molecular promedio de este copolímero fue de 43000 Dalton, con un índice de polidispersidad de 2.5.

Los espectros de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6 , 40°C) y de ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6 , 40 °C) del copolímero descrito en este ejemplo se muestran en la figura 10 (A y B).

5 **Ejemplo 5: Ensayo de liberación del compuesto antiagregante contenido en un polímero de fórmula I en plasma de rata**

La liberación del compuesto antiagregante de los polímeros de la presente invención se puede evaluar utilizando un ensayo *in vitro* consistente en incubar a 37° C y con agitación constante, plasma de rata al que se le añade una disolución
10 del polímero deseado y determinar a distintos tiempos la liberación de fármaco por HPLC. Paralelamente, y con el fin de comprobar la linealidad y exactitud del método, se lleva a cabo el mismo ensayo pero con disoluciones de fármaco preparadas directamente.

a) Obtención del plasma

15 Para la obtención del plasma de rata se emplea la técnica de punción cardiaca, que consiste en introducir el animal en una cámara previamente saturada de éter dietílico y esperar a que el animal alcance el estado de anestesia, momento en el cual es colocado en posición ventral y fijado a una tabla para realizar una punción a través de los espacios intercostales hasta alcanzar el
20 corazón. La sangre es transferida a unos tubos de polipropileno que contienen un 20% de solución de citrato sódico al 3.2% como anticoagulante, se cierra los tubos y se homogeneizan manualmente. A continuación se centrifuga la sangre a 2000 g, obteniéndose así el plasma.

b) Preparación de las disoluciones

25 Para este ensayo se utilizó el polímero 3A obtenido en el ejemplo 3. Este polímero es portador de triflusal. En este caso, debido a que es conocida la hidrólisis del triflusal en medios acuosos para dar su metabolito, el HTB, se realizó el seguimiento por HPLC de la liberación de HTB.

El polímero pulverizado se disuelve en metanol y se preparan disoluciones
30 de concentración 0.96 mg/mL, equivalentes a una concentración total de HTB de 1.4 mM. Paralelamente, se lleva a cabo el mismo ensayo con soluciones stock de

HTB para obtener una recta de calibrado adecuada. Las concentraciones de HTB utilizadas para ello son: 1.25 mM, 1.5 mM, 6.2 mM y 9.3 mM.

c) Ensayo de liberación

Una vez obtenido el plasma de rata como se ha especificado en el apartado a), se divide en volúmenes de 0.2 mL que se reparten en tubos de polipropileno, a cada uno de los cuales se añade 10 µL de disolución del polímero correspondiente. Se introduce la batería de tubos en un baño a 37 °C y con agitación constante y se toman muestras a distintos tiempos, las cuales se analizan mediante HPLC, utilizando las siguientes condiciones:

- Columna C-18 de Waters µBoundapak 3.9x300 mm;
- Bomba Perkin Elmer LC-250;
- Detector UV/Vis Perkin-Elmer LC-95; $\lambda = 305$ nm.
- Registrador Waters 770 Data Module
- Fase móvil: disolución acuosa de Pic A- metanol, 60:40, microfiltrada y desgasificada.

Antes de ser analizadas las muestras por HPLC se lleva a cabo un pretratamiento precipitando las proteínas plasmáticas con metanol 1:5, seguido de centrifugación a 15000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se mezcla con un volumen igual de fase móvil, se microfiltra y se inyecta en el cromatógrafo.

d) Resultados

Los resultados obtenidos en este ensayo se muestran en la figura 11, donde se observa una liberación de HTB del polímero 3A que es tiempo-dependiente.

Ejemplo 6: Ejemplo de preparación de un recubrimiento con un polímero de fórmula I

Se sumergen prótesis vasculares de Goretex® comerciales en una solución de dioxano/etanol 1:1 al 2% en peso del polímero del ejemplo 2 durante 30 min. Los segmentos húmedos de las prótesis se secan a temperatura ambiente en una atmósfera controlada de nitrógeno hasta pesada constante. El espesor y cantidad del recubrimiento se determinan midiendo el aumento en peso de la prótesis recubierta respecto al peso original de la prótesis sin recubrir. Se obtienen recubrimientos homogéneos de aprox. 3-5 micras de espesor.

Se ha comprobado experimentalmente por gravimetría y por microscopía óptica y electrónica de barrido la estabilidad de dicho recubrimiento en condiciones de flujo sanguíneo durante cinco días, cuando se han analizado prótesis de Goretex recubiertas en un circuito extracorpóreo.

- 5 Se obtienen resultados similares usando el polímero 3A obtenido en el ejemplo 3.

Ejemplo 7: Evaluación de las propiedades trombogénicas de un material no biológico recubierto con un polímero de la invención

- 10 El efecto de la aplicación de un polímero de la invención como recubrimiento de un material no biológico sobre las propiedades trombogénicas del mismo se puede evaluar *in vitro* mediante el estudio de la agregación plaquetaria sobre el material recubierto con un polímero de la invención en comparación con la observada en dicho material sin recubrir; el análisis de la
15 agregación plaquetaria se puede realizar determinando la cantidad de plaquetas retenidas sobre el material o bien mediante microscopía electrónica de barrido (MEB).

a) Método

- Para la realización de este estudio se utiliza plasma rico en plaquetas (PRP)
20 procedente de sangre arterial de oveja obtenido por centrifugación de 40 mL de sangre a 1500 rpm durante 10 min. Transcurrido este tiempo, se retira el sobrenadante y se hace un recuento de plaquetas en un contador hematológico Serono-3000. El material no biológico utilizado en el experimento son injertos vasculares de Goretex® de 4 mm de diámetro interno. Se utiliza un grupo de
25 prótesis recubiertas con un polímero y un grupo control (prótesis no recubiertas).

- Se monta las prótesis sobre cámaras de siembra y se añade 100 µL de PRP. Las cámaras se incuban a 37 °C en una estufa de cultivo (5% CO₂) durante diferentes tiempos de estudio. Transcurrido el tiempo de estudio, se lavan las
prótesis tres veces con MEM (Minimal Essential Medium) para eliminar las
30 plaquetas no retenidas y se determina el número de plaquetas retenidas en las prótesis en comparación con el grupo control de forma indirecta a través del recuento del número de plaquetas recuperadas en cada uno de los tiempos.

Finalizado el estudio se fijan las muestras con glutaraldehído, se lavan con solución de tampón de pH 7.4, se deshidratan en series graduales de acetona y se metalizan con oro/paladio para su estudio por MEB utilizando un microscopio electrónico de barrido Zeiss 950 DSM.

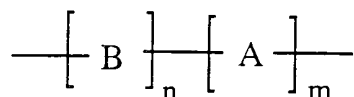
5 **b) Resultados**

Utilizando este ensayo, se ha observado que el recubrimiento de prótesis de Goretex® con una fina capa del polímero obtenido en el ejemplo 2 siguiendo el método descrito en el ejemplo 6 disminuye la retención de plaquetas en comparación con las mismas prótesis no recubiertas. Asimismo, el análisis por
10 MEB muestra que las plaquetas se hallan menos agregadas en el caso de las prótesis recubiertas, mientras que las prótesis no recubiertas (grupo control) presentan dominios coagulados de plaquetas agregadas con una fuerte adhesión a la estructura porosa de la superficie de Goretex®.

Estos resultados demuestran la utilidad de los polímeros de la invención
15 para mejorar las propiedades trombogénicas de materiales no biológicos que deban estar en contacto con la sangre durante su uso.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto polimérico de fórmula general relativa I



(I)

5

donde:

A representa un residuo de un monómero polimerizable de tipo acrílico o
vinílico portador de triflusal o HTB, donde el triflusal o el HTB se hallan unidos al
resto de la molécula del monómero a través de un enlace covalente hidrolizable *in*
10 *vivo*;

B representa un residuo de un segundo monómero polimerizable;

m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el
polímero de modo que m + n es siempre 1 y siendo m siempre distinto de 0;

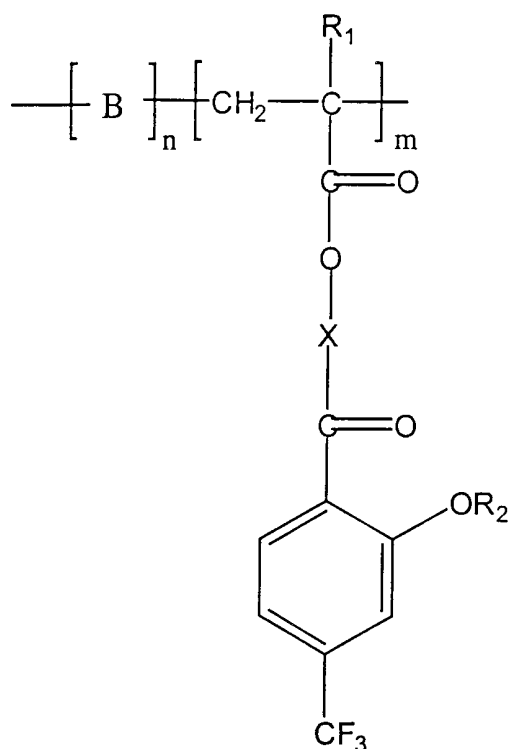
y donde la distribución de las unidades A y B en el polímero es al azar.

