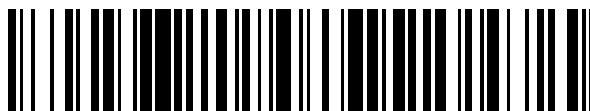


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 330**

51 Int. Cl.:

**C08G 18/76** (2006.01)

**C08G 18/44** (2006.01)

**C08G 18/46** (2006.01)

**C08G 18/38** (2006.01)

**A61L 27/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2005 E 05701954 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1709098**

54 Título: **Polímero para su uso en conductos, dispositivos médicos y en la modificación de una superficie biomédica**

30 Prioridad:

**20.01.2004 GB 0401202**

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

**05.09.2016**

73 Titular/es:

**UCL BUSINESS PLC (100.0%)  
The Network Building, 97 Tottenham Court Road  
London, W1T 4TP, GB**

72 Inventor/es:

**SEIFALIAN, ALEXANDER;  
SALACINSKI, HENRYK;  
SRAI, KAILA;  
RAMESH, BALA;  
DARBYSHIRE, ARNOLD y  
HANCOCK, STEVE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 581 330 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Polímero para su uso en conductos, dispositivos médicos y en la modificación de una superficie biomédica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a copolímeros, generalmente copolímeros de poliuretano, que tienen uno o más grupos colgantes unidos a la cadena principal del polímero y a un proceso para producir tales copolímeros. La invención se refiere, en particular, a copolímeros que contienen silsesquioxano, generalmente a copolímeros de poliuretano que contienen siloxano y que contienen silsesquioxano. Los copolímeros son útiles como dispositivos implantables, en particular en aplicaciones médicas, incluyendo las aplicaciones coronarias y vasculares.

**Antecedentes de la invención**

15 La enfermedad vascular aterosclerótica en la forma de arteriopatía coronaria y enfermedad vascular periférica es la mayor causa de mortalidad tanto en los Estados Unidos como en Europa. Los pilares quirúrgicos de la terapia para los vasos afectados incluyen injerto de bypass con venas o arterias autólogas; sin embargo, en muchos pacientes no existe una vena autóloga adecuada. Por lo tanto, se requieren injertos vasculares protésicos.

20 Actualmente hay disponibles varios materiales para su uso como injertos vasculares protésicos y otras prótesis quirúrgicas. Estos incluyen politetrafluoroetileno (PTFE) y Dacrón. Estos dos materiales son rígidos y cuando se utilizan como injertos existe falta de elasticidad en la anastomosis. Las tasas de permeabilidad primaria de los injertos de PTFE o Dacrón es del 20 al 30 % a los 4 a 5 años. Un material adicional que se puede utilizar como un injerto vascular es el poliuretano (PU). Este material tiene la ventaja de que es más elástico y, por lo tanto, más parecido al vaso sanguíneo al que tiene que imitar. Los injertos de PU son, pues, injertos elásticos en el sentido de que se comportan de una manera similar a un vaso sanguíneo natural en el cuerpo. En particular, se flexionan más fácilmente que los injertos de PTFE o Dacrón cuando el sitio en el que están contenidos flexiona.

30 La elasticidad es considerada por muchos como el atributo clave necesario para hacer coincidir las prótesis cardiovasculares con el árbol arterial. Por lo tanto, el desarrollo de un material elástico se cree que es un paso importante hacia la mejora del resultado clínico de los injertos de pequeño diámetro, en particular en situaciones de bajo flujo tal como el bypass arterial por debajo de la rodilla. La obtención de elasticidad a largo plazo ha sido un objetivo difícil de alcanzar, ya que los injertos utilizados en la actualidad se basan en una dilatación externa global para proporcionar la elasticidad. Sin embargo, el crecimiento hacia dentro perivascular impide la dilatación externa y, por lo tanto, se pierde la elasticidad después de un período relativamente corto de tiempo.

35 Sin embargo los injertos a base de PU consiguen la elasticidad a través de un mecanismo diferente. El aumento de volumen se acomoda mediante un mecanismo de compresión de la pared sin necesidad de dilatación externa. El uso de PU elástico en lugar de un material más rígido se ha encontrado previamente que aumenta la tasa de permeabilidad del injerto (Seifalian et al, Tissue Engineering of Vascular Prosthetic Grafts, 1999 R.G.Landes).

40 Sin embargo, el uso de cualquiera de estos materiales por sí solos para el injerto es problemático: como la sangre fluye a través del injerto, las partículas tales como plaquetas tienden a adherirse a la superficie del injerto o la sangre se puede coagular, en particular en el área de la anastomosis, en particular, la anastomosis distal, pero también a lo largo de la superficie luminal del injerto. Esto causa un estrechamiento (estenosis) en el diámetro interior del vaso, que es particularmente problemático en el contexto de los injertos de pequeño diámetro (por ejemplo de 5 mm o menos) donde hay poco flujo de sangre. La principal zona afectada es la anastomosis distal, donde el extremo situado más adelante del injerto se encuentra con el vaso sanguíneo. Esto principalmente se ha atribuido a la falta de revestimiento por las células endoteliales, el revestimiento natural de los vasos sanguíneos normales. El endotelio tiene el potencial de liberar anticoagulantes y plaquetas, sustancias activas que facilitan el flujo de sangre normal.

45 Con el fin de abordar este problema, se ha intentado la siembra de injertos con células endoteliales, antes y durante la cirugía. En términos generales, la siembra se lleva a cabo mediante la extracción de células endoteliales a partir de tejido adiposo del paciente o de una vena y usando estas células para recubrir el interior del injerto, con el fin de imitar el endotelio natural. Aunque la siembra del injerto de esta manera se ha demostrado que aumenta la tasa de permeabilidad, las células sembradas se adhieren muy mal a la superficie del injerto, en particular, al PTFE. De hecho, cuando las células se siembran directamente en el lumen del injerto, sólo el 1-14 % de las células permanecen unidas después de la exposición al flujo de sangre.

50 De crucial importancia, por lo tanto, en la siembra endotelial es la capacidad de las células sembradas para resistir al esfuerzo cortante causado por el flujo de sangre a través del vaso. La naturaleza pulsátil del flujo de sangre hace que sea particularmente probable que las células sean barridas si no están firmemente unidas a la superficie del injerto. Cuando la siembra endotelial es más difícil, por ejemplo, con PTFE, el efecto de la tensión de corte es de vital importancia, aunque es muy importante cuando se usa cualquier material de injerto.

Se han desarrollado numerosas técnicas para facilitar la unión de las células endoteliales a la superficie del polímero. Por ejemplo, el pegamento de fibronectina enriquecido con RGD (Arg-Gly-Asp) se ha utilizado para aumentar la adherencia de las células endoteliales. También se han intentado varias composiciones químicas de unión alternativas para unir la superficie de los restos de polímero, tales como RGD y heparina, que facilitan la formación de endotelio, así como otros anticoagulantes. Sin embargo, los recientes estudios *in vitro* han demostrado que estas composiciones químicas de unión conducen a alteraciones en las propiedades mecánicas del polímero. Los estudios *in vivo* también han mostrado que la presencia de los anticoagulantes sobre la superficie del polímero puede conducir a alteraciones en el comportamiento químico del polímero, dando lugar a fallo aneurismático.

Para uso quirúrgico, el alcance aceptable de la variación en las propiedades físicas y químicas del injerto es pequeña. El cambio que se produce por los anticoagulantes de unión y otros materiales en la superficie del polímero puede ser suficiente para causar el fallo del injerto *in vivo*. Por lo tanto, es necesario un nuevo enfoque, por el cual la biocompatibilidad del polímero se mejore sin la necesidad de tales etapas de unión.

Un problema adicional asociado a los PU es la posibilidad de degradación *in vivo* con períodos largos de tiempo. Clínicamente, los poliuretanos utilizados para implantes permanentes tienen un historial muy variado debido a la variedad de mecanismos de degradación que entran en juego, sobre todo en el caso de su uso para los injertos vasculares de derivación en las extremidades inferiores. En tales injertos de derivación de las extremidades inferiores, el sitio de degradación ha sido invariablemente el segmento amorfo o blando, generalmente un éster, éter o carbonato.

La degradación es un problema particular de los materiales que tienen uniones de heparina. La heparina tiende a atraer la humedad, lo que a su vez atrae a las enzimas biológicas. Estas enzimas hacen que el polímero se degrade, lo que conduce a un inaceptable tiempo de vida breve para el polímero unido a heparina.

La resistencia de las estructuras poliméricas hidrolizables a la hidrólisis se puede mejorar mediante la incorporación de hidrocarburos, tales como siliconas, sulfonas, halocarbonos y/o moléculas que contienen carbonilo aislado (cetonas) en la estructura del polímero. Trabajos recientes han producido una serie de poliuretanos en los que se han incorporado bloques de siloxano en poliuretanos. Sin embargo, se ha encontrado que estas estructuras tienen propiedades mecánicas deficientes, posiblemente debido a la presencia de áreas cristalinas en el polímero. La escasa resistencia de estos tipos de polímeros al desgarro y su tendencia a decolorarse, han sido señalados en particular como problemas.

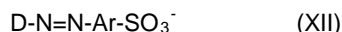
Otros polímeros de siloxano previamente conocidos también tienen propiedades biológicas inferiores, caracterizadas por su disminución de la capacidad para apoyar el crecimiento de las células endoteliales utilizadas en la siembra de injertos de derivación. Por lo tanto, se requiere un polímero alternativo que aborde estas dificultades proporcionando propiedades mecánicas mejoradas, así como la mejora de las propiedades biológicas, incluida la compatibilidad con la sangre y la capacidad de soportar el crecimiento celular endotelial.

## Sumario de la invención

Los presentes inventores han desarrollado un nuevo polímero, generalmente un polímero de poliuretano que aborda los problemas de la técnica anterior y tiene propiedades mecánicas y biológicas mejoradas. Por consiguiente, la presente invención proporciona un producto que comprende un copolímero, comprendiendo dicho copolímero (a) uno o más segmentos de grupo colgante y (b) uno o más segmentos de polioli, estando cada uno de dichos segmentos unido a uno o más segmentos adicionales que pueden ser los mismos o diferentes, en el que dichos uno o más segmentos de grupo colgante son los mismos o diferentes y son segmentos de siloxano que comprenden una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano y en el que en el copolímero la relación entre segmento(s) de siloxano colgante y segmento(s) de polioli es 1:X en la que X es 10 o más, y en el que al menos una parte de cada uno de dicho segmento(s) de grupo colgante está en una cadena lateral del copolímero, y en el que el producto es un producto para uso médico seleccionado de un artículo moldeado, un dispositivo implantable, una lente de contacto o un dispositivo quirúrgico.

