



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013005754-8 B1



(22) Data do Depósito: 02/09/2011

(45) Data de Concessão: 29/01/2019

(54) Título: REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO, CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS, SOLUÇÃO AQUOSA, MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COPOLÍMERO E COPOLÍMERO

(51) Int.Cl.: A61L 29/08; A61L 31/10; A61N 1/375; C08L 39/06.

(30) Prioridade Unionista: 08/09/2010 US 12/877,233.

(73) Titular(es): BIOINTERACTIONS LTD.

(72) Inventor(es): SHIVPAL S. SANDHU; ALAN RHODES; SIMON JON ONIS.

(86) Pedido PCT: PCT GB2011001291 de 02/09/2011

(87) Publicação PCT: WO 2012/032283 de 15/03/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/03/2013

(57) Resumo: REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO, CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS, MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO E PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COPOLÍMERO, em que substratos podem ser revestidos com os copolímeros de N-vinilpirrolidona e aril cetonas; os processos são descritos para fabricar os copolímeros de peso molecular - elevado com as cetonas dispersas aleatoriamente no copolímero.

"REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO, CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS, SOLUÇÃO AQUOSA, MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COPOLÍMERO E COPOLÍMERO"

Campo de aplicação

[001] O campo técnico, em geral, refere-se a revestimentos de dispositivos médicos e polímeros para o mesmo.

Histórico

[002] Os dispositivos médicos podem se beneficiar de revestimentos que aumentam a biocompatibilidade e outras propriedades superficiais. Os revestimentos fornecem propriedades de superfície desejáveis sem sacrificar as propriedades mecânicas do substrato subjacente.

Sumário

[003] Uma configuração do presente pedido de patente de invenção é um copolímero de N-vinilpirrolidona e monômeros de diaril cetona. As unidades monoméricas de diaril cetona estão dispersas aleatoriamente ao longo do comprimento do copolímero. Em contraste, a um método convencional de síntese que coloca as subunidades de diaril cetona em grupos de modo que o copolímero não é formado. Estes copolímeros foram descobertos para proporcionar revestimentos com propriedades desejáveis.

[004] O copolímero de N-vinilpirrolidona e diaril cetona pode ser produzido em uma forma solúvel em água, com um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, com pelo menos cerca de 60% em peso de N-vinilpirrolidona, e com não mais que cerca de 5 % em peso de

monómero diaril cetona. A natureza solúvel em água do copolímero contribui para hidrofiliabilidade dos revestimentos feitos com o copolímero. O peso molecular de mais de cerca de 100.000 proporciona características de desempenho que são distintas de menor peso molecular.

[005] Outra configuração do presente pedido de patente de invenção diz respeito a um revestimento composto do copolímero de N-vinilpirrolidona e monômeros de diaril cetona com as unidades monoméricas diaril cetona dispersas aleatoriamente ao longo do comprimento do copolímero.

[006] Outra configuração do presente pedido de patente de invenção diz respeito a um método de produção de copolímero de N-vinilpirrolidona e monômeros de diaril cetona onde as unidades monoméricas diaril cetona estão dispersas aleatoriamente ao longo do comprimento do copolímero. Estes copolímeros foram descobertos para proporcionar revestimentos com propriedades desejáveis.

[007] Outra configuração do presente pedido de patente de invenção diz respeito a um método de fabricação de um revestimento que compreende o copolímero de N-vinilpirrolidona e monômeros de diaril cetona com as unidades monoméricas diaril cetona dispersas aleatoriamente ao longo do comprimento do copolímero. As cetonas de diaril cetona no copolímero são ativadas para fazer ligações cruzadas covalentes para então formar camadas reticuladas. A natureza solúvel em água do copolímero contribui para a hidrofiliabilidade dos revestimentos feitos com o copolímero. O peso molecular do copolímero de mais de cerca de 100.000 proporciona distâncias de controle significativas entre as

reticulações.

Breve descrição das figuras

A figura 1A ilustra a estrutura de N-vinilpirrolidona;

A figura 1B ilustra a estrutura de 4-benzoilfenil metacrilato; e

[008] A figura 1C representa a polimerização de N-vinilpirrolidona e 4 - benzoilfenil metacrilato.

Descrição detalha das configurações preferidas

[009] Um copolímero solúvel em água de N-vinilpirrolidona (NVP) e monômeros com unidades monoméricas de diaril cetona dispersas aleatoriamente ao longo do comprimento do copolímero é divulgado. O copolímero foi sintetizado com as abordagens aqui descritas. O copolímero solúvel em água pode ser, adicionalmente ligado de forma reticulada. Em geral, o copolímero ou o copolímero reticulado podem ser utilizados como revestimentos lubrificáveis para dispositivos médicos.

[0010] O termo solúvel em água significa que 1 L de água irá dissolver pelo menos 1 g do polímero. O termo polímero refere-se a uma molécula constituída por subunidades repetidas. As subunidades são indicadas como "mers". Os termos "unidade monomérica" ou "unidade de monômero" são utilizados alternadamente com o termo "mer". Os polímeros podem ser formados pela polimerização de monômeros. Os monômeros sofrem reações químicas entre si para formar ligações covalentes. Os monômeros utilizados podem ser iguais ou diferentes. O "copolímero" refere-se a um polímero derivado de duas ou mais unidades monoméricas,

por oposição a um homopolímero em que apenas um monómero é utilizado. O termo "aleatório" significa que a probabilidade de encontrar uma unidade monomérica dada, em qualquer dado local determinado na corrente é substancialmente independente da natureza das unidades adjacentes. O termo "grupo" indica que a entidade química genericamente repetida (por exemplo, um grupo alquil) pode ter qualquer substituinte que é consistente com a estrutura de ligação do referido grupo. Por exemplo, onde o termo "grupo alquil" é utilizado, este termo não apenas inclui alquil cíclico, ramificado e linear não-substituído, como metil, etil, isopropil, terc-butil, ciclo-hexil, dodecil e semelhantes, mas também os que tenham substituintes heteroátomos tais como 3-etoxipropil, 4-(N-etilamino) butil, 3-hidroxipentil, 2-tiol-hexil, 1,2,3-tribromopropil e similares. No entanto, como é consistente com a referida nomenclatura, nenhuma substituição seria incluída dentro do termo que iria alterar a estrutura fundamental de ligação do grupo de base.

[0011] Um exemplo de um aril cetona é benzofenona, que é uma diaril cetona. A Figura 1A ilustra a estrutura de NVP, a Figura 1B ilustra a estrutura de 4-benzoilfenil metacrilato, e a Figura 1C ilustra o copolímero formado a partir da polimerização destas duas unidades monoméricas. A diaril cetona é um grupo que tem um grupo carbonil no qual o carbono do grupo carbonil está ligado diretamente a dois átomos de carbono que fazem parte de anéis aromáticos. Por exemplo, a diaril cetona mais simples (monomérica) é a benzofenona, também chamada de difenil cetona. Outras diaril cetonas são, por exemplo, antraquinona, antrona e heterociclos similares a antrona e

seus derivados substituídos. Diaril cetonas adicionais são 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-di-hidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4,4'-dihidroxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, 2,4,4'-trihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil) benzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, cloreto 4-benzoilbenzoil, 4-isocianatobenzofenona, benzofenona-3,3', 4,4'-dianidrido tetracarboxílico, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2',3,5-triclorobenzofenona, 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, benzil 4-hidroxifenil-cetona, benzil 2,4-dihidroxifenil-cetona, 2-fenil-2',4',6'-trihidroxiacetofenona. Os monômeros podem ter um grupo de aril cetona ou outros grupos pendentos.