15 2.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el enlace covalente
hidrolizable a través del cual se halla unido el triflusal o el HTB es de tipo éster
carboxílico.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde n representa 0.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde n es distinto de 0.

20 5.- Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula relativa Ia:



(Ia)

en donde: R_1 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;

R_2 representa $-\text{COCH}_3$ ó hidrógeno;

X representa un grupo $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$;

5 p representa un número entero de 1 a 100; y

B, m y n tienen el significado descrito en la reivindicación 1.

6.- Un compuesto según la reivindicación 5 en donde R_1 representa metilo y p representa 1.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6 en donde n representa 0.

10 8.- Un compuesto según la reivindicación 6 en donde n es distinto de 0.

9.- Un compuesto según la reivindicación 8 en donde B representa un residuo de metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, N-vinilpirrolidona, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, acetato de vinilo o ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico.

15 10.- Un compuesto según la reivindicación 9 en donde B representa un residuo de N,N-dimetilacrilamida.

11.- Un compuesto según la reivindicación 9 en donde B representa un residuo de ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico.

12.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores de peso molecular promedio entre 10000 y 100000 Daltons.

13.- Un compuesto según la reivindicación 7 en donde R_2 representa $-\text{COCH}_3$.

14.- Un compuesto según la reivindicación 13 teniendo un peso molecular promedio de 48000 Daltons, un índice de polidispersidad de 1.8 y un espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C según muestra la Figura 3.

15.- Un compuesto según la reivindicación 10 en donde R_2 representa $-\text{COCH}_3$.

16.- Un compuesto según la reivindicación 11 en donde R_2 representa $-\text{COCH}_3$.

17.- Un compuesto según la reivindicación 15 con una fracción molar m de aproximadamente 0.2 y una fracción molar n de aproximadamente 0.8, un peso molecular promedio de 33000 Daltons, un índice de polidispersidad de 2.4 y un espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C según muestra la Figura 5.

18.- Un compuesto según la reivindicación 15 con una fracción molar m de aproximadamente 0.4 y una fracción molar n de aproximadamente 0.6, un peso molecular promedio de 34000 Daltons, un índice de polidispersidad de 2.6 y un espectro de RMN de ^1H según muestra la Figura 8.

19.- Un compuesto según la reivindicación 15 con una fracción molar m de aproximadamente 0.6 y una fracción molar n de aproximadamente 0.4, un peso molecular promedio de 35000 Daltons, un índice de polidispersidad de 2.5 y un espectro de RMN de ^1H según muestra la Figura 7.

20.- Un compuesto según la reivindicación 15 con una fracción molar m de aproximadamente 0.8 y una fracción molar n de aproximadamente 0.2, un peso molecular promedio de 38000 Daltons, un índice de polidispersidad de 2.8 y un espectro de RMN de ^1H según muestra la Figura 6.

21.- Un compuesto según la reivindicación 16 con una fracción molar m de aproximadamente 0.8 y una fracción molar n de aproximadamente 0.2, un peso molecular promedio de 43000 Daltons, un índice de polidispersidad de 2.5 y un espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C según muestra la Figura 10.

22.- Un procedimiento de preparación de un compuesto polimérico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la polimerización radical de un monómero A y opcionalmente un segundo monómero B en las proporciones molares m y n , respectivamente, donde A, B, m y

n tienen el significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un iniciador de la polimerización, en el seno de un disolvente adecuado.

23.- Uso de un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 como recubrimiento de materiales no biológicos.

5 24.- Uso según la reivindicación 23 en donde el material no biológico es una prótesis vascular, una válvula cardíaca artificial o un stent.

25.- Uso del triflusal o el HTB en la preparación de compuestos poliméricos biocompatibles para el recubrimiento de materiales no biológicos.

10 26.- Uso según la reivindicación 25 en donde el material no biológico es una prótesis vascular, una válvula cardíaca artificial o un stent.

27.- Un artículo o dispositivo que comprende una superficie de un material no biológico que vaya a estar en contacto con la sangre durante su uso recubierto con un polímero portador de triflusal o HTB de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

15 28.- Un artículo o dispositivo según la reivindicación 27 que consiste en una prótesis vascular, una válvula cardíaca artificial o un stent.

29.- Procedimiento para preparar un artículo o dispositivo según la reivindicación 27 ó 28 que comprende recubrir dicho artículo o dispositivo con un polímero portador de triflusal o HTB de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

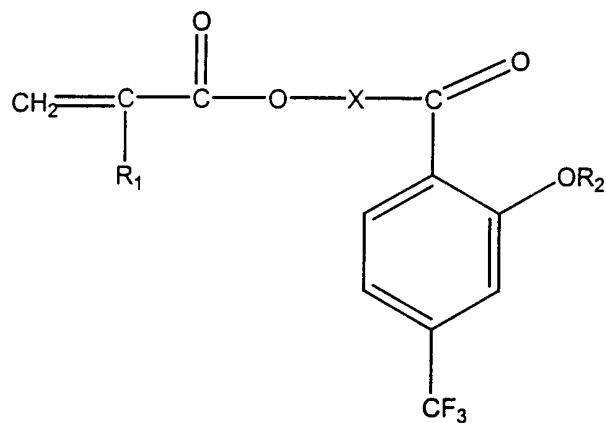
20 30.- Uso de un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 como sistema de liberación controlada de triflusal o HTB.

31.- Uso de un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades para las cuales el triflusal o el HTB están indicados.

32.- Uso de un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades tromboembólicas.

30 33.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto polimérico de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

34.- Un compuesto de fórmula II



(II)

5

donde: R_1 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;
 R_2 representa $-COCH_3$ ó hidrógeno;
 X representa un grupo $-(CH_2CH_2O)_p-$; y
 p representa un número entero de 1 a 100.