El copolímero puede comprender además uno o más segmentos de grupo colgante seleccionados de:

- (ii) segmentos que contienen fosforil colina o un derivado o análogo de la misma;
- (iii) segmentos que contienen un grupo difluorometilo o trifluorometilo;
- (iv) segmentos similares a la heparina que contienen un grupo de fórmula (XII)



en la que D es un grupo alifático o aromático y  $\text{Ar-SO}_3^-$  comprende uno o más grupos arilo y/o heteroarilo unidos, teniendo al menos uno de los grupos arilo y/o heteroarilo un sustituyente  $\text{SO}_3^-$  y

- (v) segmentos que contienen un grupo de fórmula (I)



en la que:

- [Al] es un aminoácido inerte;
- x es 0, 1, 2 o 3;
- [Espaciador] es un ácido graso, aminoácido, péptido o PEG;
- $[P]_{n'}-[Lys]_n$  es una estructura dendrítica formada por n grupos de lisina y que termina en n' grupos P;
- n es un número entero de 1 a 15;
- n' es cero o un número entero de hasta 16 y
- cada P es el mismo o diferente y es heparina, un aminoácido o un péptido, y en el que al menos una parte de cada uno de dicho segmento(s) de grupo colgante está en una cadena lateral del copolímero. Los copolímeros son generalmente poliuretanos, y cada uno de los segmentos está, por lo tanto, generalmente unido a los segmentos vecinos a través de enlaces urea o uretano.

Los copolímeros descritos en la presente memoria contienen uno o más grupos funcionales unidos de manera colgante (es decir, en una cadena lateral) a la cadena principal del copolímero. Los grupos colgantes específicos que deben incluirse en el polímero pueden ser elegidos con el fin de diseñar las propiedades del copolímero resultante a la aplicación para la cual se va a utilizar el copolímero. Así, por ejemplo, grupos colgantes de siloxano pueden proporcionar una mayor resistencia y bioestabilidad; se pueden incluir grupos derivados de fosforil colina colgantes para mejorar la compatibilidad con la sangre; se pueden incluir grupos que contienen difluorometil o trifluorometil colgantes para reducir la trombogenicidad y posiblemente también para interferir con la aparición de las plaquetas en la sangre que entra en contacto con el polímero y se pueden incluir grupos similares a la heparina colgantes para proporcionar una mayor compatibilidad con la sangre sin atraer la humedad al polímero.

Además, la invención se refiere a una técnica mediante la cual puede unirse una variedad de diferentes péptidos a un brazo colgante del polímero, permitiendo al experto en la materia introducir péptidos compatibilizantes, tales como heparina y RGD o factor de péptidos de crecimiento, tales como los derivados del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) o del IGF (factor de crecimiento similar a la insulina, del que hay varias fuentes, por ejemplo, IGF-1 e IGF-2). Por lo tanto, mediante la incorporación de uno o más de estos diferentes grupos colgantes, la persona experta es capaz de diseñar específicamente las propiedades del copolímero resultante.

La incorporación de péptidos compatibilizantes en el polímero tiene la ventaja de que la superficie del polímero puede ser pre-recubierta con péptido compatibilizante antes de la inserción del injerto en un paciente. Esto conduce a resultados inmediatos en términos de proporcionar compatibilidad con la sangre. Por el contrario, los métodos anteriores que se basaban en la siembra de la superficie del polímero y en una acumulación gradual de revestimiento endotelial *in vivo*, tienen una compatibilidad con la sangre relativamente mala inmediatamente después de la inserción del injerto.

En una realización particular, se incorporan en el polímero grupos similares a la heparina, en particular jaulas similares a la heparina. Estos materiales aportan a los materiales de injerto propiedades de biocompatibilidad similares a las obtenidas con propia heparina. Sin embargo, este tipo de polímeros, en particular los que contienen grupos de heparina en forma de jaula, no adsorben la humedad en la misma medida que la heparina y, de este modo, aumenta la vida útil del material. Los polímeros que contienen grupos de heparina en forma de jaula también proporcionan propiedades de resistencia mejoradas.

En una realización adicional, uno o más grupos colgantes en el polímero contienen un grupo  $-CF_3$  o  $-CF_2-$ . Tales grupos colgantes reproducen las propiedades del PTFE y, por lo tanto, tienen buenas propiedades mecánicas, incluyendo alta resistencia, así como la capacidad de reducir la adsorción de proteínas. Tales polímeros son, por lo tanto, útiles para los productos que se colocan en ambientes hostiles, tales como el uréter.

Los grupos funcionales de los copolímeros descritos en la presente memoria se unen de manera colgante (es decir, a una cadena lateral del copolímero). Esto significa que los grupos activos estarán normalmente disponibles en la superficie del copolímero, donde van a ser capaces de realizar eficazmente su función.

Los grupos colgantes se incorporan en la estructura del polímero durante el proceso de polimerización inicial. Por lo tanto, los grupos colgantes están unidos covalentemente a la cadena principal del polímero y generalmente permanecerán adheridos al polímero durante la exposición al flujo de sangre normal. Además, puesto que no requieren medios de fijación posterior a la polimerización, generalmente se pueden evitar alteraciones en las propiedades mecánicas del polímero.

La incorporación de los grupos colgantes en la estructura del polímero durante la polimerización inicial también promueve una distribución uniforme de los grupos activos en todo el polímero. Además, sólo se requieren pequeñas cantidades del grupo activo, ya que la unión covalente del grupo al copolímero reduce la posibilidad de que el grupo activo sea lavado de la superficie del polímero. Esto es particularmente ventajoso cuando el grupo activo que se une

a la superficie del copolímero es un material caro, por ejemplo un péptido factor de crecimiento.

Por lo tanto, en una realización, mediante la selección de grupos colgantes adecuados la presente invención proporciona copolímeros que tienen buenas propiedades biológicas que son altamente bio-estables y muestran buena compatibilidad con la sangre. Los polímeros también pueden mejorar la no trombogenicidad e interferir con la agregación de las plaquetas cerca de la superficie del polímero. Además, los polímeros pueden tener propiedades mecánicas similares a las de la estructura del polímero de base. En el caso de los poliuretanos-poliol, los polímeros pueden, por lo tanto, tener propiedades mecánicas similares a las del polioliolpoliuretano básico y, por lo tanto, pueden tener alta resistencia a la tracción y al desgarro. Las propiedades mecánicas y biológicas mejoradas de los copolímeros descritos en la presente memoria los convierten en útiles para la producción de dispositivos implantables tales como injertos vasculares, derivaciones de diálisis y válvulas cardíacas.

Generalmente, cada uno de dichos segmentos en el copolímero está unido a uno o más segmentos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, a través de enlaces urea o uretano.

Los copolímeros de esta realización de la invención tienen buenas propiedades biológicas. Son altamente bioestables y muestran una buena compatibilidad con la sangre. La presencia de los grupos siloxano en las cadenas laterales del copolímero aumenta la no trombogenicidad. Los siloxanos interfieren con la agregación de las plaquetas cerca de la superficie del polímero y, por lo tanto, reducen la coagulación de la sangre en la superficie. Además, se ha demostrado que las células endoteliales crecen en la superficie del polímero de manera muy eficaz.

La presencia de los grupos siloxano en la cadena lateral del copolímero implica la conservación de las propiedades mecánicas beneficiosas de la estructura del polímero de base (preferiblemente un poliuretano polioliol). Los inventores creen que los polímeros descritos en la presente memoria, por lo tanto, tienen una alta resistencia a la tracción y resistencia al desgarro.

Los copolímeros descritos en la presente memoria también son útiles en áreas en las que las propiedades visuales son importantes, ya que tienen una alta transparencia y se decoloran muy lentamente con el tiempo. Por ejemplo, los copolímeros son útiles como implantes oculares y lentes de contacto, o en aplicaciones no biológicas tales como pantallas o cubiertas transparentes.

En una realización adicional de la invención, el grupo siloxano es una jaula de silsesquioxano que está unida a la cadena principal del copolímero a través de un brazo colgante. Estos copolímeros son especialmente ventajosos en términos de sus propiedades mecánicas, en particular, en términos de su resistencia a la fatiga y al agrietamiento. Los copolímeros tienen la capacidad de dividir la fuerza del impacto o la de una flexión forzada en el copolímero, en muchas interacciones más pequeñas que implican a las numerosas jaulas de silsesquioxano individuales. Por lo tanto, cuando una grieta comienza a recorrer el copolímero, el material se rompe en grietas cada vez más finas hasta que el material ha disipado la energía necesaria para el crecimiento de la grieta. La fatiga se produce debido a la propagación de las grietas y, por lo tanto, también se mejora la resistencia a la fatiga de los copolímeros.

Además, debido al tamaño nano-escala y a la naturaleza de la jaula silsesquioxano, la estructura de la jaula no contiene grietas ni defectos. La jaula de silsesquioxano, por consiguiente, no introduce debilidad en la cadena de copolímero. Por el contrario, los polisiloxanos lineales pueden a su vez contener grietas, límites, dislocaciones u otros defectos, que conducen a una debilidad inherente en la estructura del copolímero.

El agrietamiento por tensión ambiental ha sido citado como un factor implicado en el proceso de biodegradación. La reducción de la formación de grietas, por lo tanto, proporciona los copolímeros descritos en la presente memoria con una bioestabilidad mejorada. La mayor resistencia química es un beneficio adicional de la resistencia al agrietamiento mejorada.

Los copolímeros que contienen silsesquioxano tienen un área superficial alta en comparación con su peso. Las tensiones transferidas a través de la superficie del copolímero pueden disiparse debido a la elevada área de superficie disponible. Este factor puede aumentar aún más la resistencia a la tracción y la resistencia al desgarro de los copolímeros.

Los copolímeros que contienen silsesquioxano también muestran una mejor estabilidad dimensional y la rigidez. La presencia de jaulas de silsesquioxano en cadenas laterales del copolímero reduce la posibilidad de que el copolímero cambie de forma. La energía necesaria para un cambio en la forma, por ejemplo, para llevar una sección particular de la cadena de copolímero a la superficie, se incrementa. Esto provoca un efecto de "anclaje", reduciendo la capacidad del copolímero para reorganizarse y restringir el movimiento de los segmentos.

El efecto de anclaje a su vez ayuda tanto a la resistencia química como a la biodegradabilidad, así como a la estabilidad dimensional. La solubilidad y la penetración de los lípidos está controlada por el movimiento de los segmentos. Normalmente, cuando un polímero se mueve, crea vacíos que pueden ser llenados por moléculas tales como lípidos. Estas moléculas se difunden a continuación más en la estructura del polímero llenando sitios sucesivos. La restricción en el movimiento del segmento del polímero, por tanto, dificulta la entrada, lo que a su vez aumenta la

estabilidad dimensional del copolímero.

Otra propiedad adicional notable de los copolímeros de esta realización de la invención es su capacidad de actuar como atractores de electrones, debido a las propiedades de extracción de los electrones de las jaulas de silsesquioxano. Los copolímeros que contienen silsesquioxano descritos en la presente memoria, pueden, por tanto, ser también adecuados para su uso en el ajuste de precisión de la separación de la banda electrónica en cadenas de polímeros conjugados, y, posiblemente, para su uso con materiales conductores de la electricidad.