[0012] O copolímero pode consistir essencialmente do NVP e unidades monoméricas de aril cetona, ou pode ainda compreender os monômeros adicionais. Neste contexto, o termo refere-se essencialmente a ter pelo menos

cerca de 90% em peso do NVP no copolímero, com os restantes 10% sendo as aril cetonas ou as subunidades hidrofílicas. As configurações incluem um copolímero solúvel em água, com mais do que cerca de 50% ou cerca de 60% em peso de unidades monoméricas de NVP e não mais de 5% ou 10% de unidades monoméricas de aril cetonas; aqueles com experiência na técnica reconhecerão que todas as faixas e os valores dentro das gamas explicitamente indicadas são contempladas. Os copolímeros podem ser preparados com menos de 0,5% de unidades monoméricas de aril cetona (por exemplo, benzofenona); aqueles com conhecimento da técnica reconhecerão que imediatamente que todas as faixas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados, por exemplo, cerca de 0,2% ou entre cerca de 0,05% até cerca de 0,25%.

[0013] Em algumas configurações, o copolímero solúvel em água não tem mais do que cerca de 5% em peso de uma unidade monomérica de aril cetona (ou diaril cetona); aqueles com experiência na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados, por exemplo, a partir de cerca de 1% até cerca de 5% ou menos do que cerca de 0,5%. O peso molecular do copolímero pode ser, por exemplo, pelo menos 100.000; aqueles com experiência na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados, por exemplo, de cerca de 100.000 até cerca de 1.500.000, ou cerca de 900.000 até cerca de 1.200.000. O resto do copolímero pode ser NVP, ou o NVP pode estar presente numa faixa de cerca de 10% em peso até cerca de 99%

em peso, com outras subunidades estabelecidas proporcionando o equilíbrio, por exemplo, pelo menos 60% de unidades monoméricas NVP. As configurações compreendem os revestimentos formados dos referidos copolímeros.

[0014] Os monômeros para o copolímero podem ter centros ativos que compreendem grupos vinílicos que formam os radicais livres e passam por uma polimerização. Exemplos de centros ativos são os grupos acrilato e grupos metacrilato. Os monômeros podem ter substituintes adicionais, para formar os derivados de acrilato e metacrilato. Exemplos dos referidos substituintes são hidroxilas e alquilas. Monômeros adicionais incluem metacrilato de metila, metacrilato de etila, n-alquil metacrilatos, metil etil acrilato, acrilato de etila, n-alquil acrilatos, e hidroxietilmetacrilato.

[0015] Os grupos de monômeros podem ter outros grupos substituintes. Os exemplos incluem os grupos poli(etilenoglicol), os grupos poli(propileno glicol), os grupos poli(óxido de alquilenos), os grupos silil, os grupos trimetoxisilil, os grupos de ácido sulfônico, os grupos amônio sulfatoetil, os grupos do ácido metilpropanossulfônico, os grupos polihexanida e grupos de cloro-hexidina. Outros exemplos de substituintes incluem os grupos sulfato, os grupos sulfabetaína, os grupos fosforilcolina, os grupos zwitteriônicos, 2-metacrilóiloxietil fosforilcolina (MPC), ácidos carboxílicos, heparina, heparina metacrilato, alcoóis e hidroxilas. Outras unidades monoméricas estão definidas nas Patentes dos EUA 6,007,833, 6,849,669, 7,138,541 e 7,459,489, que são aqui incorporadas em referência para

todos os efeitos, no caso de conflito, com a atual especificação.

[0016] O termo alquila, a menos que especificado de outra forma, refere-se a um hidrocarboneto saturado linear, ramificado ou cíclico, e inclui especificamente, por exemplo, metila, etila, propil, isopropil, butila, isobutila, t-butila, pentil, ciclopentilo isopentil, neopentil, hexil, isohexil, ciclo-hexil, 3-metilpentil, 2,2-dimetilbutil e 2,3-dimetilbutil. O grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por qualquer grupo apropriado, incluindo mas, não limitado a um ou mais grupos selecionados a partir de halo, hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, quer desprotegido ou protegido conforme necessário, como é conhecido por quem possui conhecimento na técnica.

[0017] Todos estes grupos podem ser, opcionalmente, derivatizados com grupos substituintes. Grupos substituintes apropriados que podem estar presentes em um dado "substituído" grupo, incluindo por exemplo, halogênios tais como flúor, cloro, bromo e iodo, ciano, H, um grupo hidroxil, grupo éster, grupo éter, um carbamato, um grupo ácido oxo carboxílico, um grupo oxo carbono, um grupo ácido oxo carboxílico, um grupo oxo, um grupo cetona; nitro; azido; sulfidrilo; alcanóil - por exemplo alcanóil C₁₋₆ grupo alcanóil tal como acetil e semelhantes; carboxamido; grupos alquil, alquenil e alquinil incluindo grupos que possuem uma ou mais ligações insaturadas, grupos alcoxi que possuem uma ou mais ligações de oxigênio; arilóxi tais como fenoxi, grupos alquiltio, grupos alquilsulfinil; grupos

alquilsulfonil, grupos aminoalquil tais como grupos tendo um ou mais átomos de N; aril carbocíclico; ariloxi tal como fenoxi; aralquil tendo 1 a 3 anéis separados ou fundidos; aralcoxi com 1 a 3 anéis separados ou fundidos, ou um grupo heteroaromático, heterocíclico, ou heteroalícíclico com 1 a 4 anéis separados ou fundidos, por exemplo, com um ou mais átomos de N, O ou átomos de S, por exemplo, coumarinil, quinolinil, piridil, pirazinil, pirimidil, furil, pirrolil, tienil, tiazolil, oxazolil, imidazolil, indolil, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, piperidinilo, morfolino e pirrolidinilo. Em algumas configurações, os substituintes podem incluir grupos que incluem O, S, Se, N, P, Si, C e ter entre 2 e cerca de 150 átomos. Em algumas configurações é útil limitar o tamanho de qualquer substituinte em por exemplo, menos do que cerca de 150, inferior a cerca de 100, inferior a cerca de 50, ou menos do que cerca de 20 átomos.

[0018] Em algumas configurações, grupos substituintes adequados incluem estes e outros compostos contendo N, por exemplo, aminas, amidas, íons de amidium, imidas de amina, óxidos de aminas, os íons de aminium, aminonitrenes, nitrenos, aminóxidos, nitrilos, imidas nitrila. Outros grupos substituintes adequados referem-se a estes e outros compostos contendo S, por exemplo, ácido sulfônico, sulfato, sulfonatos, os ácidos sulfâmicos, sulfanos, sulfatidos, sulfenamidas, sulfenes, ácidos sulfênicos, íons sulfenium, grupos sulfenil, íons sulfenilium, nitrenos sulfenil, radicais sulfenil, sulfetos, sulfiliminas, sulfimididas, sulfiminas, sulfanamidas, sulfinamidinas, sulfinas, ácidos sulfínicos,