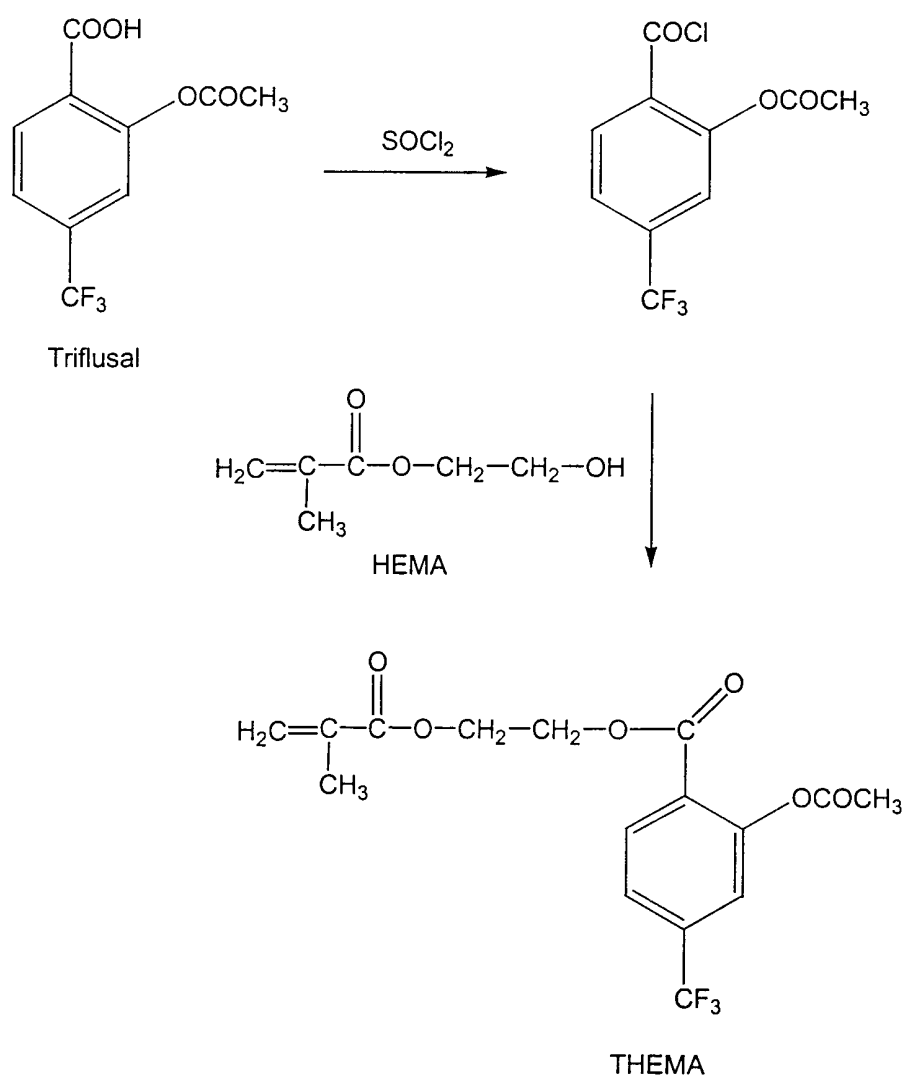
10

35.- Un compuesto según la reivindicación 34 donde R_1 representa metilo y p representa 1.

36.- El compuesto 2-(acetiloxi)-4-(trifluorometil)benzoato de 2-(metacriloiloxi)etilo.

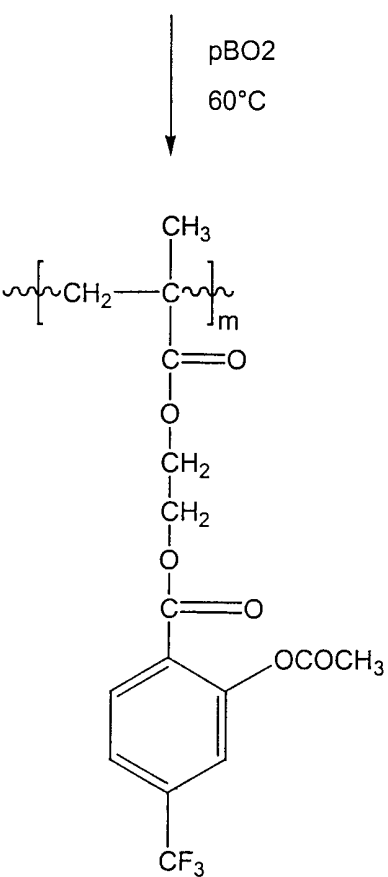
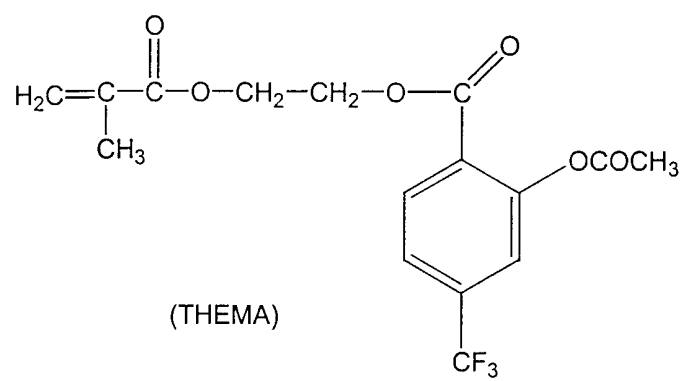
1/14