Las jaulas de silsesquioxano se clasifican como materiales inorgánicos y los copolímeros de esta realización de la invención son, por lo tanto, ejemplos de polímeros inorgánicos, generalmente poliuretanos inorgánicos.

En una realización adicional, los copolímeros que contienen siloxano descritos en la presente memoria tienen una pequeña proporción de grupos siloxano en comparación con el número de grupos poliol. Por lo tanto, la proporción entre segmentos que contienen siloxano : segmentos de poliol es de 1:X en la que X es 10 o más, pero, preferiblemente X es 25 o más. Un exceso de grupos siloxano conduce a un polímero que es altamente compatible con la sangre, pero la capacidad de las células para crecer en la superficie del copolímero puede reducirse. Por el contrario, los copolímeros que contienen una pequeña proporción de grupos siloxano todavía tienen una presencia significativa de siloxano en la superficie, lo que conlleva una buena compatibilidad con la sangre, pero la presencia del grupo siloxano no es perjudicial para el crecimiento de las células en la superficie del copolímero.

Un proceso para producir los copolímeros descritos en la presente memoria comprende polimerizar, en cualquier orden,

(i) uno o más segmentos de grupo colgante, estando el o cada segmento unido a al menos un grupo seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico;

(ii) un poliol;

(iii) un compuesto aromático que tiene dos o más grupos isocianato y opcionalmente

(iv) uno o más extendedores de cadena seleccionados entre aminoácidos, péptidos, polipéptidos y grupos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales tiene al menos un sustituyente seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

Un proceso para el revestimiento de los copolímeros descritos en la presente memoria comprende la siembra de células endoteliales sobre la superficie de un copolímero descrito en la presente memoria. En una realización de la invención, los copolímeros descritos en la presente memoria son polímeros revestidos obtenibles por este proceso.

La invención también proporciona artículos moldeados, en particular, dispositivos implantables, generalmente para su uso en la sustitución de una parte del cuerpo, que comprende los copolímeros o copolímeros revestidos descritos en la presente memoria. Un dispositivo implantable es un dispositivo adecuado para implantar en, o unir quirúrgicamente, a un cuerpo humano o animal. Un dispositivo implantable es generalmente una prótesis.

Finalmente, la invención se refiere a un método de tratamiento de un paciente humano o animal en necesidad de la sustitución de una parte del cuerpo, comprendiendo dicho método la sustitución de dicha parte del cuerpo con un dispositivo implantable de la invención.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa las estructuras de seis silsesquioxanos diferentes que se pueden utilizar en la fabricación de los copolímeros descritos en la presente memoria.

La Figura 2 representa un ejemplo de un silsesquioxano que tiene 12 átomos de silicio.

La Figura 3 representa un ejemplo de una jaula parcial de silsesquioxano.

La Figura 4 representa ejemplos de compuestos que contienen una jaula parcial de silsesquioxano, así como un grupo trifluorometilo.

Las Figuras 5a y 5b representan los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, respectivamente, para un copolímero descrito en la presente memoria.

La Figura 6 representa un ejemplo de un segmento de grupo colgante para su uso en la invención y muestra esquemáticamente su incorporación en un polímero.

**Descripción detallada de la invención**

En la presente memoria, un grupo o resto alquilo es generalmente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo un grupo o resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos y restos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, etileno, propileno, butileno, 2-metilpentileno, n-hexileno y n-octileno.

En la presente memoria, un grupo o resto alqueno es generalmente un grupo o resto alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo un grupo o resto alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alqueno y restos son etenilo, n-propenilo, i-propenilo y n-butenilo, en particular etenilo, n-propenilo, etenileno y propenileno.

En la presente memoria, un grupo alquino es generalmente un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquino son etinilo, propinilo y n-butenilo, en particular etinilo y propinilo.

Un grupo o resto alquilo, alqueno o alquino pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen átomos de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen átomos de halógeno y grupos hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio y dimetilamino. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

En la presente memoria, un grupo o resto cicloalquilo es generalmente un grupo o un resto cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que puede ser un solo anillo o un sistema de anillo condensado. Ejemplos de grupos y restos cicloalquilo son grupos y restos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en particular, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentileno y ciclohexileno.

Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes en un grupo cicloalquilo incluyen átomos de halógeno, grupos hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos nitro y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen átomos de halógeno y grupos hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, nitro y dimetilamino, por ejemplo átomos de halógeno y grupos hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio y dimetilamino. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

En la presente memoria un grupo arilo es generalmente un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede ser un solo anillo o un sistema de anillo condensado. Ejemplos de grupos arilo son fenilo y naftilo.

Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes en un grupo arilo incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos metilo, etilo, metoxi, metiltio y dimetilamino. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

En la presente memoria, un grupo alcoxi es generalmente un grupo alquilo como se define anteriormente que está unido a un átomo de oxígeno. Un grupo alquiltio es generalmente un grupo alquilo como se define anteriormente que está unido a un átomo de azufre. Los grupos alcoxi y alquiltio son generalmente no sustituidos.

En la presente memoria, un grupo heteroarilo es generalmente un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo comprende generalmente de 1 a 5, por ejemplo de 1 a 4, átomos de nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroarilo preferidos incluyen piridina, pirazol, purina, pirimidina y derivados de los mismos, por ejemplo, purina y pirimidina y derivados de los mismos.

Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes en un grupo heteroarilo incluyen átomos de halógeno, grupos carboxi, oxi, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos metilo, etilo, amino, carboxi y oxi. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

En la presente memoria, un grupo heterociclilo es generalmente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente unido a un anillo adicional, por ejemplo un anillo fenilo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen ftalanilo, tetrahidrofurano, pirrolilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirano y tetrahidrotienilo, en particular, tetrahidrofurano.

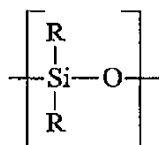
Un grupo heterociclilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes en un grupo heterociclilo incluyen átomos de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos hidroxilo. Un sustituyente fenilo puede estar sustituido adicionalmente con halógeno o grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Los propios sustituyentes restantes no están sustituidos, excepto en los casos indicados.

Los copolímeros descritos en la presente memoria comprenden uno o más segmentos de grupo colgante como se define anteriormente. El término "segmento de grupo colgante" significa que al menos una parte del segmento está en una cadena lateral del copolímero. En una realización de la invención, en el polímero se incluyen dos o más tipos diferentes de segmento de grupo colgante. Por ejemplo, se puede usar un segmento de silsesquioxano o un segmento de silsesquioxano en jaula parcial, así como uno o más de los segmentos (ii) a (v).

Los segmentos de grupo colgante opcionalmente comprenden un brazo colgante para sujetar la parte funcional del segmento de grupo colgante a la cadena principal del polímero. En este caso, la parte funcional del segmento estará en una cadena lateral del copolímero, mientras que al menos una parte del brazo colgante está en la cadena principal del copolímero. La expresión "en la cadena principal del copolímero" incluye la situación en la que el brazo colgante está unido al extremo de la cadena de copolímero (el segmento de grupo colgante es un grupo de terminación de cadena). Grupos colgantes preferidos que se pueden usar en la presente invención se definen adicionalmente más adelante.

Los segmentos de siloxano comprenden silsesquioxanos en forma de jaula o siloxanos en jaula parcial. Cuando más de un segmento de siloxano está presente en un copolímero descrito en la presente memoria, cada segmento de siloxano puede ser igual o diferente. Generalmente, el copolímero comprende un segmento de siloxano seleccionado de los que comprenden silsesquioxanos en forma de jaula y siloxanos en jaula parcial.

Un siloxano lineal comprende generalmente unidades repetitivas de la fórmula



en la que cada R es el mismo o diferente y representa un grupo alifático o aromático. Generalmente, cada R es el mismo o diferente y representa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, siloxi, cicloalquilo o arilo, por ejemplo un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo. Preferiblemente, cada R representa un grupo alquilo o grupo fenilo, en particular un grupo alquilo.

Grupos alquilo preferidos son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo y t-butilo, en particular metilo y etilo, preferiblemente metilo.

Grupos alquenilo preferidos son grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, que pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquenilo adecuados son etenilo, n-propenilo, i-propenilo y n-butenilo, en particular etenilo y n-propenilo.

Grupos siloxi preferidos son los de fórmula -OSiR<sup>11</sup><sub>3</sub>, en la que cada R<sup>11</sup> es el mismo o diferente y se selecciona de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, generalmente grupos alquilo C<sub>1-2</sub>.

Grupos alquinilo preferidos son grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquinilo adecuados son etinilo, propinilo y n-butinilo, en particular etinilo y propinilo.

Grupos cicloalquilo preferidos son grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que incluyen sistemas de anillo único y anillos condensados. Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados son grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en particular ciclohexilo y ciclopentilo.

Grupos arilo preferidos son grupos arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que incluyen sistemas de anillo único y anillos condensados. Ejemplos de grupos arilo adecuados son fenilo y naftilo.

Los grupos R pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos metilo, etilo, metoxi, metiltio y dimetilamino. Preferiblemente, R no está

sustituido.

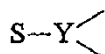
El extremo terminal del siloxano lineal (lo que no está unido a la cadena principal de poliuretano) está generalmente unido a un grupo adicional R, que puede ser el mismo o diferente de los grupos R de las unidades de repetición.

5 Siloxanos lineales preferidos tienen un peso molecular de hasta 5.000, preferiblemente hasta 2.000, más preferiblemente hasta 1.000. Los presentes inventores han encontrado que reduciendo el peso molecular del segmento que contiene polisiloxano, mejora la capacidad de las células para adherirse a la superficie del polímero. Esta mejora se consigue a la vez que se conserva una buena compatibilidad con la sangre.

10 Los siloxanos lineales (es decir, la parte funcional de un segmento de siloxano lineal) pueden estar unidos a la cadena principal del polímero directamente o a través de un brazo colgante. Generalmente, el siloxano lineal está unido directamente a la cadena principal. Por ejemplo, el siloxano puede estar unido a una cadena principal de poliuretano por un enlace a un átomo de nitrógeno de un enlace de uretano o urea. Sin embargo, también se pueden utilizar cualquier medio alternativo de unión.

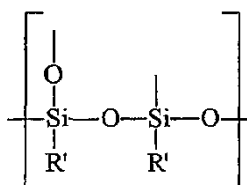
15 En una realización de la invención, el grupo siloxano está unido al polímero a través de un brazo colgante. Cuando se usa un brazo colgante, el grupo siloxano está en una cadena lateral del copolímero, mientras que al menos una parte del brazo colgante está en la cadena principal del copolímero.

20 En esta realización de la invención, el segmento de siloxano colgante tiene generalmente la estructura



25 en la que S es un grupo siloxano e Y es un brazo colgante. Generalmente, Y es un grupo alifático que está unido a al menos dos segmentos adicionales en el polímero, por ejemplo, a través de enlaces urea o uretano.