anidridos sulfínicos, sulfiniminas, sulfinilaminas, sulfolipídeos, sulfonamidas, sulfonamidinas, sulfonadiiminas, sulfonas, ácidos sulfônicos, anidridos sulfônicos, sulfonamidas, compostos de sulfônio, sulfontaleínas, sulfonilaminas, sulfóxidos, sulfoximidas, sulfoximinas, diimidas de enxofre, tióis, tioacetais, tioaldeídos, tioaldeídos S-óxidos, tioanidridos, ácidos tiocarboxílicos, tiocianatos, tioéteres, tio-hemiacetal, tiocetonas, tiocetona S-óxidos, tiolatos e tionilaminas. Em algumas configurações, grupos substituintes adequados incluem estes e outros compostos contendo O, por exemplo, com a forma ROH (álcool), RCOOH (ácidos carboxílicos), RCHO (aldeídos), $RR'C=O$ (cetonas), ROR (éteres) e, RCOOR' (ésteres), com o R denotando uma ligação ou elemento atômico. Em algumas configurações, grupos substituintes adequados incluem estes e outros compostos contendo P, por exemplo, fosfanos, fosfanilidenes, ácidos fosfatídicos, fosfazenos, óxidos de fosfina, fosfinas, ácidos fosfínicos, fosfonidenes, ácido fosfônio, fosfoglicerídeos, fosfolípidos, ácidos fosfônicos, fosfonitrilos, compostos de fosfônio, íletos de fosfônio, fosfono, ácidos fosfonoso, fosforamidas e fosforanos. O carbono é útil para produzir os substituintes e o número de átomos de carbono em uma estrutura heteroatômica pode ser, por exemplo, entre 1 e n-1 quando entre 2 e n átomos são utilizados para formar um substituinte com, por exemplo, O, P, S, ou N. Em algumas configurações, é útil limitar o tamanho destes substituintes a, por exemplo, menos do que cerca de 150, inferior a cerca de 100, inferior a cerca de 50, ou menos do que cerca de 20 átomos.

[0019] Uma variedade de substituintes é contemplada, de modo que algumas combinações possíveis das configurações reivindicadas podem ser instáveis ou impraticáveis de se realizar. Uma pessoa com experiência comum na técnica pode selecionar compostos estáveis apresentados dentro do gênero de compostos com base na divulgação. Portanto, em geral, os substituintes são limitados naqueles que resultam na valência adequada para o elemento particular substituído sem a formação de um composto carregado ou um radical (exceto para os grupos carregados tituláveis, formas zwitteriônicas estáveis e radicais neutros triplos com orbitais não-pareados com valências completas), como pode ser convencionalmente determinado por uma pessoa com experiência na técnica.

[0020] O copolímero é composto por N-vinilpirrolidona (NVP) e monômeros com um grupo aril cetona pendente, com as unidades monoméricas aril cetona sendo aleatoriamente distribuídas no copolímero. A mistura e polimerização convencional de NVP monomérico e aril cetonas monoméricas não é eficaz para a síntese de tal copolímero. Foi descoberto, no entanto, que tal copolímero pode ser sintetizado utilizando as abordagens aqui descritas. Por exemplo, dissolver o iniciador de polimerização no monômero NVP foi avaliado como sendo útil na preparação do copolímero com unidades monoméricas de aril cetona distribuídas aleatoriamente. Além disso, verificou-se ser útil dissolver o monômero aril cetona no NVP. Mas estas abordagens, isoladamente ou combinadas, não foram suficientes para preparar o copolímero desejado como indicado nos exemplos 2 e 4 abaixo. O copolímero desejado pode, no entanto, ser

fabricado por adição de tais soluções de uma maneira controlada para uma solução maior, com a polimerização em andamento, conforme ilustrado nos exemplos 3 e 5 abaixo. Os copolímeros assim formados foram solúveis em água e em outras soluções aquosas, por vezes, com outros pesos moleculares de cerca de 1.000.000. Os copolímeros podem ser feitos para proporcionar revestimentos com propriedades inesperadas e surpreendentemente favoráveis, incluindo: revestimentos finos, lubrificáveis, e duráveis.

[0021] Mais especificamente, um 4-benzoilfenil metacrilato (uma unidade monomérica aril cetona) foi sintetizada (Exemplo 1) e misturada em um solvente com NVP. Um iniciador foi dissolvido em NVP e adicionado à mistura de unidades monoméricas. O iniciador começou a polimerização, mas produziu poli(4-benzoilfenil metacrilato) polímero foi produzido, em vez do copolímero NVP-co-aril cetona (Exemplo 2). Conseqüentemente, esta abordagem não funciona mesmo quando o iniciador é dissolvido no NVP.

[0022] Em contraste, no exemplo 3, o iniciador foi dissolvido em NVP para formar uma primeira solução e o aril cetona foi dissolvido em NVP em uma segunda solução. Uma terceira solução de NVP em água foi preparada e aquecida. A primeira solução foi adicionada à terceira para formar uma mistura. A segunda solução foi adicionada lentamente gota a gota à mistura. Um copolímero solúvel em água de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil, metacrilato) foi formado. Além disso, um elevado peso molecular superior de cerca de 1.000.000 foi alcançado.

[0023] Do mesmo modo, o exemplo 4 demonstra como a formação de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-metoxipoli-etileno glicol 550 metacrilato) não foi bem sucedida, mesmo quando os vários componentes foram dissolvidos em NVP e misturados. Neste caso, o metoxipoli-etileno glicol 550 metacrilato polimerizou com ele próprio em vez de produzir um copolímero. Mas o poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-metoxipoli-etileno glicol 550 metacrilato) foi produzido com sucesso (Exemplo 5), quando os processos semelhantes ao processo descrito no exemplo 2 foram adaptados.

[0024] Estas abordagens são geralmente adequadas para a formação de copolímero de N-vinilpirrolidona (NVP) e monômeros com um grupo aril cetona pendente, como evidenciado por vários exemplos: poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato) no exemplo 2; poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-metoxipoli-etileno glicol 550 metacrilato) no exemplo 5, poli[N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-(2-metacrilóiloxi) etil dimetil-(3-sulfopropil) hidróxido de amônio] no exemplo 6; poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-(3-metacrilóilamino) propil dimetil-(3-sulfopropil) hidróxido de amônia] no exemplo 7; poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-2-metacrilóiloxietil fosforilcolina) no exemplo 8; poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-amônia sulfatoetil metacrilato) no exemplo 9; poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-ácido acrílico) no exemplo 10, o poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-

dimetilaminoetil metacrilato) no exemplo 11; poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-2-hidroxietil metacrilato) no exemplo 12 e o poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-poli-hexanida metacrilato) no exemplo 13. Estes copolímeros e os seus derivados que compreendem ainda grupos adicionais ou substituições são configurações da invenção, tal como os revestimentos do mesmo. "Azobisisobutironitrila" (AIBN) é um iniciador para a polimerização do copolímero, outros também são adequados, como é reconhecido por aqueles com experiência na técnica.

[0025] Outra configuração da invenção é um revestimento ou uma camada que compreende um copolímero, como definido no presente documento, por exemplo, um copolímero de N-vinilpirrolidona (NVP) e monômeros com um grupo aril cetona pendente. Os referidos copolímeros podem formar revestimentos lubrificáveis e resistentes. O exemplo 3 descreve a síntese do referido copolímero. Polímeros feitos a partir dos mesmos precursores, no entanto, não apresentaram estas características e as propriedades de um revestimento de polímero do exemplo 2 foram consideradas bastante pobres em comparação com o copolímero do exemplo 3 (Vide exemplos 14 e 15).

[0026] Além disso, os revestimentos de copolímero tiveram uma excelente flexibilidade e eram altamente lubrificáveis. O coeficiente de atrito pode ser definido como a força requerida para mover a amostra por meio de uma braçadeira de força constante dividida pela força que é aplicada pela braçadeira. Por exemplo, se a força necessária para puxar uma amostra por meio de uma braçadeira, que tem uma força de 400 g aplicada a ele, é de

100 g, então o coeficiente de fricção é de 0,25. Os coeficientes de fricção para os revestimentos dos copolímeros variam de 0,5 a 0,005 dependendo do substrato utilizado. O revestimento reduz o coeficiente de atrito em torno de 50 até 99,5% em comparação com a amostra não revestida; aqueles com experiência na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados, por exemplo, uma redução de cerca de 60%, cerca de 90%, ou a partir de cerca de 80% a cerca de 99,5%.