Fig. 1



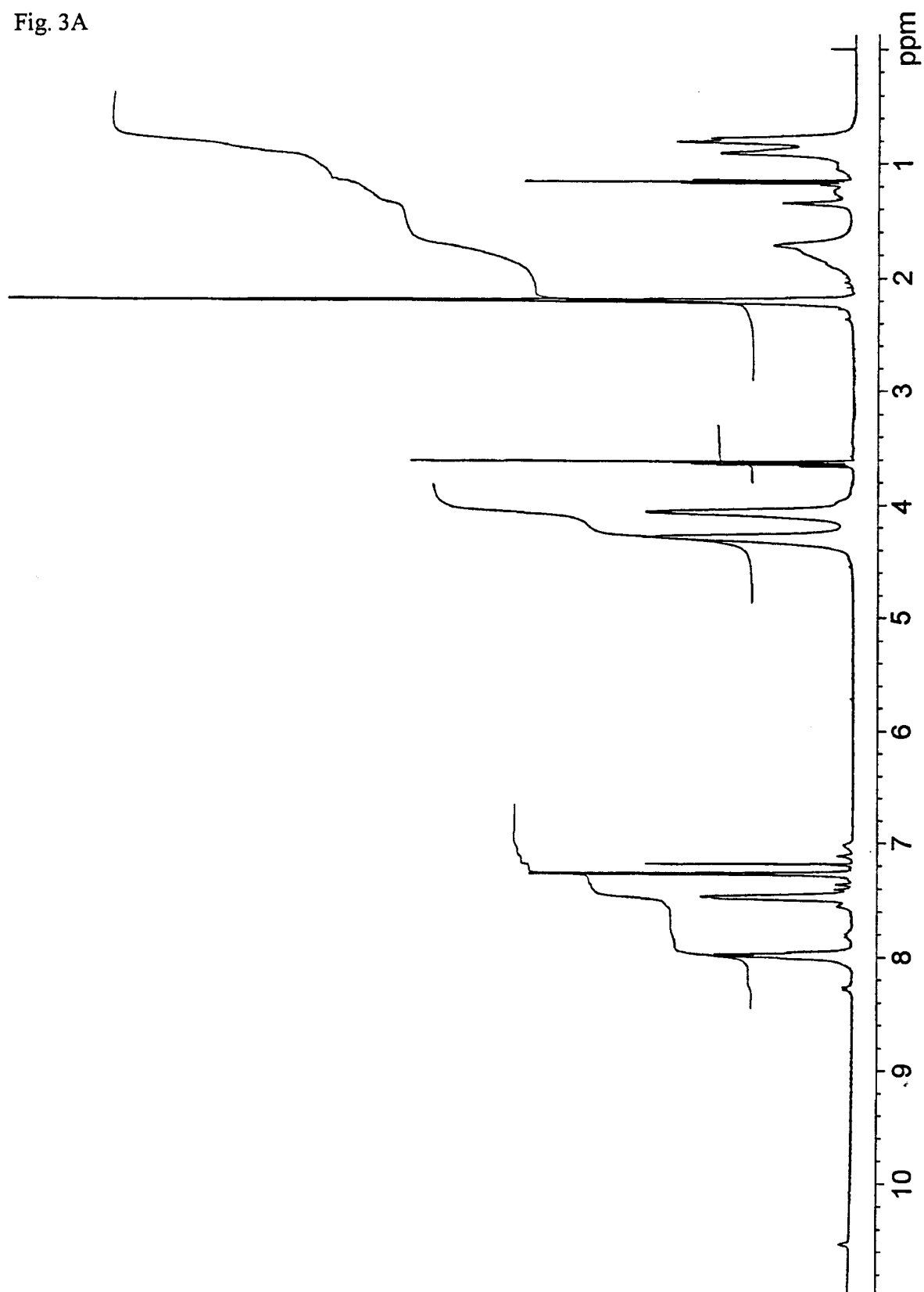
2/14

Fig. 2



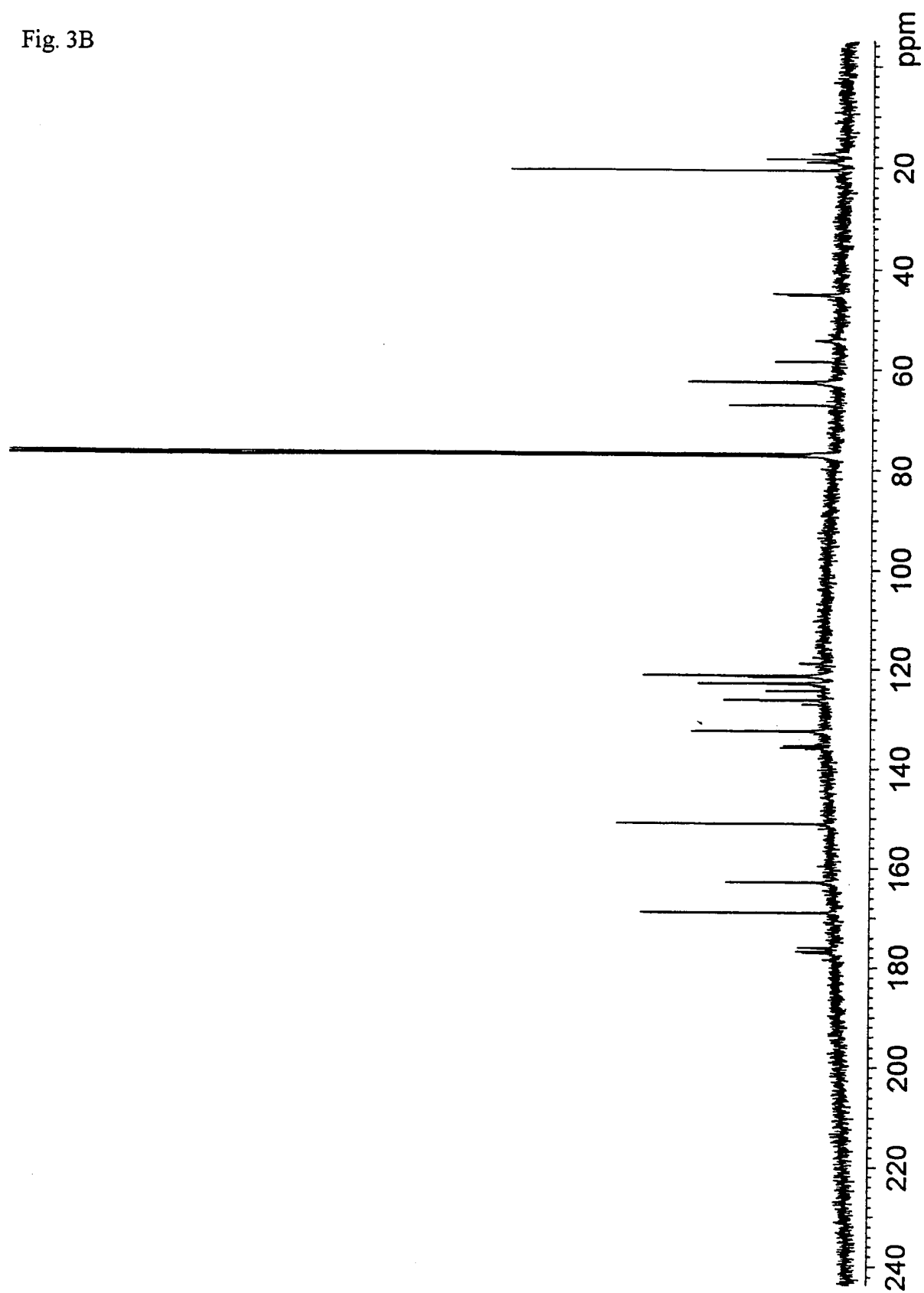
poli[THEMA]