El grupo siloxano S es una jaula o una jaula parcial de silsesquioxano. Donde S es una jaula de silsesquioxano, que por lo general consiste en unidades de repetición de fórmula



30 en la que cada R' es el mismo o diferente y representa un grupo alifático o aromático y en la que un grupo R' se sustituye por un enlace unido al grupo Y. Generalmente, cada R' es el mismo o diferente y representa un grupo alquilo, alquenoilo, alquiniilo, siloxi, cicloalquilo o arilo, por ejemplo un grupo alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo o arilo. Preferiblemente, cada R' es el mismo.

Grupos alquilo preferidos son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo, en particular, sec-butilo.

40 Grupos alquenoilo, alquiniilo, siloxi, cicloalquilo y arilo preferidos son como se ha definido para R anteriormente. Preferiblemente, R' es alquilo, siloxi, cicloalquilo o arilo, por ejemplo alquilo, cicloalquilo o arilo. Lo más preferiblemente, R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OSiR'<sup>11</sup><sub>3</sub> en la que cada R'<sup>11</sup> es el mismo o diferente y es hidrógeno o metilo, ciclohexilo, ciclopentilo o fenilo, por ejemplo R' puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclohexilo, ciclopentilo o fenilo.

45 Los grupos R' pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados son los indicados anteriormente como sustituyentes adecuados para R. Preferiblemente, R' no está sustituido.

50 La estructura de la jaula de silsesquioxano no está particularmente limitada y se puede utilizar cualquiera de las jaulas disponibles. Jaulas preferidas son las que contienen 8 átomos de silicio y 12 átomos de oxígeno, que tienen una fórmula -(Si<sub>8</sub>O<sub>12</sub>R'<sub>7</sub>), o las que tienen 12 átomos de silicio y 18 átomos de oxígeno que tienen una fórmula -(Si<sub>12</sub>O<sub>18</sub>R'<sub>11</sub>), en la que R' es como se define anteriormente. Un ejemplo de una jaula de silsesquioxano que tiene 12 átomos de silicio se representa en la Figura 2. Otros ejemplos de jaulas de silsesquioxano se representan en la

Figura 1.

[0078] Ejemplos alternativos son los grupos silsesquioxano presentes en los compuestos siguientes: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13-heptaciclopentil-15-glicidilpentacilo [9. 5. 1. 1<sup>3,9</sup>. 1<sup>5,15</sup>. 1<sup>7,13</sup>]-octasiloxano; 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15-

heptaciclopentilpentacilo [9. 5. 1. 1<sup>3,9</sup>. 1<sup>5,15</sup>. 1<sup>7,13</sup>] octasiloxan-1-ol; (Glicidoxipropildimetilsililo)heptaciclopentilpentacilo-octasiloxano; 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15-octakis(dimetilsililo)pentacilo [9. 5. 1. 1<sup>3,9</sup>. 1<sup>5,15</sup>. 1<sup>7,13</sup>] octasiloxano; metacrilato de 3-(3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentacilo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>] octasiloxan-1-il)propilo; 1-(4-Vinilfenil)-3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentacilo-[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>] octasiloxano; 1-Vinil-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentacilo[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)] octasiloxano y 1-[2-(3,4-Epoxyciclohexil)etil]-3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentacilo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)] octasiloxano.

Las propiedades del copolímero final se pueden adaptar cambiando la jaula de silsesquioxano, en particular, mediante la adaptación de los grupos R' en la jaula de silsesquioxano. Por ejemplo, el uso de grupos más grandes tales como grupos ciclohexilo o ciclopentilo en la posición R' conduce a un copolímero que tiene una mayor rigidez y estabilidad dimensional. Un copolímero de este tipo podría ser adecuado para su uso en prótesis donde la estabilidad dimensional es importante, tales como las válvulas cardíacas. Como alternativa, el uso de grupos R' más pequeños tales como grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> pueden proporcionar un copolímero más flexible que es, por ejemplo, útil en la fabricación de injertos vasculares.

La jaula de silsesquioxano está unida a un brazo colgante a través de uno de los átomos de silicio. El brazo colgante está a su vez unido a la cadena principal del polímero (generalmente poliuretano). A continuación se describen estructuras típicas para el brazo colgante.

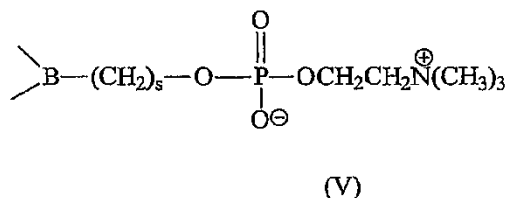
Cuando el grupo siloxano S es una jaula de silsesquioxano parcial, la jaula parcial es generalmente una jaula de silsesquioxano como se ha descrito anteriormente en la que faltan uno o más de los átomos y enlaces que forman la jaula, de modo que se forma una estructura de jaula parcial. Un ejemplo de tal estructura se representa en la Figura 3. Sin embargo, también pueden utilizarse estructuras de jaula parcial alternativas incluyendo los grupos de jaula parcial presentes en 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14-heptaciclohexiltríciclo [7. 3. 3. 1<sup>5,11</sup>] heptasiloxano-3, 7, 14-triol; 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14-heptaciclopentiltríciclo [7.3.3.1<sup>5,11</sup>] heptasiloxano-endo-3, 7, 14-triol; 3',5'-O-(1, 1, 3, 3-tetraisopropil-1,3-disiloxandiil)-adenosina y 3',5'-O-(1,13,3-tetraisopropil-1,3-disiloxandiil)-citidina. Como se ha mostrado anteriormente, la jaula parcial puede estar unida a un brazo colgante Y. A continuación se describen estructuras típicas de un brazo colgante Y.

Segmentos de siloxano colgantes preferidos tienen un peso molecular de hasta 5.000, preferiblemente hasta 2.000, más preferiblemente hasta 1.000. Los presentes inventores han encontrado que reduciendo el peso molecular del segmento de siloxano colgante, mejora la capacidad de las células para adherirse a la superficie del polímero. Esta mejora se consigue a la vez que se conserva una buena compatibilidad con la sangre.

Los copolímeros descritos en la presente memoria que comprenden segmentos de silsesquioxano o segmentos de silsesquioxano en jaula parcial colgantes son particularmente duros y resistente a la rotura. Así, los copolímeros tienen una viscosidad alta, por ejemplo de 10.000 cp o más, preferiblemente 100.000 cp o más.

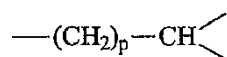
Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más segmentos que contienen fosforil colina o un derivado o análogo de la misma. La fosforil colina o un derivado o análogo de la misma está unida a la cadena principal del polímero a través de un brazo colgante. El brazo colgante puede ser un grupo metileno o un brazo colgante más largo, por ejemplo, los que se definen a continuación.

Los segmentos que comprenden fosforil colina o un derivado de la misma tienen generalmente la fórmula (V)



en la que s es 0, 1, 2, 3 o 4, generalmente 0 o 1. El grupo O<sup>-</sup> de la fosforil colina está unido opcionalmente al grupo B para formar un anillo.

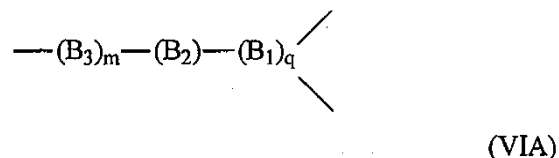
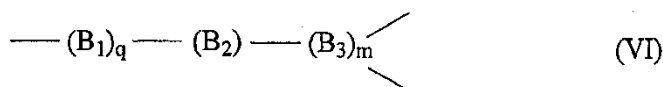
El grupo B se une generalmente a dos (u, opcionalmente, uno o tres) segmentos más (por ejemplo, a través de grupos urea o uretano) en el copolímero. El grupo B es, por ejemplo, un brazo colgante tal como se define a continuación. En una realización, el grupo B es un grupo de la fórmula



en la que p es un número entero de 0 a 8, preferiblemente 1 a 8. B es preferiblemente un grupo etilenilo o propilenilo, por ejemplo un grupo etilenilo.

En una realización alternativa, el grupo B comprende un grupo heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. B contiene generalmente un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo comprende generalmente de 1 a 5, por ejemplo de 1 a 4, átomos de nitrógeno. Ejemplos preferidos de grupos heteroarilo incluyen purina y pirimidina y derivados de las mismas, incluyendo los derivados de purina adenina (6-amino purina), guanina (2-amino-6-oxi purina), hipoxantina (6-oxi purina) y xantina (2,6-dioxi purina) y los derivados de pirimidina uracilo (2,4-dioxi pirimidina), timina (2,4-dioxi-5-metil pirimidina), citosina (2-oxi-4-amino pirimidina) y ácido orótico (2,4-dioxi-6-carboxi pirimidina). Un ejemplo de un grupo heterociclilo es un derivado ftalanilo.

En esta realización, el grupo B es preferiblemente un grupo de fórmula (VI) o (VIA) mostradas a continuación. En la fórmula (VI),  $(B_1)_q$  está unido al grupo fosforil colina y  $(B_3)_m$  está unido a dos (u, opcionalmente, uno o tres) segmentos más (por ejemplo, a través de grupos urea o uretano) en el copolímero. En la fórmula (VIA), este orden de unión se invierte de manera que  $(B_3)_m$  está unido al grupo fosforil colina y  $(B_1)_q$  está unido a dos (u, opcionalmente, uno o tres) segmentos más en el copolímero.



Cada  $B_1$  es el mismo o diferente y es un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , alquilenilo  $C_1-C_8$ , alquilenilo  $C_2-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;  $B_2$  es un grupo heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, generalmente un grupo heterociclilo o heteroarilo tal como se define en el párrafo anterior;  $B_3$  es un brazo colgante como se define a continuación; q es 0, 1, 2 o 3 y m es 0 o 1. Cuando m es 0 en la fórmula (VI), el grupo heteroarilo  $B_2$  está unido directamente a dos (u, opcionalmente, uno o tres) segmentos más en el copolímero. Cuando m es 0 en la fórmula (VIA), el grupo  $B_2$  está unido directamente al grupo fosforil colina.

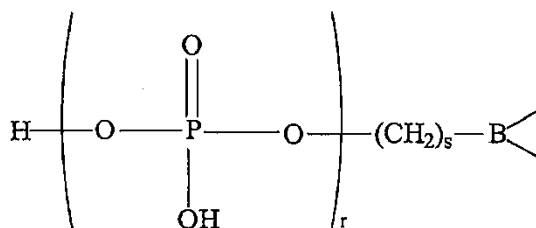
$B_1$  es preferiblemente fenilo, un grupo alquilenilo  $C_1-C_4$ , un grupo cicloalquilo  $C_5-C_6$  o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El o cada grupo  $B_1$  está, independientemente, no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Los sustituyentes se seleccionan generalmente de átomos de halógeno, en particular cloro y bromo, grupos hidroxilo, grupos alquilo  $C_1-C_4$  que están opcionalmente sustituidos con grupos hidroxilo, grupos alcoxi  $C_1-C_4$ , grupos fenilo y grupos de fórmula  $-NR^1R^2$  en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo  $C_1-C_4$ . Los sustituyentes de fenilo pueden estar a su vez sustituidos, por ejemplo, con alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, halógeno o  $-NR^1R^2$ , pero no están sustituidos con otros grupos fenilo. Sustituyentes preferidos son cloro, bromo, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_2$ , hidroximetilo y alcoxi  $C_1-C_2$ .