[0027] Configurações incluem um revestimento compreendendo copolímeros reticulados covalentemente como aqui estabelecido, o revestimento sendo hidrofílico, altamente flexível e durável. Altamente flexível significa que um revestimento de cerca de 50 até cerca de 200 μm de espessura aplicada a um substrato não vai rachar, com observação a olho nu. O ângulo de contato é o ângulo no qual a interface líquido/vapor encontra uma superfície sólida, com ângulos menores de contato que representam uma superfície mais hidrofílica (molhável). Ângulos de contato típicos para água em superfícies revestidas com a presente invenção situam-se entre cerca de 0° e cerca de 30° ; aqueles com conhecimento na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contempladas, por exemplo, a partir de cerca de $0,1$ até cerca de 20° .

[0028] A durabilidade pode ser avaliada com o tingimento de um substrato revestido e, em seguida, submeter o artigo revestido a um ensaio de abrasão úmida.

Por exemplo, friccionar o artigo revestido molhado entre o dedo indicador e o polegar utilizando uma pressão firme durante pelo menos 20 ciclos. Se o corante não se desvanece, ou o revestimento retoma a cor para uma intensidade semelhante, o revestimento passa na avaliação da durabilidade. Se o corante desvanece e não retoma a cor, então o revestimento não aderiu suficientemente e irá se desprender do substrato (como no exemplo 14).

[0029] Um material de revestimento é formado sobre um substrato. Um substrato geralmente apresenta uma superfície sobre a qual o material de revestimento pode ser depositado, e o substrato pode compreender uma pluralidade de camadas em que a superfície refere-se à camada mais superior. A superfície do substrato pode ser tratada para preparar a superfície para a aderência do material de revestimento. Antes da preparação da superfície, a superfície pode ser limpa e/ou alisada, conforme apropriado. Superfícies de substrato adequadas podem compreender qualquer material razoável. Alguns substratos de particular interesse incluem, por exemplo, aço inoxidável, metais, nitinol, polímeros de engenharia, polietileno, polipropileno, politetrafluoretileno, poliuretano, poliamida, amida em bloco de poliéter, materiais inorgânicos, substratos poliméricos, tais como polímeros orgânicos, compósitos destes e combinações dos mesmos ao longo de uma superfície e/ou em camadas do substrato. O substrato pode ser uma superfície de um dispositivo médico, por exemplo, uma superfície exposta ao sangue e/ou para utilização temporária ou permanente no interior do corpo. Exemplos de tais dispositivos médicos são

um stent (endoprótese expansível), um fio-guia, um marca-passo, um cateter, um balão médico, um tubo de alimentação nasogástrico, uma linha PICC e um tubo endotraqueal. Os cateteres podem ser, por exemplo, um cateter urinário, um cateter de infusão e um cateter de drenagem. O termo dispositivo médico, tal como aqui utilizado é amplo e inclui dispositivos de diagnóstico médico, por exemplo, as superfícies expostas a uma amostra biológica ou para um propósito de diagnóstico.

[0030] Em geral, qualquer processo de revestimento apropriado pode ser utilizado para fornecer o copolímero a um substrato. Abordagens de revestimento apropriadas podem incluir, por exemplo, revestimento por rotação, revestimento por pulverização, revestimento por imersão, pintura e por fusão. As aril cetonas podem ser ativadas depois que o copolímero estiver presente no substrato para promover a reticulação dos copolímeros entre si para formar uma matriz reticulada covalentemente. Ativação com base na luz pode ser utilizada, ou qualquer outro meio adequado, por exemplo, calor. O material de revestimento pode ser aplicado em várias etapas de revestimento para proporcionar um maior controle sobre o processo de revestimento. Por exemplo, múltiplos revestimentos por rotação podem ser realizados para se obter a espessura final desejada de revestimento. O tratamento térmico descrito abaixo pode ser aplicado depois de cada etapa de revestimento ou depois de uma pluralidade de etapas de revestimento. Os solventes para os copolímeros no processo de revestimento podem ser aquosos ou alcoólicos, ou uma mistura dos mesmos. Exemplos de álcool incluem metanol,

etanol e 2-propanol. Solventes adicionais são água, dimetilsulfóxido, tetra-hidrofurano e diclorometano. O método pode compreender a evaporação do solvente e secagem da camada a uma temperatura que varia de cerca de 15 até cerca de 80 °C; aqueles com experiência na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados. O solvente pode ser aquoso, um termo que significa um solvente que é pelo menos 10% em v/v de água, com o restante dos solventes sendo líquido que são miscíveis com a água. O solvente 20 pode ser constituído essencialmente por água e/ou álcool, com o termo "essencialmente", neste contexto, significando que a fase líquida do solvente é de pelo menos 90% em v/v de água ou álcool e o restante da fase líquida não interfere substancialmente com o processo de revestimento.

[0031] A espessura do revestimento pode ser geralmente uma função do processo de revestimento escolhido. Em algumas configurações, os materiais de revestimento podem ter uma espessura média entre cerca de 1 µm e cerca de 1 mm; aqueles com experiência na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados, por exemplo, cerca de 10 µm até cerca de 200 µm, ou cerca de 5 µm até cerca de 20 µm.

[0032] Os copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) e monômeros com um grupo aril cetona pendente foram transformados em revestimentos eficazes em uma variedade de substratos, incluindo poliuretano (Exemplos 15 e 16), os polímeros em bloco de poliéter (Exemplo 17),

poliamida (Exemplo 18) , e aço inoxidável (Exemplo 19). Os revestimentos foram considerados excelentes, flexíveis, duráveis, lubrificáveis e hidrofílicos.

Exemplos

Exemplo 1: Síntese de 4-benzoilfenil metacrilato.

[0033] Para um balão de 100 ml com fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um funil de adição, adicionou-se 4-hidroxibenzofenona (1g = 5,04 mmol) e CH_2Cl_2 (35 ml). A mistura foi resfriada a 0 °C e cloreto de metacrilóil (0,39 ml, 4,04 mmol) foi adicionado numa única porção. Após 30 minutos, trietilamina (0,7 ml, 5,04 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado gota a gota durante 30 minutos. A mistura foi agitada durante mais 1 hora a 0 °C e em seguida à temperatura ambiente durante 3 horas. Após este tempo, a mistura orgânica foi lavada com NaOH a 0,1% (3 x 100 ml) e água (5 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e depois se concentrou em vácuo para gerar um produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (100% de CH_2Cl_2) para gerar o composto como um sólido branco (rendimento = 75%, 1g)

Exemplo 2: Síntese com falha de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato).

[0034] Este exemplo demonstra que a simples combinação de uma mistura de precursores não gera a síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato). Em vez disso, o resultado é uma mistura de uma variedade de polímeros, aparentemente como resultado de relações variadas de reatividade dos precursores. Neste

caso, o poli(4-benzoilfenil metacrilato) é aparentemente produzido como evidenciado pelos precipitados resultantes.

[0035] A um balão cônico de 250 ml equipado com uma barra de agitação magnética, foi adicionada N-vinil-2-pirrolidona (NVP) (30 g), 4-benzoilfenil metacrilato (0,1 g) e água deionizada (70 ml). A mistura foi purgada com N₂ durante 20 minutos enquanto era aquecida a 70 °C. Após este tempo, o azobisisobutironitrila (AIBN) (0,1 g dissolvidos em NVP, 2 ml) foi adicionado numa porção para iniciar a polimerização. Após aproximadamente 5 minutos, a solução tornou-se turva e os precipitados insolúveis se formaram como resultado da precipitação de poli(4-benzoilfenil metacrilato) a partir da solução.

Exemplo 3: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato).