Fig. 3A



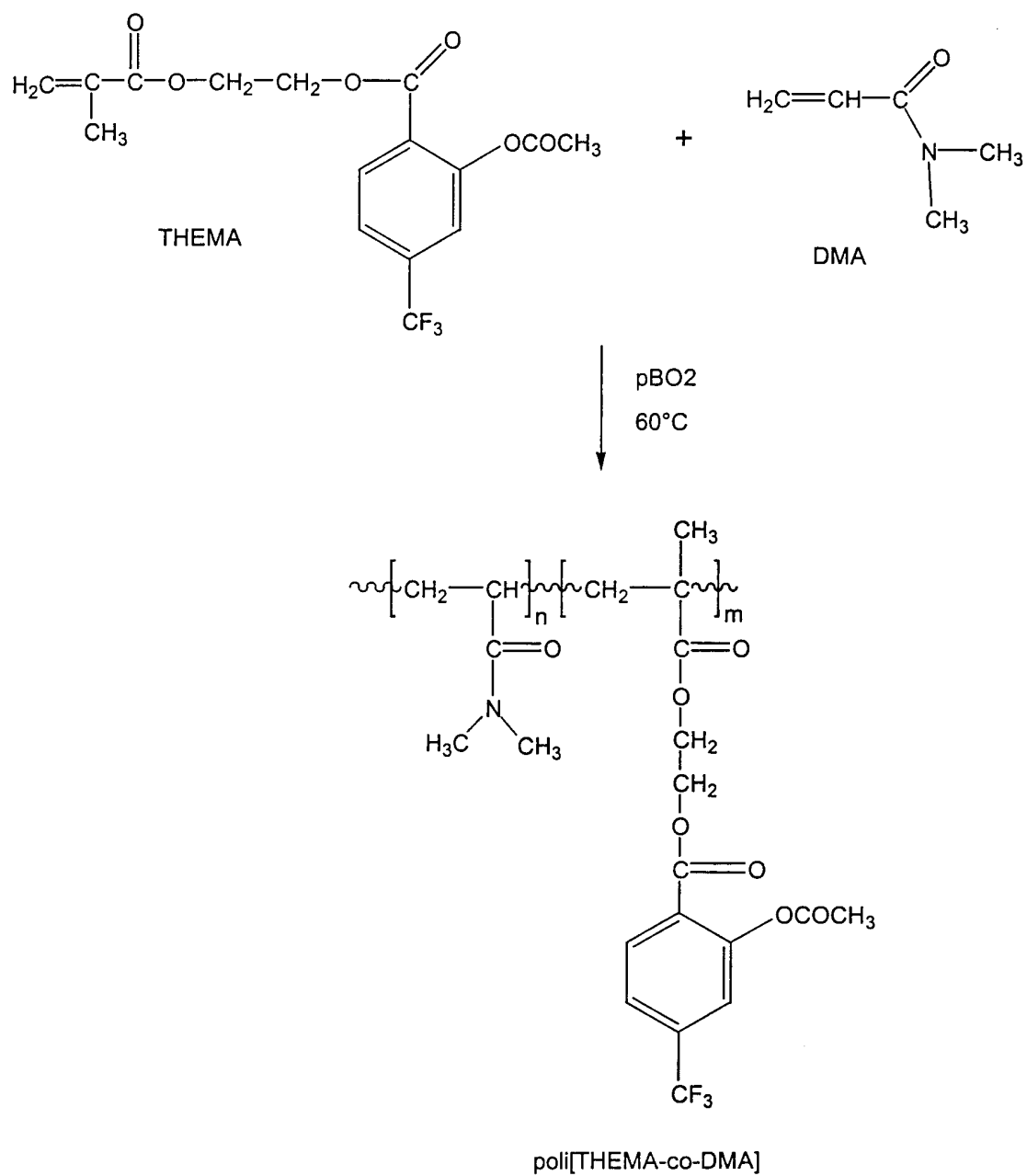
4/14

Fig. 3B



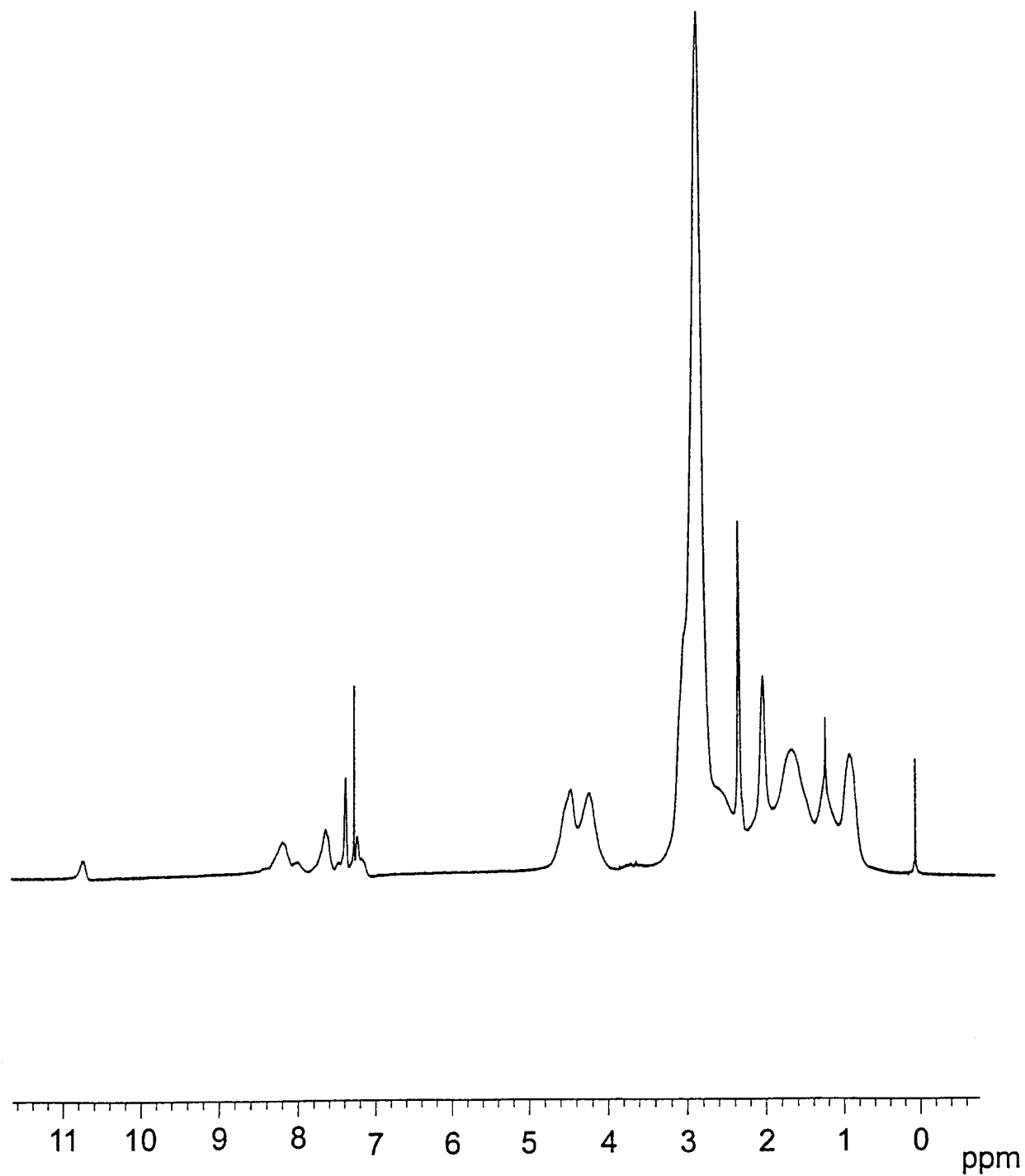
5/14

Fig. 4



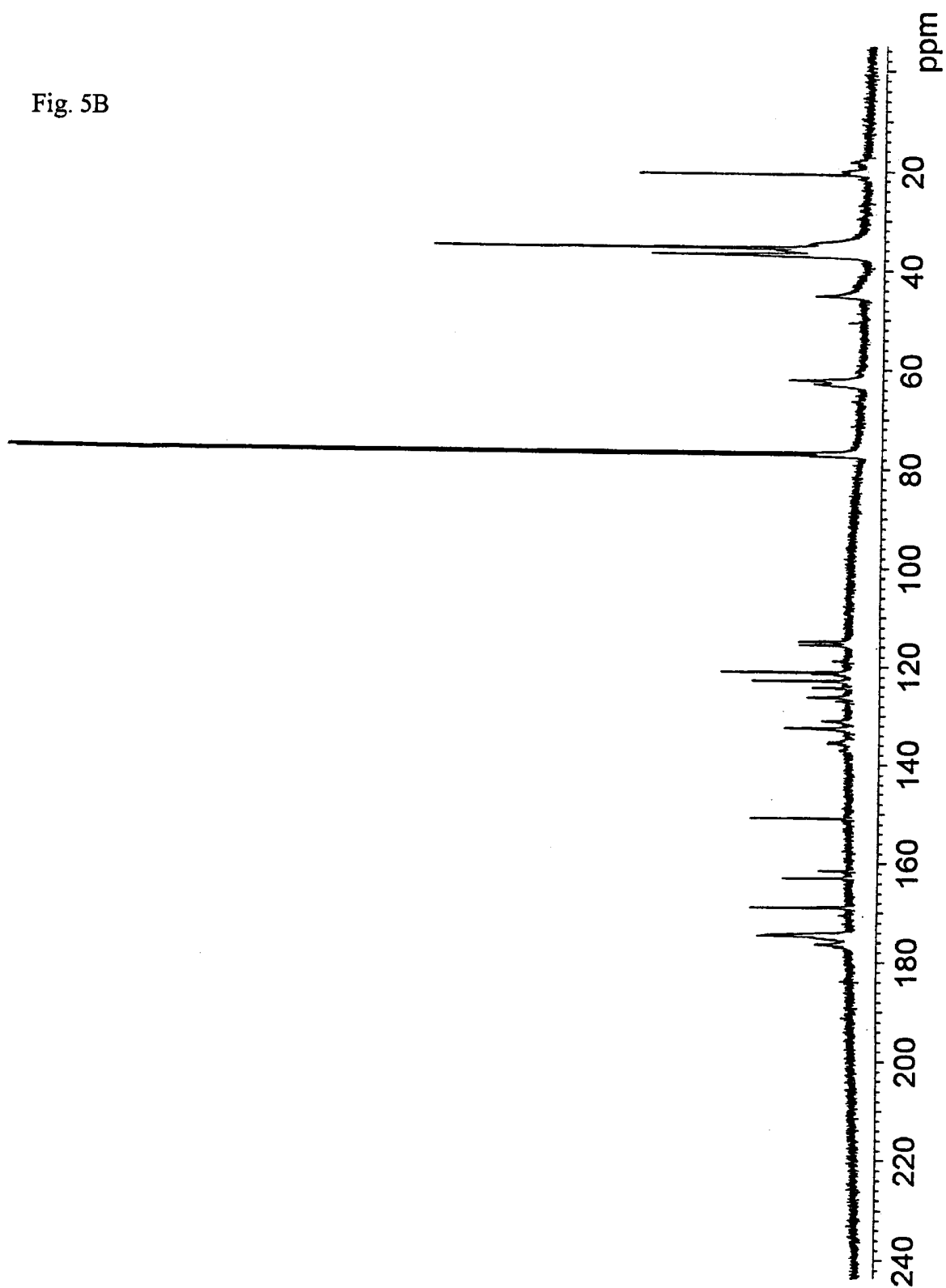
6/14

Fig. 5A