$B_2$  es preferiblemente un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. q es preferiblemente 1 o 2. m es preferiblemente 0.

Ejemplos de grupos B de fórmula (VI) o (VIA) preferidos son los derivados de las bases que contienen purina y pirimidina que se encuentran en el ADN y el ARN (por ejemplo, adenina, guanina, citosina, timina y uracilo). Particularmente preferidos son los grupos citidinil, adenosinil y guanosinil y los grupos desoxicitidinil, desoxiadenosinil y desoxiguanosinil. Cada uno de estos grupos está unido opcionalmente a un brazo colgante  $B_3$ . Cuando no se utiliza ningún brazo colgante, los grupos pueden estar unidos directamente al polímero, por ejemplo a través del grupo  $-N=C(NH_2)-$  presente en el anillo de purina o de pirimidina de un grupo citidina o adenosina respectivamente.

Si el grupo B comprende un grupo purina o pirimidina o un derivado de las mismas, el grupo fosforil colina puede impartir al copolímero tanto propiedades de compatibilidad con la sangre derivadas de la parte fosforil colina del segmento como propiedades no trombogénicas y posiblemente, anti-microbianas derivadas de la parte purina o pirimidina del segmento. Si se imparten propiedades anti-microbianas, los copolímeros producidos pueden tener una superficie aséptica que es particularmente útil para productos que se utilizan en el uréter.

Los segmentos que comprenden un análogo de fosforil colina comprenden generalmente uno o más grupos fosfato unidos, por ejemplo un grupo monofosfato o trifosfato. Por lo tanto, los segmentos preferidos que comprenden un análogo de la fosforil colina tienen la fórmula (VII)



(VII)

en la que s y B son como se definen anteriormente con respecto a la fosforil colina o derivados de la misma, r es 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1 o 3 y uno o más de los grupos -OH en el grupo(s) fosfato puede estar en la forma de una sal, es decir, un grupo -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup> en la que M<sup>+</sup> es un catión, por ejemplo un ion de sodio, potasio o amonio. Uno o más grupos OH del grupo(s) fosfato puede estar unidos al grupo B para formar un anillo.

Los segmentos que comprenden fosforil colina o derivados o análogos de la misma pueden ser derivados de los siguientes compuestos:

Ácido 2'-desoxiadenosin-5'-monofosfórico,  
 Ácido 2'-desoxicitidin-5'-monofosfórico,  
 5'-Monofosfato de 2'-desoxiguanosina,  
 Citidin 5'-Trifosfato  
 Adenosin 2',3'-Monofosfato cíclico  
 (-)-Adenosin 3',5'-Monofosfato cíclico  
 Adenosin 5'-trifosfato  
 Ácido timolftaleín monofosfórico

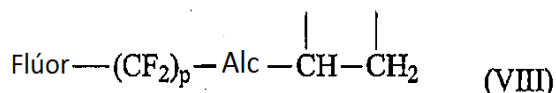
Los segmentos de grupo colgante alternativos que se pueden emplear en los polímeros descritos en la presente memoria, ya sea solos o en combinación con otros segmentos de grupo colgante, son segmentos que contienen un grupo purina o pirimidina o un derivado de las mismas. Ejemplos de tales segmentos son las que incluyen los derivados de purina adenina (6-amino purina), guanina (2-amino-6-oxi purina), hipoxantina (6-oxi purina) y xantina (2,6-dioxi purina) y los derivados de pirimidina uracilo (2,4-dioxi pirimidina), timina (2,4-dioxi-5-metil pirimidina), citosina (2-oxi-4-amino pirimidina) y ácido orótico (2,4-dioxi-6-carboxi pirimidina). Particularmente preferidos son los grupos citidinil, adenosinil y guanosinil y los grupos desoxicitidinil, desoxiadenosinil y desoxiguanosinil. Un ejemplo particular de un segmento de este tipo es el derivado de (-)-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-1,3-disiloxanodil)adenosina.

Los polímeros que comprenden estos segmentos pueden tener propiedades no trombogénicas y anti-microbianas particularmente buenas. Por tanto, los copolímeros pueden tener una superficie aséptica y por lo tanto ser útiles para productos que se utilizan en el uréter.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más segmentos que contienen un grupo difluorometilo o trifluorometilo, preferiblemente un grupo trifluorometilo. La estructura de estos segmentos no está particularmente limitada, siempre que esté presente uno o más grupos difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, el grupo difluorometilo o trifluorometilo puede estar presente en un segmento de siloxano, en un segmento que contiene fosforil colina o un derivado o análogo de la misma, o en un segmento de fórmula (XII) o de fórmula (I). Ejemplos de segmentos que comprenden grupos trifluorometilo y grupos siloxano son los derivados de los compuestos representados en la Figura 4.

En una realización alternativa, el grupo difluorometilo o trifluorometilo está presente en un segmento separado. Este segmento generalmente comprenderá uno o más grupos difluorometilo o trifluorometilo, pero no comprenderá ningún grupo adicional que imparta funcionalidad al polímero final. Por ejemplo, el segmento que contiene difluorometilo o trifluorometilo puede ser un grupo alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, lineal o ramificado, que está sustituido con uno o más grupos difluorometilo o trifluorometilo y opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales. Los sustituyentes adicionales se seleccionan generalmente de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos son flúor, cloro, bromo e hidroxilo, en particular flúor. El grupo alquileo está unido a dos (u, opcionalmente, uno o tres) segmentos más (por ejemplo, a través de grupos urea o uretano) a la cadena principal de copolímero. Grupos que contienen difluorometilo o trifluorometilo preferidos son grupos alquileo con un alto contenido de flúor.

Generalmente, un segmento que contiene difluorometilo o trifluorometilo es un grupo de fórmula (VIII)

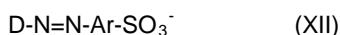


en la que Alc es un grupo alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_2$  o un grupo  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_n-$ , en el que m y n son cada uno individualmente 0, 1 o 2, p es de 0 a 12 y flúor es  $-\text{CF}_3$  o un grupo  $-\text{CF}_x\text{H}_y(\text{CF}_3)_z$  en el que cada uno de x y z es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; e  $x + y + z = 3$ . Preferiblemente Alc es  $\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ . Preferiblemente p es 2-9. Preferiblemente flúor es  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{F}$  o  $-\text{CHF}_2$ , lo más preferiblemente  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{F}$ .

Los segmentos que comprenden grupos difluorometilo o trifluorometilo se pueden derivar de los siguientes compuestos:

[2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-Dodecafluoro-6-(trifluorometil)heptil]oxirano,  
 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-Heneicosafuoroundecil)oxirano,  
 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-Heptadecafluorononil)oxirano,  
 (2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-hexadecafluoro-8-(trifluorometil)nonil)oxirano,  
 [2,2,3,3,4,4,5,5,5-octafluoro-4-(trifluorometil)pentil]oxirano,  
 Glicidil 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-dodecafluoroheptil éter,  
 Glicidil 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-hexadecafluorononil éter.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más segmentos similares a la heparina que contienen un grupo de fórmula (XII)



en la que D es un grupo alifático o aromático y  $\text{Ar-SO}_3^-$  comprende uno o más grupos arilo y/o heteroarilo unidos, teniendo al menos uno de los grupos arilo y/o heteroarilo un sustituyente  $\text{SO}_3^-$ .

Los segmentos similares a la heparina suelen mostrar propiedades de compatibilidad con la sangre sustancialmente iguales a las de la propia heparina. Segmentos similares a la heparina preferidos son en forma de una jaula. Los segmentos similares a la heparina son, por ejemplo, derivados de colorantes ácidos, por ejemplo, amarillo ácido o rojo ácido y generalmente comprenden un grupo  $-\text{N=N}-$  y un grupo arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo  $\text{SO}_3^-$ .

El grupo de fórmula (XII) está generalmente unido directamente a la cadena principal del polímero. Por lo tanto, el segmento generalmente es un grupo de fórmula (XII) que está unido a uno o más, generalmente dos, segmentos más, generalmente a través de grupos urea o uretano. Como alternativa, si se desea, se puede usar un brazo colgante para unir el grupo de fórmula (XII) a la cadena principal. El grupo de fórmula (XII) se une generalmente al polímero o a un brazo colgante a través de uno o ambos de los grupos D y Ar.

El grupo Ar en la fórmula (XII) comprende generalmente uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, grupos heteroarilo y/o arilo unidos, cada uno de los cuales puede ser iguales o diferentes entre sí. Los grupos arilo y/o heteroarilo están generalmente directamente unidos entre sí. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, en particular fenilo. Grupos heteroarilo preferidos son grupos que contienen N, incluyendo piridilo, pirazolilo y pirimidinilo, en particular pirazolilo.

El grupo Ar está sustituido con al menos un grupo  $\text{SO}_3^-$ . El grupo  $\text{SO}_3^-$  está en la forma de una sal o un ácido, generalmente una sal. Sales preferidas son sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular de metales alcalinos, por ejemplo, sodio. El grupo Ar puede estar adicionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes adicionales. Ejemplos de sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , grupos nitro y grupos de fórmula  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ . Sustituyentes preferidos incluyen metilo, etilo, metoxi, metiltio, nitro y grupos dimetilamino. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

El grupo D es generalmente un grupo  $\text{D}^1\text{-D}^2\text{-D}^3$  en el que  $\text{D}^3$  está unido al grupo  $\text{N=N}$ . En esta realización,  $\text{D}^1$  es generalmente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo arilo, por ejemplo fenilo.  $\text{D}^2$  es un grupo funcional seleccionado de  $-\text{NR}'\text{CO}-$ ,  $-\text{CONR}'-$ ,  $-\text{NR}'\text{CONR}'-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{OCOO}-$ ,  $-\text{NR}'\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'-$ ,  $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'-$ ,  $-\text{OSO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{O}-$  o  $-\text{OSO}_2\text{O}-$ , preferiblemente  $-\text{NR}'\text{CO}-$ ,  $-\text{CONR}'-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{NR}'\text{SO}_2-$  o  $-\text{SO}_2\text{NR}'-$ , más preferiblemente  $-\text{NR}'\text{CO}-$ ,  $-\text{CONR}'-$ ,  $-\text{NR}'\text{SO}_2-$  o  $-\text{SO}_2\text{NR}'-$ , en el que cada  $\text{R}'$  es el mismo o diferente y es hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ .  $\text{D}^3$  es un grupo alifático o aromático, por ejemplo un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo alquileo o alquenileno. Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo son fenilo, naftilo y piridilo, en particular fenilo. Ejemplos de grupos alquileo y alquenileno son grupos alquileo  $\text{C}_{1-6}$  y grupos alquenileno  $\text{C}_{2-6}$ .