[0036] Foi adicionado a um balão cônico de 250 ml equipado com uma barra de agitação magnética, NVP (30 g) e água deionizada (70 ml). A mistura foi purgada com N₂ durante 20 minutos enquanto era aquecida a 70 °C. Após este tempo, AIBN (0,1 g dissolvidos em NVP, 2 ml) foi adicionado numa única porção. Cerca de 8 minutos depois da adição de AIBN, foi adicionado 4-benzoilfenil metacrilato (0,1 g dissolvidos em NVP, 2 ml) gota a gota ao longo de um período de 10 minutos. A polimerização foi realizada durante 1 hora, tempo após o qual a mistura viscosa foi resfriada até temperatura ambiente e, em seguida, dissolvida em água (150 ml). A solução de polímero resultante era clara, sem evidência de precipitação de poli(4-benzoilfenil metacrilato). A solução do polímero foi dialisada contra água (10 L) durante 16 horas e, em seguida, seca por

congelamento para proporcionar o polímero como um sólido branco (rendimento = 32 g).

[0037] A cromatografia de permeação em gel (GPC) foi realizada com o sólido branco utilizando um sistema GPC Perkin-Elmer série 200, equipado com colunas PL-AQUAGEL-OH 40 e PL-AQUAGEL-OH 50 (300 x 7,5 mm), uma coluna de guarda PL-AQUAGEL -OH 5 μm e um detector de índice de refração (RI). Os pesos moleculares foram determinados em relação aos padrões de óxido de polietileno/polietileno glicol (Varian, Inc) utilizando uma fase móvel consistindo de 0,02% de NaN_3 em água a uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min. a 30 °C com uma injeção de amostra de 50 μl . Normalmente, os pesos moleculares medidos situaram-se na faixa de 1.000.000 gmol^{-1} .

Exemplo 4: Síntese de Falha de poli(N-vinil-2-pirrolidonaco-4-benzoilfenil metacrilato-co-metoxipolietileno glicol 550 metacrilato).

[0038] A um balão cônico de 250 ml equipado com uma barra de agitação magnética foi adicionado NVP (27 g), metoxipolietilenoglicol 550 metacrilato (MPEG 550 metacrilato) (6 g) e água deionizada (100 ml). A mistura foi purgada com N_2 por 20 minutos enquanto era aquecida a 70 °C. Após este tempo, AIBN (0,1 g dissolvido em NVP, 2 ml) foi adicionado numa porção para iniciar a polimerização. A solução tornou-se viscosa dentro de 5 minutos e um gel formou-se dentro de 8 minutos, de modo que o 4-benzoilfenil metacrilato não pôde ser adicionado. A reação foi finalizada pela adição de água deionizada (150 ml). O polímero gelificado foi dialisado contra água (10 L) durante 16 horas e, em seguida, liofiliza-se

para se obter 5 g de produto. O produto polimérico foi insolúvel em água, etanol, sulfóxido de dimetil, dimetilformamida e suas misturas, o que indica que um produto reticulado tinha sido produzido. Evidentemente, o MPEG 550 metacrilato tinha sofrido homopolimerização e, como resultado do presente agente de reticulação residual no monômero, tinha formado um gel reticulado insolúvel.

[0039] O polímero foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho utilizando um espectrômetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR. As amostras foram registradas como uma película fina. A ausência de uma absorção C=O (amida) em torno de 1650 cm^{-1} indicou que nenhum NVP tinha sido incorporado no polímero.

Exemplo 5: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-metoxipolietileno glicol 550 metacrilato).

[0040] A um balão cônico de 250 ml equipado com uma barra de agitação magnética foi adicionado NVP (27 g) e água deionizada (100 ml). A mistura foi purgada com N_2 por 20 minutos enquanto era aquecida a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Após este tempo, AIBN (0,1 g dissolvido em NVP, 2 ml) foi adicionado numa única porção. Cerca de 8 minutos após a adição de AIBN, 4-benzoilfenil metacrilato (0,1 g dissolvido em NVP, 2 ml) foi adicionado gota a gota durante um período de 10 minutos. Então, MPEG 550 metacrilato (6 g) contendo 4-benzoilfenil metacrilato (0,03 g) (dissolvido em NVP, 1 ml) foi adicionado gota a gota durante um período de 10 minutos. O controle cuidadoso sobre a taxa e tempo de adição do MPEG 550 metacrilato assegurou

que o monômero não sofresse homopolimerização e não sofresse reticulação para formar um gel. A polimerização ocorreu durante 1 hora, enquanto se mantinha a temperatura da reação entre 70–75°C. Após este tempo, a reação foi finalizada pela adição de água (150 ml). A solução do polímero foi dialisada contra água (10 L) durante 16 horas e, em seguida, liofilizada para gerar o polímero como um sólido branco (rendimento = 30 g).

[0041] A análise FT-IR do sólido branco revelou a presença de uma forte absorção da cerca de 1650 cm^{-1} , o que foi atribuído à C=O (amida) do NVP polimérico. Uma absorção de cerca de 1100 cm^{-1} ofereceu evidência da presença da unidade de polietileno glicol (C-O-C).

Exemplo 6: Síntese de poli[N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-(2-metacrilóiloxi)etil dimetil-(3-sulfopropil)hidróxido de amônia]

[0042] Monômero 2-(metacrilóiloxi) etil]-dimetil-(3-sulfopropil) hidróxido de amônia (MEDSAH) foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 5, exceto que MEDSAH (6 g) foi dissolvido em água (10 ml) contendo 4-benzoilfenil metacrilato (0,03 g) (dissolvido em NVP, 1 ml). O rendimento do polímero foi de 29 g.

[0043] A análise FT-IR revelou a presença de uma forte absorção em torno de 1650 cm^{-1} , o que foi atribuído à C=O (amida) do NVP polimérico e absorções devido a S=O em torno de 1200 e 1000 cm^{-1} a partir do MEDSAH.

[0044] Exemplo 7: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-(3-

metacriloilamino)propil dimetil-(3-sulfopropil) hidróxido de amônia].

[0045] Monômero 3-(metacriloilamino) propil]-dimetil-(3-sulfopropil) hidróxido de amônia (MPDSAH) foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 6. O rendimento do polímero foi de 29 g.

[0046] A análise FT-IR revelou a presença de uma forte absorção em torno de 1650 cm^{-1} , a qual foi atribuída ao C=O (amida) do NVP polimérico e absorções devido a S=O em torno de 1200 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} a partir do MPDSAH.

Exemplo 8: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-2-metacrilóxi-etil fosforilcolina).

[0047] Monômero 2-metacrilóxi-etil fosforilcolina (MPC) foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 6. O rendimento do polímero foi de 25 g.

[0048] A análise FT-IR revelou absorções em torno de 950 , 1080 e 1260 cm^{-1} , o que foi atribuído ao grupo fosfato do MPC e uma forte absorção em torno de 1650 cm^{-1} , o que foi atribuído à C=O (amida) do NVP polimérico.

Exemplo 9: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-sulfatoetil-metacrilato de amônio).

[0049] Sulfatoetil-metacrilato de amônio (SEM) foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 6. O rendimento do polímero foi de 28 g.

Exemplo 10: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-ácido acrílico).

[0050] O ácido acrílico (sal de sódio), foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato, seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 6. Uma vez polimerizado, o pH foi reduzido para ~3 para formar o ácido livre. O rendimento do polímero foi de 26 g.

Exemplo 11: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-dimetilaminoetil metacrilato).

[0051] Metacrilato de dimetilaminoetil foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 5. O rendimento do polímero foi de 29 g.

Exemplo 12: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-2-hidroxietil metacrilato).

[0052] 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 5. O rendimento do polímero foi de 30 g.