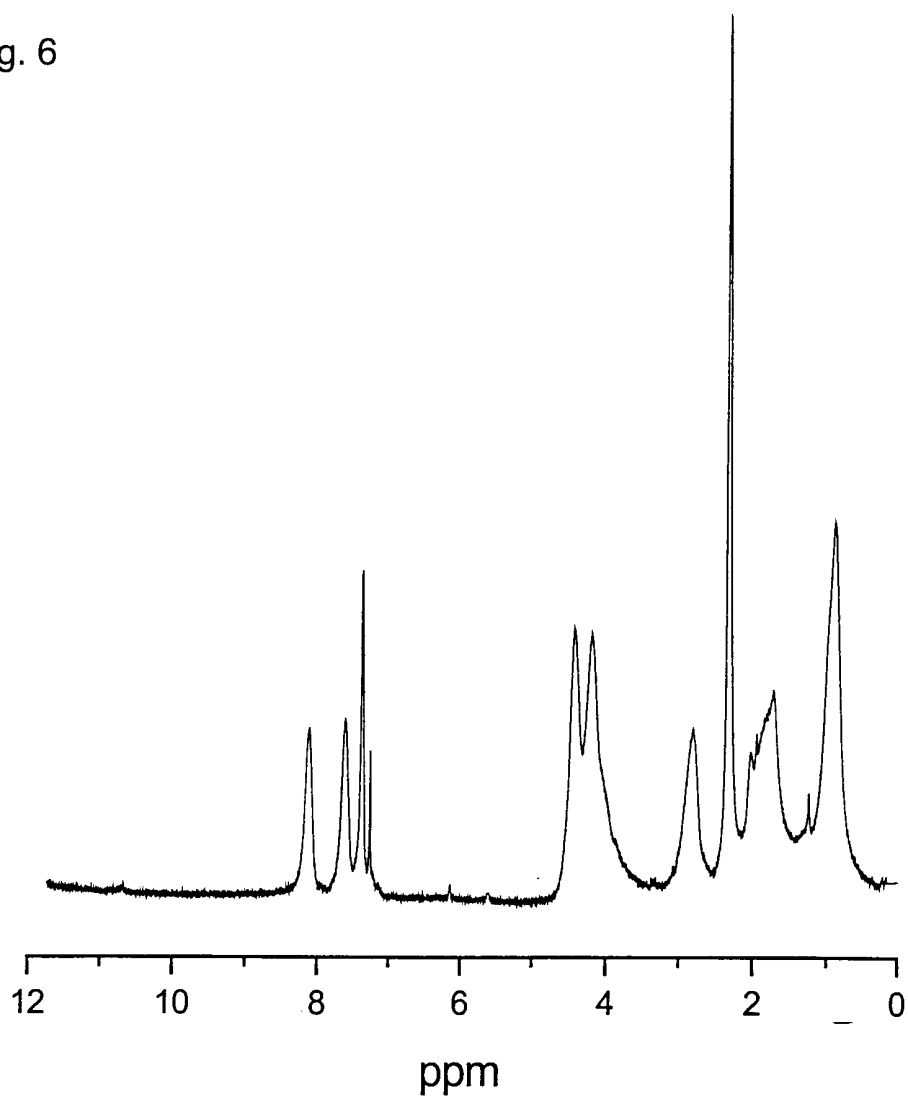
7/14

Fig. 5B



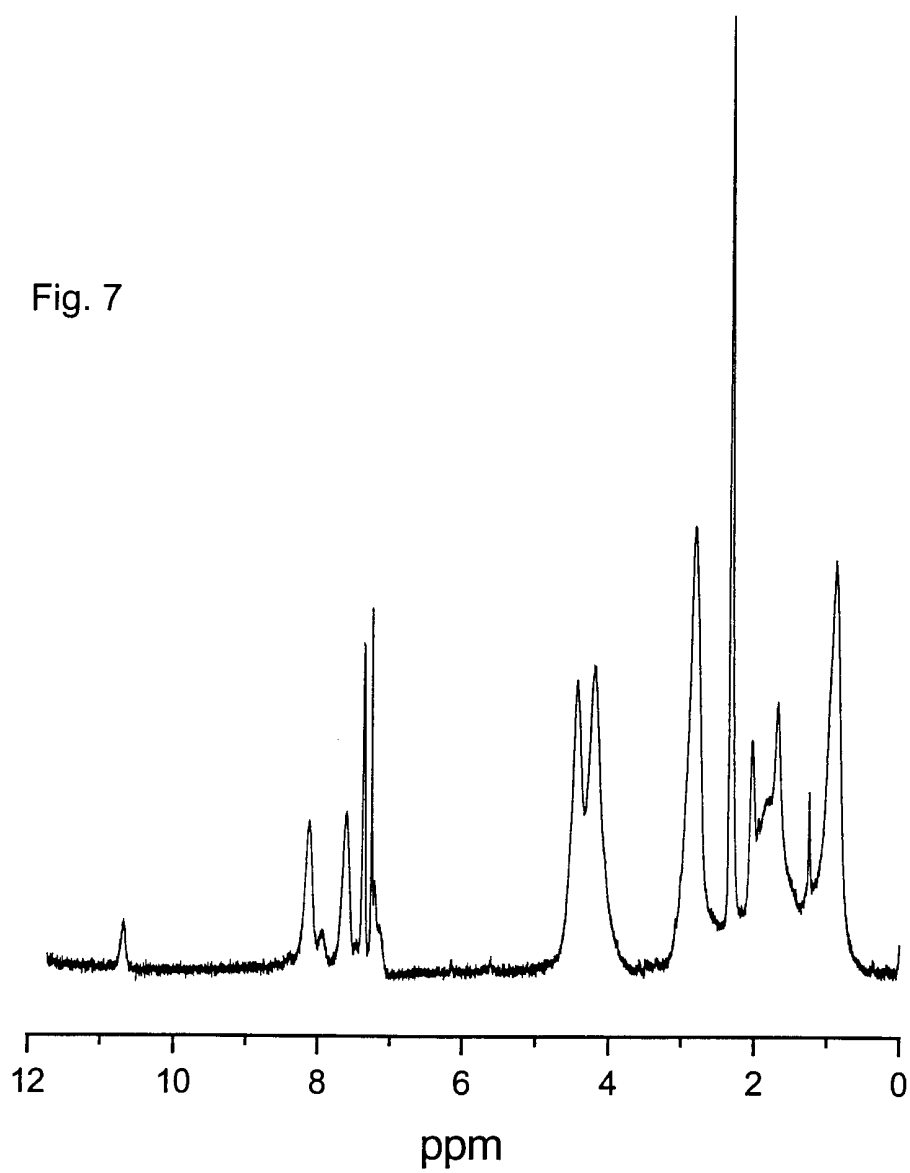
8/14

Fig. 6



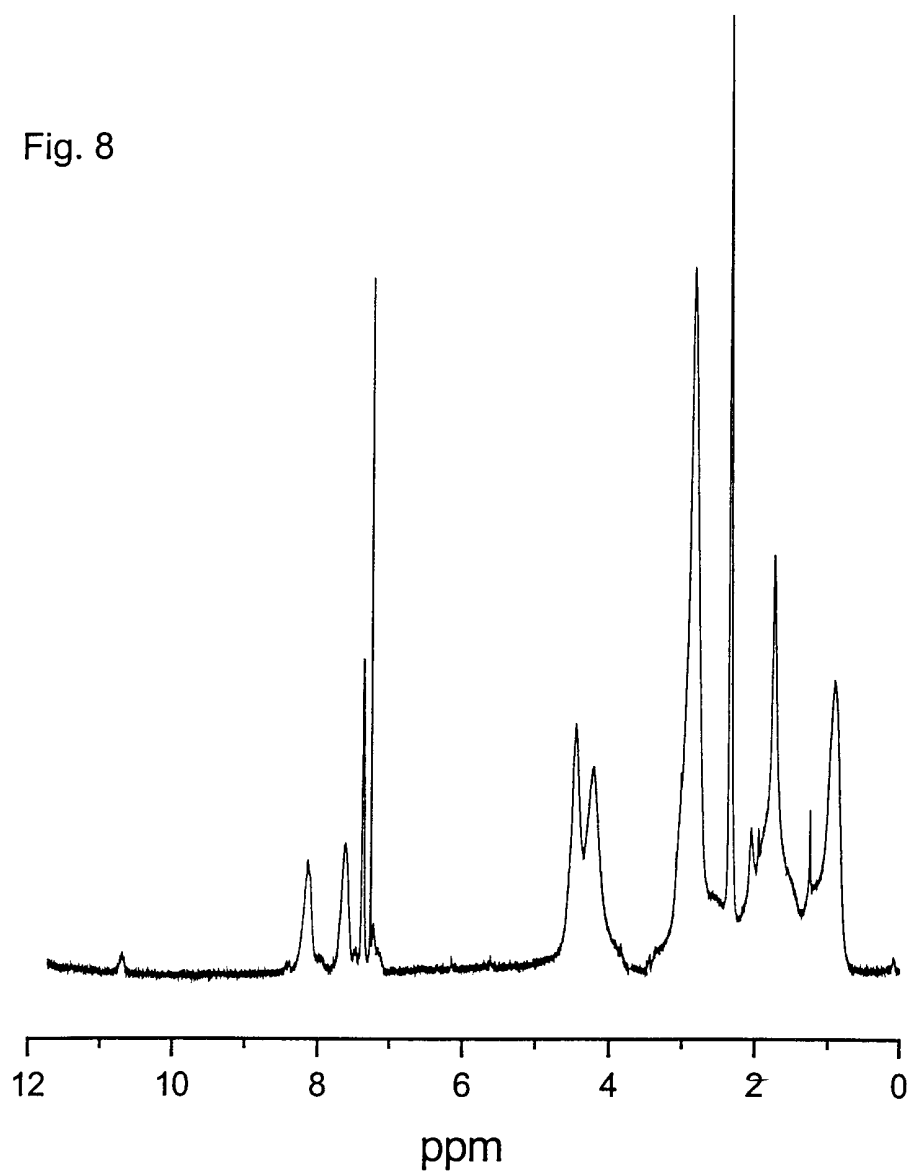
9/14

Fig. 7



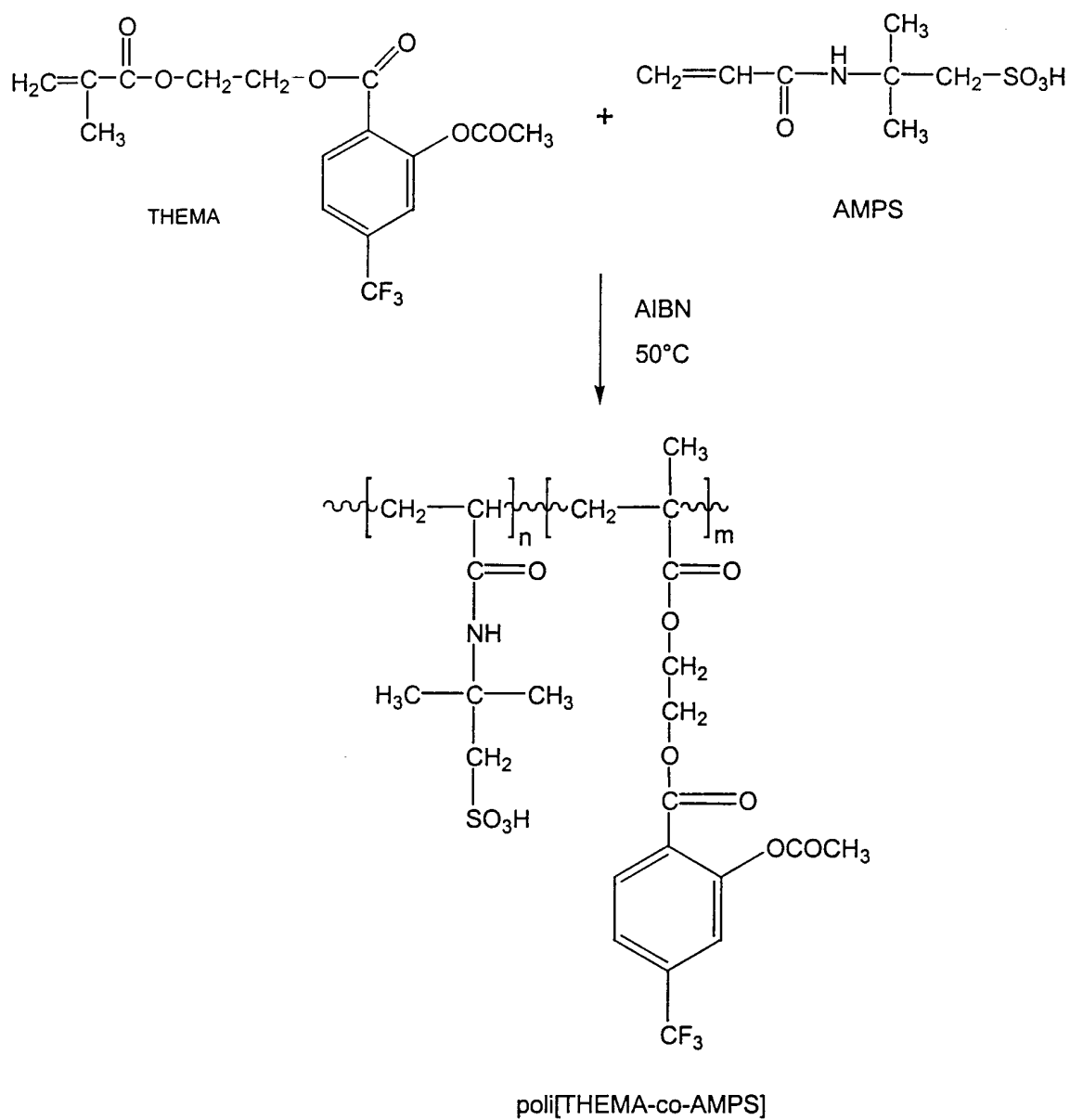