D<sup>1</sup> y D<sup>3</sup> pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos nitro y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos metilo, etilo y metoxi. Los propios sustituyentes no están sustituidos.

La mayoría de los grupos de fórmula (XII) preferidos son compuestos en los que Ar comprende uno o dos grupos arilo o heteroarilo unidos seleccionados de fenilo y pirazolilo, estando Ar sustituido con uno o dos grupos -SO<sub>3</sub><sup>-</sup> y opcionalmente uno, dos o tres sustituyentes adicionales seleccionados de metilo, etilo, metoxi, metiltio, nitro y grupos dimetilamino; y D es un grupo D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup> en el que D<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos metilo, etilo y metoxi, D<sup>2</sup> es -NR'CO-, -CONR', -OCO-, -COO-, -NR'SO<sub>2</sub>- o -SO<sub>2</sub>NR'- en el que cada R' es el mismo o diferente y es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y D<sup>3</sup> es fenilo, alquilenilo C<sub>1-4</sub> o alquenilenilo C<sub>2-4</sub> que no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos metilo, etilo y metoxi.

Preferiblemente, en esta realización D<sup>1</sup> es fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos metilo, etilo y metoxi, D<sup>2</sup> es -NR'CO-, -CONR', -NR'SO<sub>2</sub>- o -SO<sub>2</sub>NR'- en el que cada R' es el mismo o diferente y es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y D<sup>3</sup> es fenilo, alquilenilo C<sub>1-4</sub> o alquenilenilo C<sub>2-4</sub> que no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de grupos metilo, etilo y metoxi. Grupos de fórmula (XII) particularmente preferidos son derivados de colorantes ácidos, por ejemplo compuestos de amarillo ácido, en particular, amarillo ácido 29, amarillo ácido 76 y amarillo ácido 99.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más segmentos que contienen un grupo de fórmula (I) como se ha expuesto más arriba. El grupo de fórmula (I) está generalmente unido directamente a la cadena principal del polímero. Por lo tanto, el segmento generalmente es un grupo de fórmula (I) que está unido a uno o más, generalmente dos, segmentos más (por ejemplo, a través de grupos urea o uretano) en el copolímero. Por ejemplo, el grupo de fórmula (I) puede estar unido a un grupo urea o uretano en la cadena principal del polímero a través del grupo NH<sub>2</sub> de los dos grupos de lisina unidos al espaciador.

Se puede usar un brazo colgante para unir el grupo de fórmula (I) a la cadena principal, si se desea. En este caso, el brazo colgante está generalmente unido al grupo -NH<sub>2</sub> de uno de los grupos de lisina unidos al espaciador, en particular al grupo de lisina en el lado derecho del espaciador como se representa en la fórmula (I). También se pueden considerar posiciones de unión alternativas, como por ejemplo el grupo -NH<sub>2</sub> (o un grupo -OH) de otros aminoácidos, tales como cualquiera de los aminoácidos presentes en el espaciador. En esta realización, el brazo colgante es generalmente una cadena alifática corta, por ejemplo, un grupo alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que no está sustituido o está sustituido como se describe a continuación para el brazo colgante. Los brazos colgantes preferidos no están sustituidos, por ejemplo, etileno.

En la fórmula (I), [A1] representa un aminoácido inerte. Un aminoácido inerte es uno que no contiene grupos polimerizables (es decir, grupos -NH<sub>2</sub> o grupos -OH). Generalmente un aminoácido inerte no contiene grupos funcionales. [A1] es preferiblemente glicina. x es preferiblemente 1. La presencia de un aminoácido inerte o una cadena corta de aminoácidos inertes tales como glicina en la posición [A1] de fórmula (I) proporciona flexibilidad a la estructura. Esto también ayuda a minimizar la racemización durante la síntesis.

El grupo [P]<sub>n</sub>[Lys]<sub>n</sub> es una estructura dendrítica formada por n grupos de lisina y n' grupos P. La o cada una de lisina está unida a otro grupo de lisina a través de su extremo carboxilo terminal. Cuando la estructura dendrítica contiene sólo un grupo lisina, ese grupo de lisina está unido a través de su extremo carboxilo terminal al grupo de lisina adyacente al espaciador.

El o cada grupo de lisina está generalmente también unido a dos grupos adicionales a través de cada grupo NH<sub>2</sub> en la estructura de lisina. Los dos grupos adicionales se seleccionan de otros grupos de lisina y grupos P. De esta manera, se forma generalmente una estructura dendrítica de moléculas de lisina en cascada. Preferiblemente, al menos 3 lisinas están presentes en la estructura dendrítica (n = 3). Lo más preferiblemente están presentes 7 lisinas (n = 7). Si se desea pueden estar presentes más de 7, por ejemplo hasta 15 (n = 15) lisinas.

En una realización de la invención, no hay grupos P presentes (n' = 0). En esta realización, los grupos terminales de la estructura dendrítica son grupos lisina. Esta realización tiene la ventaja de que los grupos de lisina imparten efecto anticoagulante al polímero. Como alternativa, están presentes uno o más grupos P. Generalmente, cada lisina terminal en la estructura dendrítica se une a dos grupos P (n' = n + 1).

Los grupos P pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de heparina, aminoácidos y péptidos. Preferiblemente, cada P es el mismo. Cuando el grupo P es un péptido, generalmente contiene hasta 30, por ejemplo hasta 25, 20 o 16 aminoácidos. Ejemplos de péptidos adecuados para su uso como el grupo P son péptidos anticoagulantes compatibles con la sangre. Se puede utilizar cualquier péptido anticoagulante compatible con la sangre conocido en la técnica, pero ejemplos específicos incluyen RGD (Arg-Gly-Asp), GRGDG (Gly-Arg-Gly-Asp-Gly) y heparina. También se puede utilizar el péptido KRAD-7 (que contiene 7 unidades KRAD, es decir (Lys-Arg-

Ala-Asp)<sub>7</sub>).

Otros péptidos que se pueden utilizar como el grupo P son péptidos de crecimiento y péptidos quimiotácticos, por ejemplo los mencionados a continuación con referencia a los extendedores de cadena. Ejemplos específicos de péptidos de crecimiento son las derivadas del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) o IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), incluyendo IGF-1 e IGF-2. Dichos péptidos están opcionalmente presentes en forma protegida, por ejemplo en el que el terminal NH<sub>2</sub> está protegido, por ejemplo, con grupos metilo.

Cualquier aminoácido o péptido presente como el grupo P puede, opcionalmente, estar presente en su forma D, en lugar de la forma L normal (que existe de forma natural). En esta realización, en la que P es un péptido, cada aminoácido del péptido tiene la forma D. Así, por ejemplo, cuando P es RGD, cada aminoácido R, G y D está presente en la forma D. Esta realización tiene la ventaja de que los aminoácidos o péptidos D son generalmente más resistentes a la degradación que los aminoácidos o péptidos L y los copolímeros que contienen segmentos de fórmula (I) en los que el grupo P está en la forma D pueden tener una mayor tasa de permeabilidad que los copolímeros correspondientes en los que se utiliza la forma L. En esta realización, el orden de los aminoácidos en cualquier péptido no se invierte. Por lo tanto, cuando el péptido es RGD, si se utiliza independientemente de si se utiliza el D-péptido o L-péptido, el aminoácido R es el que sigue conectado al dendrímero de lisina.

El espaciador de los segmentos de fórmula (I) es un ácido graso, péptido inerte o PEG. La estructura del espaciador no está particularmente limitada. Un péptido inerte es una serie de dos o más aminoácidos inertes, en los que un aminoácido inerte es como se define anteriormente con respecto a [A1]. Un aminoácido inerte preferido es glicina. Espaciadores preferidos son los ácidos grasos y PEG. Ejemplos de ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos C<sub>4</sub> a C<sub>18</sub>, por ejemplo, ácido butanoico y hexanoico.

La variación de la longitud del espaciador altera la estabilidad de la estructura ya que el punto de unión del segmento a la cadena principal del polímero varía. El aumento de la estabilidad es proporcionada por el aumento de la longitud del espaciador.

La parte funcional de cada segmento de grupo colgante puede estar unida a la cadena principal del polímero a través de un brazo colgante. Un brazo colgante es por lo tanto un grupo que conecta la parte funcional de un segmento de grupo colgante a la cadena principal del polímero, generalmente un polímero de poliuretano. Generalmente, el grupo colgante no imparte funcionalidad al polímero final.

El brazo colgante es generalmente un grupo alifático. Por ejemplo, el brazo colgante puede ser un grupo hidrocarburo que es lineal o ramificado y puede contener restos cíclicos. Puede ser saturado o insaturado. Uno o más, átomos de carbono saturados no adyacentes en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos con un átomo de silicio, oxígeno, azufre o nitrógeno, preferiblemente un átomo de silicio o nitrógeno. Generalmente, el brazo colgante contiene de 3 o 4 a 24 átomos de carbono, por ejemplo de 4 a 18 o de 4 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, el brazo colgante es un grupo alifático saturado. Más preferiblemente, el brazo colgante es un grupo hidrocarburo alifático saturado, que es lineal o ramificado y puede contener restos cíclicos, los cuales contienen de 3 o 4 a 24 átomos de carbono y los cuales tienen opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de Si, N, O y S, preferiblemente Si y N, en la cadena de hidrocarburo.

El brazo colgante normalmente no contiene grupos éter, ya que estos pueden dar lugar a la oxidación del polímero in vivo. Por lo tanto, los segmentos de grupo colgante generalmente no contienen grupos éter.

El brazo colgante puede estar no sustituido o sustituido, generalmente con de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden estar presentes en las partes lineales, ramificadas o cíclicas de la cadena de hidrocarburo o en un átomo de nitrógeno o silicio presente en la cadena. Generalmente, los sustituyentes se seleccionan de átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen grupos metilo, etilo, metoxi, metiltio y grupos dimetilamino. También son sustituyentes preferidos los sustituyentes de halógeno, en particular flúor. Los sustituyentes flúor pueden proporcionar una resistencia mejorada al polímero, así como propiedades anti-inflamatorias.

El brazo colgante puede incorporar péptidos o polipéptidos, por ejemplo, como un sustituyente o como una parte de la cadena principal del brazo colgante. Ejemplos de péptidos adecuados son péptidos anticoagulantes compatibles con la sangre. Se puede utilizar cualquier péptido anticoagulante compatible con la sangre conocido en la técnica, pero los ejemplos específicos incluyen RGD (Arg-Gly-Asp), lisina y multipéptidos de lisina, por ejemplo polipéptidos que contienen hasta 10, por ejemplo 3 unidades de lisina. También se puede usar el péptido KRAD-7 (que contiene 7 unidades KRAD, es decir (Lys-Arg-Ala-Asp)<sub>7</sub>). Otros péptidos que pueden ser incorporados en el brazo colgante son péptidos de crecimiento y péptidos quimiotácticos, por ejemplo los mencionados a continuación con referencia a los extendedores de cadena.