Exemplo 13: Síntese de poli(N-vinil-2-pirrolidinona-co-4-benzoilfenil metacrilato-co-poli-hexanida metacrilato).

[0053] Metacrilato de poli-hexanida foi polimerizado com NVP e 4-benzoilfenil metacrilato seguindo o procedimento tal como descrito no Exemplo 6. O rendimento do polímero foi de 23 g.

Exemplo 14: Revestimento de tubo de poli(uretano) com o polímero do Exemplo 2.

[0054] O polímero preparado no Exemplo 2 foi dissolvido numa mistura de álcool isopropílico (IPA)/água para dar uma concentração final de polímero de 3%

em p/v. Um tubo limpo de poli(uretano) foi então imerso na solução de revestimento e deixado durante aproximadamente 30 segundos. Após este tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e secado à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o tubo de poli(uretano) com revestimento foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT 1000F) durante 3 minutos. Após a exposição à água, o revestimento foi facilmente delaminado da superfície, indicando que nenhuma reticulação química tinha ocorrido.

Exemplo 15: Revestimento de tubo de poli (uretano) com o copolímero do Exemplo 3.

[0055] O copolímero preparado no Exemplo 3, foi dissolvido numa mistura de IPA/água para gerar uma concentração final de polímero de 3% em p/v. Um tubo limpo de poli(uretano) foi então imerso na solução de revestimento e deixado durante aproximadamente 30 segundos. Após este tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e seco à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o tubo de poli(uretano) com revestimento foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT F1000) durante 3 minutos para se obter um revestimento fino, durável e reticulado, que após a exposição à água tornou-se bastante deslizante.

Exemplo 16: Revestimento de tubo de poli(uretano) com o copolímero do Exemplo 5.

[0056] O copolímero preparado no Exemplo 5 foi dissolvido numa mistura de IPA/água para dar uma concentração final de polímero de 3% em p/v. Um tubo limpo de poli(uretano) foi então imerso na solução de revestimento e deixado durante aproximadamente 30 segundos. Após este

tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e seco à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o tubo de revestimento de poli(uretano) foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT 1000F) durante 3 minutos para se obter um revestimento fino, durável e reticulado, que após a exposição à água tornou-se bastante deslizante. O revestimento também demonstrou excelente flexibilidade.

Exemplo 17: Revestimento de tubo PEBAX com o copolímero do Exemplo 5.

[0057] O copolímero preparado no Exemplo 5 foi dissolvido numa mistura de IPA/água para dar uma concentração final de polímero de 3% em p/v. Um tubo limpo de PEBAX foi então mergulhado na solução de revestimento e deixado durante aproximadamente 30 segundos. Após este tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e deixou-se secar à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o tubo de PEBAX revestido foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT 1000F) durante 3 minutos para se obter um revestimento fino, durável e reticulado, que após a exposição à água tornou-se bastante deslizante. Este revestimento também demonstrou excelente flexibilidade. PEBAX é um nome comercial de um copolímero em bloco obtido por policondensação de uma poliamida de ácido carboxílico (PA6, PA11, PA12), com um poliéter de terminação de álcool (PTMG, PEG).

Exemplo 18: Revestimento do tubo de poli(amida) com o copolímero do Exemplo 5.

[0058] O copolímero preparado no Exemplo 5 foi dissolvido em uma mistura de IPA/água para se obter uma concentração final de polímero de 3% em p/v. Um tubo limpo

de poli(amida) foi então imerso na solução de revestimento e deixada durante aproximadamente 30 segundos. Após este tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e feita a secagem à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o tubo de poli(amida) com revestimento foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT 1000F) durante 3 minutos para se obter um revestimento fino, durável e reticulado, que após a exposição à água tornou-se bastante deslizante. Este revestimento também demonstrou excelente flexibilidade.

Exemplo 19: Revestimento de fio guia em aço inoxidável com o copolímero do Exemplo 5.

[0059] Um poliéster comercialmente disponível, tal como DYNAPOL® L490, foi dissolvido em THF a uma concentração de 3% em p/v. Um fio guia de aço inoxidável limpo foi, então, mergulhado na solução e deixado durante cerca de 30 segundos. Após este tempo, o fio guia foi lentamente retirado da solução e secado numa estufa a 60 °C durante 30 minutos para se obter um fio guia revestido em poliéster.

[0060] O copolímero preparado no Exemplo 5 foi dissolvido numa mistura de IPA/água para gerar uma concentração final de polímero de 3% em p/v. O fio guia de poliéster revestido foi então imerso na solução de revestimento e deixado durante aproximadamente 30 segundos. Após este tempo, o tubo foi retirado lentamente da solução e deixou-se secar à temperatura ambiente durante pelo menos 10 minutos. Depois de seco, o fio guia revestido foi exposto a uma lâmpada de UV (UVASPOT 1000F) durante 3 minutos para se obter um revestimento fino, durável e reticulado, que após a

exposição à água tornou-se bastante deslizando. Este revestimento também demonstrou excelente flexibilidade.

Divulgação adicional

[0061] As configurações acima têm a intenção de ser ilustrativas e não limitativas. Configurações adicionais estão compreendidas nas reivindicações. Além disso, embora a presente invenção tenha sido descrita com referência a configurações particulares, os especialistas na técnica irão reconhecer que podem ser feitas alterações na forma e no detalhe sem se afastar da essência e do objetivo da invenção. Qualquer incorporação por referência dos documentos acima é limitada de forma que nenhum assunto é incorporado que seja contrário ao aqui divulgado explicitamente.

[0062] Um revestimento para um dispositivo médico compreendendo camada hidrofílica contendo copolímeros reticulados covalentemente por fotoiniciação de cetonas de diaril cetonas pendentes sobre os copolímeros, com os copolímeros, antes de fotoiniciação, sendo polimerizados a partir de uma pluralidade de monômeros compreendendo N-vinilpirrolidona e de monômeros de diaril cetona vinil, com um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, pelo menos em torno de 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, não mais do que cerca de 5% em peso de monômero de diaril cetona que fornece as diaril cetonas pendentes, e uma distribuição aleatória das diaril cetonas.

[0063] Um conjunto isolado de polímeros que compreendem copolímeros polimerizados a partir de monômeros compreendendo monômero N-vinilpirrolidona e de um monômero diaril cetona vinil, com os copolímeros tendo um

peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, pelo menos cerca de 60% em peso de N-vinil pirrolidona, não mais do que cerca de 5% em peso de monômero diaril cetona, e uma distribuição aleatória de diaril cetona no copolímero.

[0064] Um método de revestimento de um dispositivo médico que compreende a exposição de um dispositivo médico à copolímeros com um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, pelo menos cerca de 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, monômero de diaril cetona em não mais do que cerca de 5% em peso e uma distribuição aleatória de diaril cetona no copolímero, e uma fonte de radiação ultravioleta para ativar a benzofenona, para formar reticulações de forma a criar uma camada reticulada covalentemente sobre uma superfície do dispositivo médico.

[0065] Um processo de fabricação de um copolímero que compreende a preparação de uma solução de N-vinilpirrolidinona em solução aquosa, a adição de um iniciador de polimerização por radicais livres dissolvido em N-vinilpirrolidinona com a solução, a adição de um monômero de aril cetona vinil dissolvido em N-vinilpirrolidinona com a solução e polimerização dos monômeros para formar um copolímero aleatório de N-vinilpirrolidinona e o monômero diaril cetona.

[0066] Um copolímero que compreende unidades monoméricas hidrofílicas e unidades monoméricas de aril e/ou diaril cetona, e uma cadeira de polietileno, em que os copolímeros têm um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, pelo menos cerca de 60% em peso das unidades monoméricas hidrofílicas, não mais do que cerca de 5% por peso de unidades monoméricas de diaril cetona, e uma

distribuição aleatória das unidades monoméricas diaril cetona ao longo da cadeia de polietileno do copolímero.