10/14

Fig. 8



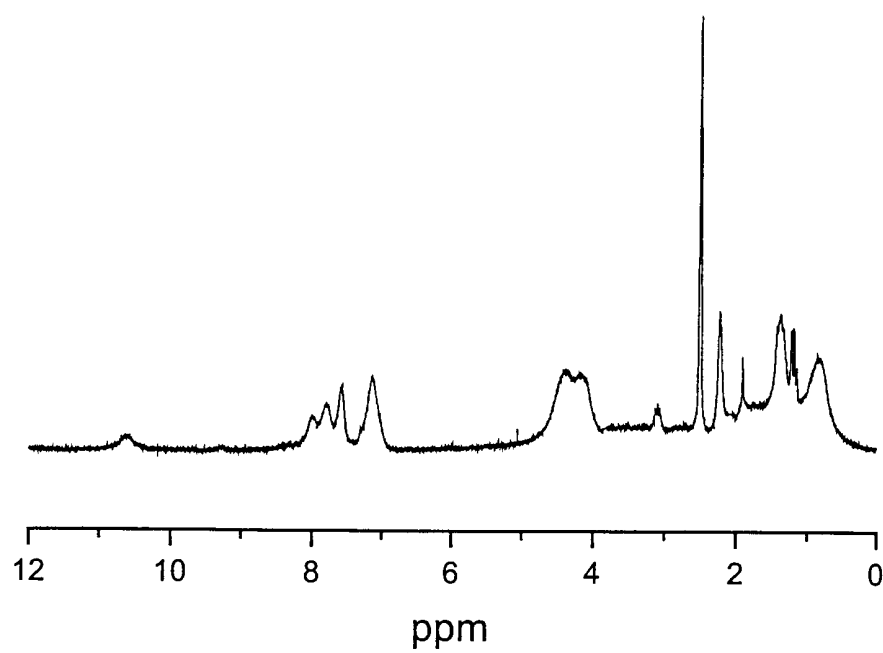
11/14

Fig. 9



12/14

Fig. 10A



13/14

Fig. 10B

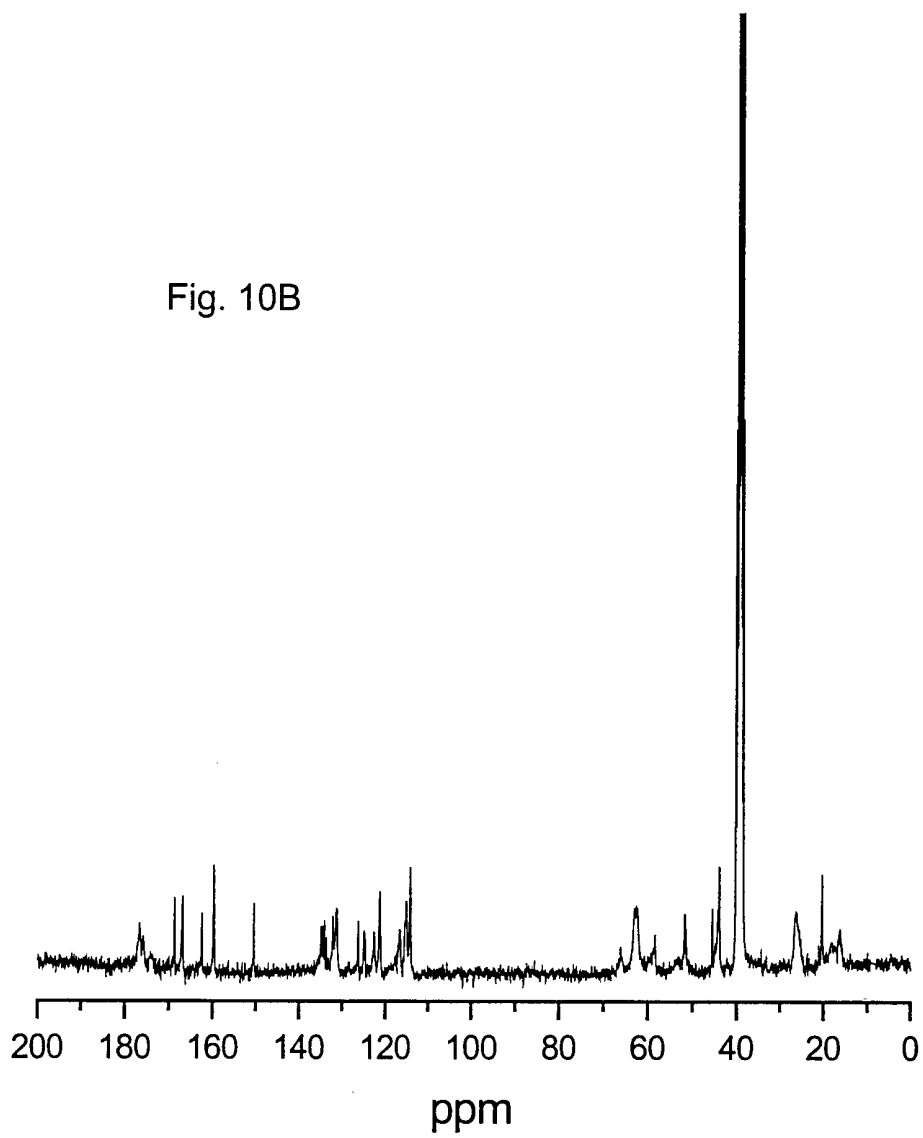
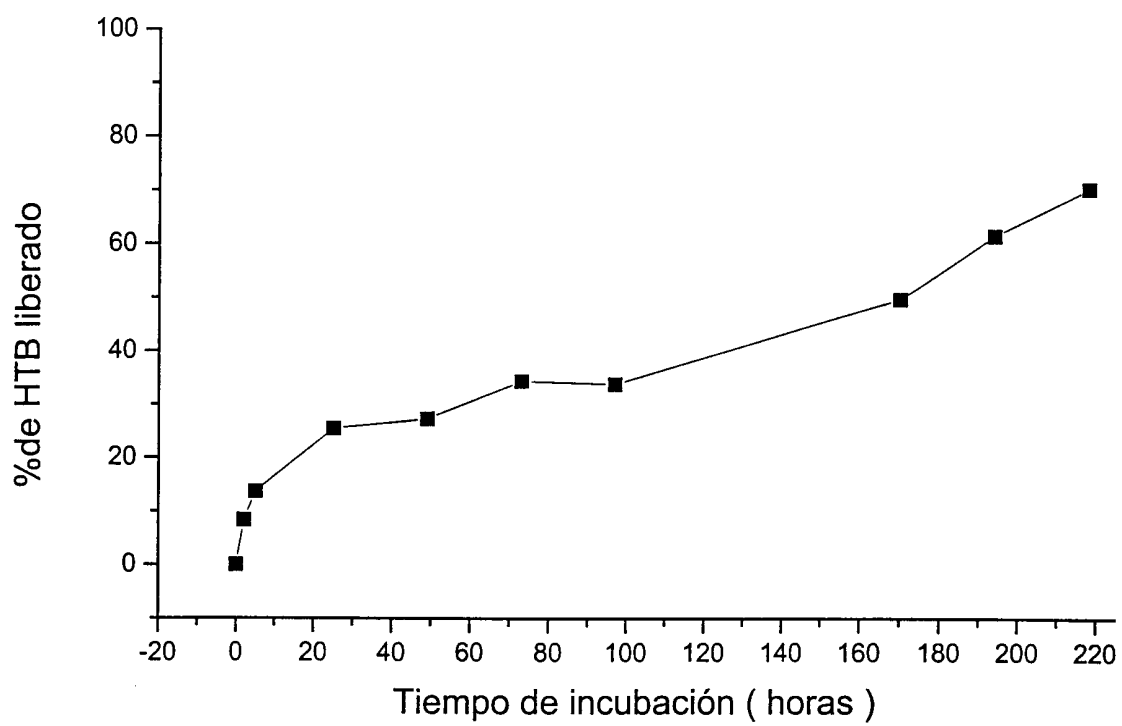