La longitud del brazo colgante se puede variar para controlar las propiedades del copolímero final. Por ejemplo, el uso de un brazo colgante más corto hace que la parte funcional del grupo colgante esté físicamente más cerca de la

cadena de copolímero. En los segmentos de siloxano de los copolímeros descritos en la presente memoria esto hace que el copolímero sea más duro, ya que la parte funcional del segmento de grupo colgante es un grupo voluminoso (una jaula o una jaula parcial de silsesquioxano).

El brazo colgante se une a uno o dos (u opcionalmente tres) segmentos vecinos en la cadena de copolímero, por ejemplo, a través de grupos urea o uretano. El brazo colgante se puede unir a los segmentos vecinos a través de cualquier parte del brazo colgante, incluyendo a la parte lineal, ramificada o cíclica de la cadena de hidrocarburo. Si un átomo de nitrógeno sustituye a uno de los átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo, este átomo de nitrógeno puede formar parte de un grupo de enlace de urea o uretano.

El brazo colgante puede estar unido a los segmentos vecinos (por ejemplo, a través de grupos urea/uretano) o bien de una manera primaria o secundaria. Uniones primarias son aquellas en las que el segmento vecino (por ejemplo a través de un grupo urea o uretano) está unido a un átomo de carbono primario en el brazo colgante y las uniones secundarias son a un átomo de carbono secundario en el brazo colgante. Puede formarse un copolímero más rígido si el silsesquioxano, u otro segmento de grupo colgante, está unido a dos segmentos vecinos, ambos a través de una unión primaria.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden comprender un tipo de segmento de grupo colgante, o pueden comprender dos o más tipos diferentes de segmento de grupo colgante. Por ejemplo, el polímero puede comprender dos o más segmentos de silsesquioxano diferentes. Esta realización es particularmente ventajosa ya que el polímero presenta propiedades antiplaquetarias mejoradas. Como alternativa, el copolímero puede comprender, por ejemplo, segmento(s) de silsesquioxano, así como segmento(s) de fosforil colina y/o segmento(s) que contienen difluorometilo o trifluorometilo y/o segmento(s) similar a la heparina y/o segmento(s) que contienen un grupo de fórmula (I). También son posibles combinaciones alternativas de grupos colgantes.

Los copolímeros descritos en la presente invención comprenden uno o más segmentos de poliol. Segmentos de poliol preferidos son polioles policarbonato, poliéter, poliéster o polibutadieno. Los segmentos de policarbonato son los preferidos para aplicaciones médicas, ya que tienen una biocompatibilidad superior debido a su menor tasa de degradación *in vivo*. Los poliéteres son particularmente útiles para aplicaciones no médicas. Segmentos de poliol adecuados son los conocidos en la técnica para la producción de poliuretanos para su uso como dispositivos implantables, u otros dispositivos.

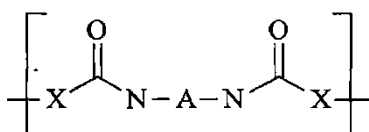
Cada segmento de poliol tiene generalmente un peso molecular de 1.000 a 3.000 Daltons, preferiblemente de 1.500 a 2.500 Daltons. Los pesos moleculares en la región de 2.000 Daltons son preferidos si el copolímero es para ser utilizado como un dispositivo implantable, aunque se pueden considerar pesos moleculares alternativos si el copolímero va a tener un uso final diferente.

Si en un copolímero descrito en la presente memoria está presente más de un segmento de poliol, cada uno de tales segmentos es el mismo o diferente. Generalmente, cada segmento de poliol comprende un solo tipo de polímero. Por lo tanto, el polímero comprende generalmente, por ejemplo, solo segmentos de policarbonato, o solo de poliéter. Las longitudes de cada uno de los segmentos de polioles presentes en un copolímero descrito en la presente memoria son generalmente diferentes uno del otro.

Los copolímeros descritos en la presente memoria contienen más segmentos de poliol que los segmentos de siloxano colgantes. En particular, la relación entre segmento de siloxano colgante : segmento de poliol es de 1:X en la que X es 10 o más. Los copolímeros preferidos tienen una relación en la que X es 25 o más, en particular 50 o más.

Los polímeros descritos en la presente memoria incluyen, por ejemplo, poliuretanos, PTFE, tereftalato de polietileno, poliamidas, polipropileno y nylon. Los tipos de polímeros que se pueden fabricar no están particularmente limitados, pero son generalmente polímeros apropiados para la fabricación de dispositivos implantables. Se prefieren los poliuretanos, al menos en parte debido a su buena tenacidad y resistencia mecánica.

Si los polímeros son poliuretanos, cada segmento del copolímero descrito en la presente memoria está unido a uno o más segmentos vecinos por enlaces urea o uretano, que normalmente tienen la fórmula



en la que cada X es el mismo o diferente y es un átomo de nitrógeno u oxígeno y cada A

es el mismo o diferente y es un resto aromático o alifático. Cada N está unido a un grupo adicional, además de los grupos representados por -A- y -COX-. Este grupo adicional es generalmente un átomo de hidrógeno.

El grupo A se deriva generalmente de un compuesto de diisocianato. Por lo tanto, los grupos A preferidos son los que forman compuestos de diisocianato fácilmente disponibles cuando los grupos -NC(O)-X- en la fórmula anterior están cada uno sustituidos con un grupo isocianato.

Generalmente, cuando A es un resto alifático este es un resto alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, no sustituido, lineal o ramificado, un resto cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo de fórmula -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-. Los restos cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> preferidos incluyen restos ciclohexileno y ciclopentileno. Los grupos preferidos de fórmula -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- incluyen metilen-bisciclopentileno y metilen-bisciclohexileno. Ejemplos de grupos alifáticos A adecuados incluyen restos butileno, 2-metilpentileno, hexileno, octileno y metilen-bisciclohexileno, en particular metilen-bisciclohexileno.

Generalmente, cuando A es un resto aromático, este es un grupo fenileno, naftileno o metilen-bisfenileno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Sustituyentes preferidos incluyen metilo, etilo, metoxi, metiltio, amino y grupos dimetilamino, en particular metilo. A puede estar unido a los grupos N-C(O)-X-, ya sea a través del anillo aromático o a través de un sustituyente.

Preferiblemente, cuando A es un resto aromático este es un resto fenileno, metilfenileno, dimetilfenileno, naftileno, metilen-bisfenileno, 1,3-bis-(1-metiletil)benceno o dimetoxibencidinilo, en particular un resto metilfenileno, 1,3-bis-(1-metiletil)benceno o metilen-bisfenileno.

Preferiblemente A es un resto aromático, ya que el copolímero resultante es generalmente más resistente a la oxidación y, por lo tanto, a la biodegradación que un copolímero que contiene restos alifáticos en las posiciones correspondientes. Un grupo A particularmente preferido es metilen-bisfenileno.

Los copolímeros descritos en la presente memoria comprenden generalmente uno o más segmentos de extendedor de cadena (c), estando cada uno de dichos segmentos de extendedor de cadena unidos a uno o más segmentos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, a través de enlaces uretano o urea, como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, el segmento(s) de extendedor de cadena puede estar presente ya sea dentro de la estructura del copolímero o al final de la cadena de copolímero, dependiendo de si el segmento extendedor de cadena en cuestión está unido a uno o dos segmentos adicionales.

El segmento(s) de extendedor de cadena puede ser cualquier extendedor de cadena conocido comúnmente utilizado en la producción de grupos de poliuretano. Así, por ejemplo, los extendedores de cadena pueden ser grupos alquileo simples, tales como grupos etileno. Sin embargo, también se pueden usar extendedores de cadena más complejos, tales como aminoácidos, péptidos y polipéptidos. Los extendedores de cadena preferidos para su uso en la presente invención son aminoácidos, péptidos, polipéptidos y restos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El uso de aminoácidos, péptidos y polipéptidos, en polipéptidos particulares, tales como segmentos de extendedor de cadena permite introducir la funcionalidad en la cadena de copolímero. Por ejemplo, el polipéptido puede ser RGD (Arg-Gly-Asp), un polipéptido que aumenta la no trombogenicidad. La introducción de un polipéptido de este tipo en la cadena de copolímero proporciona un poliuretano final que tiene inherentemente una mayor biocompatibilidad. Por lo tanto, esto elimina la necesidad de unir grupos tales como RGD al polímero después de su formación. Por lo tanto, se puede producir un polímero no trombogénico sin alterar las propiedades mecánicas del copolímero.

Los polipéptidos que se pueden introducir en los copolímeros descritos en la presente memoria de esta manera incluyen péptidos anticoagulantes, péptidos de crecimiento o péptidos quimiotácticos, especialmente heparina y/o RDG (Arg-Gly-Asp). Ejemplos de péptidos anticoagulantes que pueden utilizarse incluyen cualquier péptido anticoagulante compatible con la sangre conocido en la técnica. Ejemplos de péptidos anticoagulantes adecuados incluyen RGD, lisina y multipéptidos de lisina, por ejemplo polipéptidos que contienen hasta 10, por ejemplo 3 unidades de lisina. También se puede utilizar el péptido KRAD-7 (que contiene 7 unidades KRAD).

La presencia de péptidos anticoagulantes tales como los mencionados anteriormente en los copolímeros descritos en la presente memoria tiene la ventaja de que, cuando se inserta una prótesis formada a partir de un polímero tal en un paciente, el efecto anticoagulante es inmediato. Esto está en contraste con el revestimiento del polímero con células de semillas, ya que se necesita algo de tiempo para que se forme una capa endotelial completa a partir de las relativamente pocas células endoteliales que se adhieren a la superficie del polímero durante la siembra.

Ejemplos de péptidos de crecimiento adecuados para su uso como segmentos de extendedor de cadena incluyen cualquier péptido conocido en la técnica para fomentar el crecimiento de la capa endotelial. Péptidos de crecimiento típicos son Arg-Gly-Asp, fragmentos de fibronectina 1371-1382 y 1377-1388, por ejemplo como se describe por Mohri, H et al (Peptides.1995, 16: página 263), el péptido que promueve la adhesión de fibronectina, por ejemplo como se describe por Woods, A., et. al. (Mol. Biol. Cell, 1993; 4: página 605), Gly-Arg-Gly-Asp, por ejemplo como se describe por Haverstick, DM. et. al. (Blood; 1985; 66: página 946).

Ejemplos de péptidos quimiotácticos adecuados son aquellos que atraen a las células endoteliales a la superficie a la que están unidos, en el caso de injertos vasculares, el lumen del injerto. péptidos N-formil son adecuados para estos propósitos ya que secretan factores quimiotácticos que dirigen la migración de las células a la fuente de quimioatrayente. fragmentos de fibronectina y péptidos relacionados también pueden ser utilizados. Estas proteínas promueven la adhesión de las células endoteliales a la luz del injerto y también a otras células. También ayudan a estabilizar la formación de coágulos. Más detalles con respecto a las proteínas quimiotácticas se pueden encontrar en Freer R. J., et al.1979; Peptides, structure and biological function; Proceedings of the sixth American peptide symposium; Gross,E and Meienhofer, M., eds.:749 y Procter, R A; Rev. Infect. Dis. 1987; 9: página 317.