[0067] Um processo de fabricação de um copolímero que compreende a preparação de uma solução de um monômero hidrofílico, em solução aquosa, a adição de um iniciador de polimerização de radical livre dissolvido no monômero hidrofílico para a solução, a adição de um monômero de diaril cetona dissolvido no monômero hidrofílico para a solução, e polimerizando os monômeros para formar um copolímero aleatório do monômero hidrofílico e do monômero de diaril cetona.

[0068] Um revestimento hidrofílico sobre um dispositivo médico que compreende copolímeros de polietileno reticulados covalentemente por diaril cetonas pendentes nos copolímeros, em que o copolímero compreende unidades monoméricas hidrofílicas e unidades monoméricas diaril cetona vinil, possuindo um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000 e pelo menos cerca de 60% em peso das unidades monoméricas hidrofílicas, não mais do que cerca de 5% em peso de unidades monoméricas diaril cetona que fornece as diaril cetonas pendentes e uma distribuição aleatória das diaril cetonas ao longo da cadeia de polietileno.

[0069] Um método de revestimento de um dispositivo médico que compreende a exposição de um dispositivo médico, para os copolímeros que têm um peso molecular médio de mais de cerca de 100.000, pelo menos cerca de 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, monômero diaril cetona presente em não mais do que cerca de 5% em peso e uma distribuição aleatória de diaril cetona no

copolímero, e ativação de diaril cetona no copolímero para formar reticulação para criar uma camada covalentemente reticulada sobre uma superfície do dispositivo médico.

[0070] Um dispositivo médico que compreende um copolímero ou um revestimento como aqui definidos, onde o dispositivo médico inclui um dispositivo médico como aqui definido.

[0071] Um método, copolímero, revestimento ou um processo em que (i) um revestimento do copolímero tem um coeficiente de atrito não superior a cerca de 0,2 ou que reduz o coeficiente de atrito em mais do que cerca de 50%; especialistas na técnica reconhecerão imediatamente que todas as gamas e os valores dentro dos intervalos explicitamente declarados são contemplados e/ou (ii) em que a diaril cetona é benzofenona e/ou (iii) em que o monômero de diaril cetona compreende um grupo metacrilato ou um grupo acrilato e/ou (iv) em que a diaril cetona dos copolímeros é selecionada a partir do grupo consistindo de 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-di-hidroxibenzofenona, 2,4-di-hidroxibenzofenona, 3,4-di-hidroxibenzofenona, 4,4'-di-hidroxibenzofenona, 2,3,4-tri-hidroxibenzofenona, 2,4,4'-tri-hidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetra-hidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil)benzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, cloreto 4-benzoilbenzoil, 4-isocianatobenzofenona, benzofenona-3,3'-dianidrido 4,4'-tetracarboxílico, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2',3,5-triclorobenzofenona, 3-

bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-flúor-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-flúor-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, cetonas benzil 4-hidroxifenil, benzil 2,4-dihidroxifenil-cetona, 2-fenil-2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona e/ou (v) em que o monômero de diaril cetona compreende um grupo polimerizável selecionado do grupo que consiste em grupos acrilatos, grupos metacrilato, e os grupos metilmetacrilato e/ou (vi), em que a pluralidade de monômeros compreende além disso um ou mais monômeros selecionados a partir do grupo que consiste em poli(etileno glicol) metacrilato, poli(propileno glicol) metacrilato, poli (etileno glicol) metil éter metacrilato, poli (etileno glicol) etil éter metacrilato, 3-trimetoxisilil metacrilato, ácido vinil sulfônico (sal de sódio), metacrilato de amônio sulfatoetil, monômero ácido 2-acriloilamido-2-metilpropanosulfônico, [2-(metacriloiloxi)etil]dimetil-(3-sulfopropil)hidróxido de amônio (MEDSAH), [3-(metacriloilamino)propil]-dimetil-(3-sulfopropil)hidróxido de amônio (MPDSAH), 2-metacriloiloxietil fosforicolina (MPC), ácido acrílico (sal de sódio), dimetilaminoetil metacrilato, 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), poli-hexanida metacrilato e clorexidina metacrilato e/ou (vii) em que a pluralidade de monômeros compreende além disso um monômero

que compreende um grupo pendente de polietileno glicol e/ou (viii), em que a pluralidade de monômeros compreende além disso um monômero que compreende um grupo pendente que termina num grupo sulfonato e/ou (ix) em que a pluralidade de monômeros compreende além disso um monômero que compreende um grupo pendente silil e/ou (x) 1, em que a pluralidade dos monômeros ainda compreende um monômero que compreende um grupo zwitteriônico e/ou (xi) em que a pluralidade dos monômeros ainda compreende um monômero que compreende um grupo hidroxil e/ou (xii), em que os copolímeros, antes da fotoiniciação, consistem essencialmente do produto da polimerização da N-vinilpirrolidona e do monômero de diaril cetona.

Legenda das Figuras

Figura 1A

T1 => N-vinilpirrolidona

Figura 1B

T2 4=> benzoilfenil metacrilato copolímero.

REIVINDICAÇÕES

1. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", caracterizado por compreender uma camada hidrofílica compreendendo copolímeros reticulados covalentemente por fotoiniciação de diaril cetonas pendente nos copolímeros, com os copolímeros, antes de fotoiniciação, sendo polimerizados a partir de uma pluralidade de monômeros compreendendo N-vinil pirrolidona e de monômeros de vinila diaril cetona, com um peso molecular médio de mais de aproximadamente 100.000, pelo menos aproximadamente 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, não mais do que aproximadamente 5% em peso de monômero de vinila diaril cetona que fornece diaril cetonas pendentes e uma distribuição aleatória de diaril cetonas.

2. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por o monômero de vinila diaril cetona compreender um grupo metacrilato ou um grupo acrilato.

3. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 1 ou 2, caracterizado por o diaril cetona dos copolímeros ser selecionado a partir do grupo consistindo de 2-hidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2,2'-di-hidroxibenzofenona, 2,4-di-hidroxibenzofenona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4,4'-di-hidroxibenzofenona, 2,3,4-trihidroxibenzofenona, 2,4,4'-tri-hidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-aminobenzofenona, 3-aminobenzofenona, 4-aminobenzofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 4,4'-diaminobenzofenona, 4-(bromometil)benzofenona, o ácido 2-benzoil, 3-benzoil, ácido 4-benzoil,

ácido 4-benzoilbenzoil, cloreto de 4-isocianatobenzofenona, benzofenona-3, 3',4,4'-dianidrido tetracarboxílico, 3-bromo-2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-2', 3,5-triclorobenzofenona, 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2'-cloro-2-hidroxibenzofenona, 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona, 2',5-dicloro-2-hidroxibenzofenona, 5-bromo-2-hidroxibenzofenona, 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona, 2-amino-4'-bromobenzofenona, 2-amino-5-clorobenzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 2'-cloro-2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-5-metilbenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-amino-4-metilbenzofenona, benzoína, 4,4'-dimetoxibenzoína, 4-clorobenzoína, benzil 4-hidroxifenil-cetona, benzil 2,4-di-hidroxifenil-cetona, 2-fenil-2', 4', 6'-tri-hidroxiacetofenona.

4. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a pluralidade de monômeros compreender, ainda, um ou mais monômeros selecionados a partir do grupo consistindo em poli(etileno glicol) metacrilato, poli(propilenoglicol) metacrilato, poli (etileno glicol) metil éter metacrilato, poli(etileno glicol) etil éter metacrilato, 3-trimetoxissilil metacrilato de propil, ácido vinil sulfônico (sal de sódio), metacrilato sulfatoetil de amônia, 2-acriloilamido-2-metilpropanosulfônico de monômero, [2 - (metacrililoiloxi) etil]-dimetil-hidróxido de amônio (3-sulfopropil) hidróxido de amônia (MEDSAH), [3-(metacrililoilamino) propil] dimetil-(3-sulfopropil) (MPDSA), 2-metacrililoiloxietil fosforicolina (MPC), ácido acrílico (sal de sódio), metacrilato de dimetilaminoetil, 2-

hidroxietilo metacrilato (HEMA), poli-hexanida metacrilato e cloro-hexidina metacrilato.

5. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a pluralidade de monômeros compreender ainda um ou mais monômeros selecionados a partir de metil metacrilato, etil metacrilato, n-alquila metacrilato, acrilato de metila, acrilato de etila, n-alquila acrilatos e Hidroxietil Metacrilato.

6. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 5, caracterizado por um ou mais monômeros selecionados incluírem um n-alquila acrilato ou um n-alquila metacrilato, no qual o grupo n-alquila é um grupo propil, butil, pentil ou hexil.

7. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a pluralidade de monômeros compreender ainda um monômero que compreende um grupo pendente de polietilenoglicol, um grupo pendente que termina num grupo sulfonato, um grupo sililo pendente, um grupo zwitteriônico ou um grupo hidroxilo.

8. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações de números 1 a 3, caracterizado por os copolímeros, antes da fotoiniciação, consistirem essencialmente do produto de polimerização da N-vinil-pirrolidinona e do monômero de vinil diaril-cetona

9. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 1, caracterizado por o monômero de vinil diaril-cetona ser 4-5 benzoil fenil metacrilato, e a pluralidade de monômeros compreenderem

ainda metacrilato de metoxi polietilenoglicol.

10. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 9, caracterizado por a pluralidade de monômeros ainda compreender metacrilato de butilo e/ou acrilato de butilo.

11. "REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o dispositivo médico ser selecionado a partir do grupo consistindo de um stent, um fio guia, um marca-passo, um cateter, um balão médico, um tubo de alimentação nasogástrico, uma linha CCIP (Cateter Central de Inserção Periférica) e um tubo endotraqueal.

12. "CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS" solúveis em água, caracterizado por compreender copolímeros polimerizados a partir de monômeros compreendendo N-vinil pirrolidona e de um monômero de vinila diaril cetona, com os copolímeros tendo um peso molecular médio de mais de aproximadamente 100.000, pelo menos aproximadamente 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, não mais do que aproximadamente 5% em peso de monômero diaril cetona, e uma distribuição aleatória da cetona de diaril no copolímero.

13. "CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS" solúveis em água, de acordo com a reivindicação número 12, caracterizado por ser reticulável por exposição a uma fonte ultravioleta para ativar a diaril cetona para formar reticulações covalentes.

14. "CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS" solúveis em água, de acordo com a reivindicação número 12 ou 13, caracterizado por o monômero de vinil diaril-cetona ser metacrilato de 4-benzoilfenilo e o copolímero compreender

ainda o monômero metacrilato de metoxi polietilenoglicol.

15. "CONJUNTO ISOLADO DE POLÍMEROS" solúveis em água, de acordo com a reivindicação número 14, caracterizado por o copolímero ainda compreender o(s) monômero(s) metacrilato butílico e/ou acrilato butílico.

16. "SOLUÇÃO AQUOSA", caracterizado por compreender o conjunto isolado de polímeros solúveis em água, de acordo com qualquer uma das reivindicações de números 12 a 15.

17. "SOLUÇÃO AQUOSA", de acordo com a reivindicação número 16, caracterizado por compreender, ainda, o isopropanol.

18. "MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", caracterizado por compreender revestimento de um dispositivo médico com copolímeros que têm um peso molecular médio de mais de aproximadamente 100.000, pelo menos aproximadamente 60% em peso de N-vinilpirrolidinona, com monômero de vinila diaril cetona presente em não mais que aproximadamente 5% em peso, e uma distribuição aleatória de diaril cetona no copolímero, e exposição do dispositivo revestido a uma fonte de radiação ultravioleta para ativar a diaril cetona, para formar reticulações para criar uma camada covalentemente reticulada sobre uma superfície do dispositivo médico.

19. "MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 18, caracterizado por os copolímeros, antes da fotoiniciação, consistirem essencialmente do produto da polimerização da N-vinilpirrolidinona e do monômero de vinila diaril cetona.

20. "MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com a reivindicação número 18 ou 19, caracterizado por o dispositivo médico ser selecionado a partir do grupo consistindo de um stent, de fio guia, um marca-passo, um cateter, um tubo de alimentação nasogástrico, uma linha CCIP (Cateter Central de Inserção Periférica) e um tubo endotraqueal.

21. "MÉTODO DE REVESTIMENTO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO", de acordo com qualquer uma das reivindicações número 18 a 20, caracterizado por os copolímeros serem revestidos sobre o dispositivo médico num solvente selecionado a partir do grupo consistindo de metanol, etanol, 2-propanol, água, tetra-hidrofurano, e misturas destes, com o método que compreende ainda a evaporação do solvente e secagem da camada a uma temperatura que varia de aproximadamente 15 a aproximadamente 80°C.

22. "PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COPOLÍMERO", caracterizado por compreender preparação de uma solução de N-vinilpirrolidinona em solução aquosa, adição de um iniciador de polimerização por radicais livres dissolvido em N-vinilpirrolidinona à solução a adição de um monômero de vinila diaril cetona dissolvido em N-vinilpirrolidinona com a solução, e polimerização dos monômeros para formar um copolímero aleatório de N-vinilpirrolidinona e do monômero de vinila diaril cetona.

23. "PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM COPOLÍMERO", de acordo com a reivindicação número 22, caracterizado por o monômero compreender um grupo acrilato ou um grupo metacrilato.

24. "PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM

COPOLÍMERO", de acordo com a reivindicação número 22 ou 23, caracterizado por o monômero de vinil diaril cetona compreender 4-benzoilfenila metacrilato, dimetilsulfido e diclorometano.

25. "COPOLÍMERO", caracterizado por ser produzido pelo processo, definido em qualquer uma das reivindicações números 22 a 24.

T1

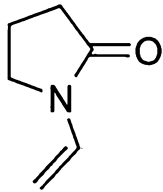


FIG.1A

T2

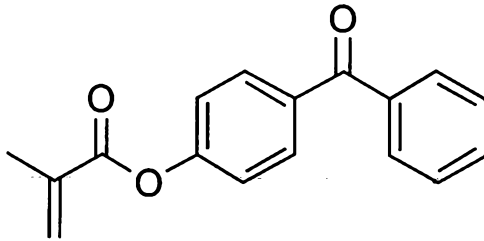


FIG.1B

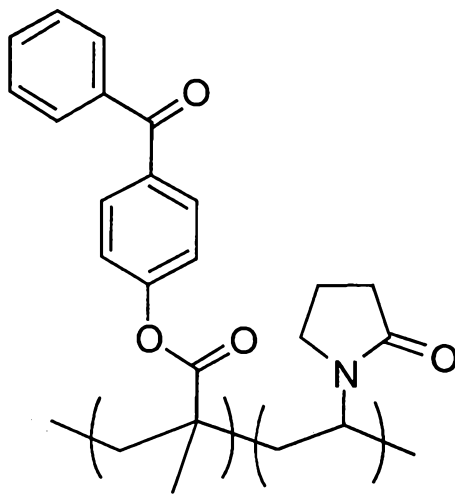


FIG.1C