Fig. 11



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES00/ 00335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 : A61L 33/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7. A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searche		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CIBEPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Rodriguez, G.et al. : New resorbable polymeric systems with Antithrombogenic activity. . J. Mater. Sci. Mater. Med. 199, vol.10 (12) pages 873-878, the whole document	1-36
Y	WO 974 1164 A (LUTHRA) 06 November 1997 (06.11.97) Abrasct, claims	1,2, 4-6, 8,9,11,23,24, 27-33
Y	US 4096252 A (BARRA et al.) 20 June 1978 (20.06.78) claims	1,2, 4-6,8,9,11,23,24, 27-33
A	EP 351314 A (TERUMO KBUSHIKI KAISHA), 17 January 1990 (17.01.90) the whole document	1-33
A	GB 2167665 A (THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL) 04 June 1986 (04.06.86) The whole document	1-33
A	EP 596615 A (MEDTRONIC, INC.) 11 May 1994 (11.05.94) the whole document	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November 2000 (24.11.00)		Date of mailing of the international search report 11 December 2000 (11.12.00)
Name and mailing address of the ISA/ SPTO		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 00/00335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9741164 A	06.11.1997	AT 188713 T AU 2645997 CA 2252597 DE 69701140 D,T EP 896600 A,B ES 2143859 T PT 896600 T US 6096798 A	15.01.2000 19.11.1997 06.11.1997 17.02.2000 17.02.1999 16.05.2000 28.04.2000 01.08.2000
US 4096252 A	20.06.1978	AU 2588077 A AU 5415686 A AU 2747788 A BE 855588 A CA 1090705 A DE 2641556 A,C DE 2661085 C ES 459855 A FI 771842 A FR 2354335 A,B GB 1588633 A GR 63213 A IE 45962 B JP 52156831 A JP 59014007 B JP 1241238 C NL 7706433 A PT 66637 A,B US 4110442 A ZA 7703459 A	14.12.1978 31.07.1986 27.04.1989 03.10.1977 02.12.1980 29.12.1977 07.04.1988 01.04.1978 11.12.1977 06.01.1978 29.04.1981 09.10.1979 12.01.1983 27.12.1977 02.04.1984 26.11.1984 13.12.1977 01.07.1977 29.08.1978 30.05.1978
EP 351314 A	17.01.1990	DE 68920925 D,T JP 2021875 A JP 2046856 A JP 2711112 B JP 2119867 A JP 6038851 B	16.03.1995 24.01.1990 16.02.1990 10.02.1998 07.05.1990 25.05.1994
GB 2167665 A	04.06.1986	DE 3542703 A	05.06.1986
EP 596615 A	11.05.1994	JP 7016291 A US 5344455 A US 5476509 A US 5545213 A	20.01.1995 06.09.1994 19.12.1995 13.08.1996

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 00/00335

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61L 33/14

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ A61L

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones
P,X	Rodríguez, G. et al.: New Resorbable polymeric systems with antithrombogenic activity. J. Mater. Sci. Mater. Med. 199, vol. 10 (12) páginas 873-878, todo el documento	1-36
Y	WO 9741164 A (LUTHRA) 06.11.1997. Resumen, reivindicaciones	1,2, 4-6, 8,9,11,23,24, 27-33
Y	US 4096252 A (BARRA et al.) 20.06.1978. Reivindicaciones	1,2, 4-6, 8,9,11,23,24, 27-33
A	EP 351314 A (TERUMO KBUSHIKI KAISHA), 17.01.1990, todo el documento	1-33
A	GB 2167665 A (THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL) 04.06.1986, todo el documento	1-33
A	EP 596615 A (MEDTRONIC, INC.) 11.05.1994, todo el documento	1-33

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 24 Noviembre 2000 (24.11.2000)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
11 DIC 2000 11. 12. 00

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
HORTENSIA AYLAGAS
nº de teléfono + 34 91 34955475

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 00/00335

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9741164 A	06.11.1997	AT 188713 T AU 2645997 CA 2252597 DE 69701140 D,T EP 896600 A,B ES 2143859 T PT 896600 T US 6096798 A	15.01.2000 19.11.1997 06.11.1997 17.02.2000 17.02.1999 16.05.2000 28.04.2000 01.08.2000
US 4096252 A	20.06.1978	AU 2588077 A AU 5415686 A AU 2747788 A BE 855588 A CA 1090705 A DE 2641556 A,C DE 2661085 C ES 459855 A FI 771842 A FR 2354335 A,B GB 1588633 A GR 63213 A IE 45962 B JP 52156831 A JP 59014007 B JP 1241238 C NL 7706433 A PT 66637 A,B US 4110442 A ZA 7703459 A	14.12.1978 31.07.1986 27.04.1989 03.10.1977 02.12.1980 29.12.1977 07.04.1988 01.04.1978 11.12.1977 06.01.1978 29.04.1981 09.10.1979 12.01.1983 27.12.1977 02.04.1984 26.11.1984 13.12.1977 01.07.1977 29.08.1978 30.05.1978
EP 351314 A	17.01.1990	DE 68920925 D,T JP 2021875 A JP 2046856 A JP 2711112 B JP 2119867 A JP 6038851 B	16.03.1995 24.01.1990 16.02.1990 10.02.1998 07.05.1990 25.05.1994
GB 2167665 A	04.06.1986	DE 3542703 A	05.06.1986
EP 596615 A	11.05.1994	JP 7016291 A US 5344455 A US 5476509 A US 5545213 A	20.01.1995 06.09.1994 19.12.1995 13.08.1996