También se pueden incorporar en el polímero agentes de liberación de NO, por ejemplo, como segmentos de reticulación, como una parte del brazo colgante o como un grupo P en los segmentos que contienen un grupo de fórmula (T) (Zhang H et al, Biomaterials 2002 Mar; 23(6): 1485-94). Ejemplos de agentes de liberación de NO incluyen el grupo de materiales ópticos no lineales rojo disperso, amarillo y naranja disperso. Ejemplos particulares son rojo disperso 1 y 19, amarillo disperso 3 y 7 y naranja disperso 13.

El copolímero descrito en la presente memoria puede comprender uno o más tipos diferentes de segmentos de extendedor de cadena. Por ejemplo, el copolímero puede contener uno o más extendedores de cadena que son restos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente etileno y uno o más segmentos extendedores de cadena que son aminoácidos, péptidos o polipéptidos, preferiblemente polipéptidos, tales como los descritos anteriormente.

Los copolímeros preferidos descritos en la presente memoria tienen un valor de tensión de tracción al 100 % de alargamiento de al menos 7, preferiblemente al menos 8 N/mm<sup>2</sup> (medido de acuerdo con la norma ASTM D1708 en una máquina Shimadzu a una velocidad de desplazamiento de 10 mm/min). Al 300 % de alargamiento, la tensión de tracción es preferiblemente al menos 15, preferiblemente al menos 16, más preferiblemente al menos 17 N/mm<sup>2</sup> (también medido de acuerdo con la norma ASTM D1708 en una máquina Shimadzu a una velocidad de desplazamiento de 10 mm/min). Los copolímeros tienen preferiblemente una resistencia al desgarro de al menos 90, preferiblemente al menos 93 kN/m (medido de acuerdo con la norma ASTM D624 usando una geometría de la muestra "C" de la matriz y llevado a cabo en una máquina Shimadzu a una velocidad de 500 mm/min).

Los copolímeros descritos en la presente memoria comprenden generalmente unidades derivadas de

(a) uno o más componentes de siloxano de grupo colgante que comprenden una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano;

(b) un poliol;

(c) un compuesto aromático que tiene dos o más grupos isocianato; y opcionalmente

(d) uno o más extendedores de cadena seleccionados de aminoácidos, péptidos, polipéptidos y grupos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales tiene al menos un sustituyente seleccionado de los grupos amina primaria y secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

En una realización preferida, los copolímeros descritos en la presente memoria comprenden unidades derivadas de

(a) un componente de siloxano que comprende una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano;

(b) un poliol;

(c) un compuesto aromático que tiene dos o más grupos isocianato y opcionalmente

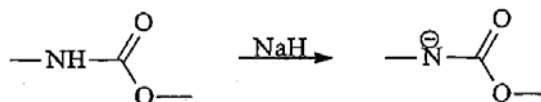
(d) uno o más extendedores de cadena seleccionados de aminoácidos, péptidos, polipéptidos y grupos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales tiene al menos un sustituyente seleccionado de los grupos amina primaria y secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

Un componente de grupo colgante (o siloxano) es un segmento de grupo colgante (o siloxano) como se ha definido anteriormente que tiene grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo o ácido carboxílico en los lugares en los que el segmento de grupo colgante (o siloxano) está unido a los grupos urea o uretano de la cadena principal de copolímero.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden producirse mediante técnicas de polimerización estándar. Los segmentos de grupo colgante pueden incorporarse mediante la inclusión en la mezcla de polimerización de uno o más segmentos de grupo colgante unidos a grupos polimerizables. La producción de los copolímeros descritos en la presente memoria se describirá en más detalle a continuación con referencia a la producción de polímeros de poliuretano. El experto en la materia será capaz de hacer los cambios necesarios a este proceso con el fin de producir diferentes tipos de polímeros.

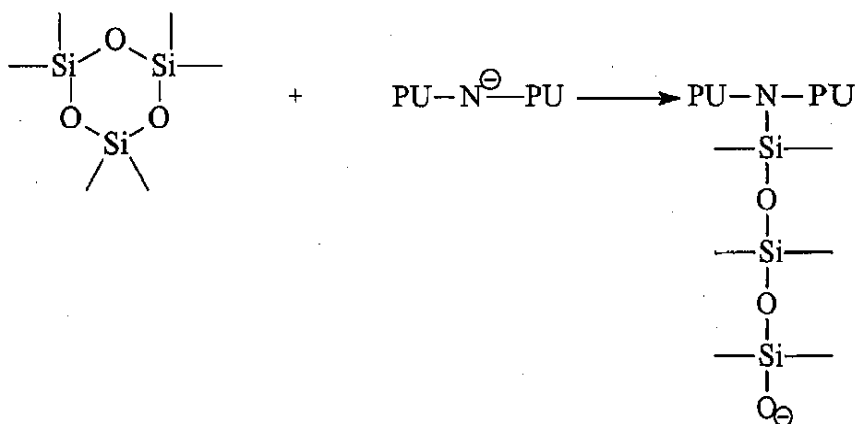
Los copolímeros descritos en la presente memoria que comprenden siloxanos lineales que están unidos directamente al copolímero de poliuretano se pueden producir por reacción de un poliuretano poliol previamente preparado con una base fuerte tal como NaH. Esto forma un anión en un átomo de nitrógeno del grupo poliuretano tal como se representa en el siguiente Esquema I:

Esquema I



El anión producido actúa como un nucleófilo típico y puede hacerse reaccionar con un siloxano para unir un átomo de silicio del siloxano al átomo de nitrógeno. Por ejemplo, siloxanos cíclicos tales como hexametildiclotrisiloxano, se pueden hacer reaccionar con el anión en una reacción de apertura de anillo tal como se representa en el Esquema II.

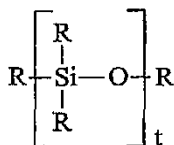
Esquema II



en el que PU es un poliuretano poliol.

Generalmente también se añade un terminador de cadena a la mezcla de reacción, por ejemplo  $(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ .

La reacción también puede llevarse a cabo con reactivos de siloxano lineales. Tales reactivos de siloxano lineales son generalmente los de fórmula



en la que R es como se define anteriormente y t es un número entero correspondiente al número de unidades de siloxano en el polímero de siloxano. t es generalmente 2 o más, por ejemplo de 2 a 50, o de 2 a 30. Un ejemplo de un reactivo de siloxano lineal es  $(\text{CH}_3)_3\text{Si—O—Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Los reactivos de siloxano cíclicos y lineales están generalmente disponibles comercialmente o pueden producirse usando técnicas bien conocidas.

Un proceso alternativo para la producción de los copolímeros descritos en la presente memoria es un proceso que comprende polimerizar, en cualquier orden,

(i) uno o más segmentos de siloxano de grupo colgante tal como se describe en la presente memoria, estando el o cada segmento unido a al menos un grupo seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico;

(ii) un poliol;

(iii) un compuesto aromático que tiene dos o más grupos isocianato y opcionalmente

- 5 (iv) uno o más extendedores de cadena seleccionados de aminoácidos, péptidos, polipéptidos y grupos alifáticos  $C_1-C_6$ , cada uno de los cuales tiene al menos un sustituyente seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

10 Los componentes (i) y (iv) comprenden cada uno al menos un grupo polimerizable seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico. Grupos polimerizables preferidos son amina primaria, hidroxilo y ácido carboxílico, en particular grupos amina primaria e hidroxilo.

15 Si se pretende que el segmento de grupo colgante esté presente en el extremo de la cadena de copolímero, el componente (i) por lo general tiene sólo un grupo seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico. Si se pretende que el segmento de grupo colgante esté presente en otro lugar diferente al extremo de la cadena de copolímero, el componente (i) por lo general tiene al menos dos grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

20 Asimismo, si se pretende que los segmentos de extendedor de cadena estén en el extremo de la cadena de copolímero, solamente estará presente un sustituyente seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico en el componente extendedor de cadena (iv). De lo contrario, si se pretende que estos segmentos estén en otro lugar diferente al extremo de la cadena de copolímero, estarán presentes por lo menos dos sustituyentes seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

25 Si se desea introducir reticulación en la cadena de copolímero, el componente (i) puede tener al menos tres grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico. Del mismo modo, los componentes de poliol y/o extendedor de la cadena (ii) y (iv) pueden llevar tres o más grupos polimerizables (grupos hidroxilo, amina primaria o secundaria o ácido carboxílico). La reticulación también se puede introducir mediante el uso de un componente de isocianato (III) que tiene tres o más grupos isocianato.

30 En el componente(s) (i), el grupo(s) amina primaria o secundaria, hidroxilo o ácido carboxílico está presente en el segmento de grupo colgante en la posición(es) en la que el segmento de grupo colgante está unido a la unión(es) de urea o uretano en el copolímero final.

35 El componente (i) anterior comprende un segmento de siloxano que comprende una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano que tiene al menos un grupo seleccionado de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico. Componentes de siloxano (i) preferidos son aquellos de fórmula  $S-Y^xL_x$ , por ejemplo  $S-Y^1L_2$ , en la que S es como se ha definido anteriormente, Y' es un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente L, cada L es el mismo o diferente y se selecciona de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico, y x es al menos uno, por ejemplo uno, dos o tres.

40 Si se pretende que el segmento de siloxano esté presente en el extremo de la cadena de copolímero, el grupo Y' del componente (i) tiene un sustituyente L ( $x = 1$ ). Si se pretende que el segmento de siloxano esté presente en otro lugar diferente al extremo de la cadena de copolímero, el grupo Y' del componente (i) tiene al menos dos sustituyentes L ( $x \geq 2$ ). Si se desea introducir reticulación en la cadena de copolímero, el grupo Y' del componente de silsesquioxano (i) puede tener tres o más sustituyentes L ( $x \geq 3$ ).

45 El grupo S del componente de siloxano (i) se ha definido anteriormente. Así, el grupo S es una jaula o jaula parcial de silsesquioxano. Además, el grupo Y' es generalmente un grupo Y como se ha definido anteriormente, que está unido a dos sustituyentes L.

50 Cuando el copolímero a producir comprende uno o más segmentos que contienen fosforil colina o derivados o análogos de la misma, el componente (i) anterior comprende un segmento que contiene fosforil colina o un derivado o análogo de la misma y que tiene al menos uno, por ejemplo al menos dos o al menos tres, grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

55 Cuando el copolímero a producir comprende uno o más segmentos que contienen un grupo difluorometilo o trifluorometilo, el componente (i) anterior comprende un segmento que contiene un grupo difluorometilo o trifluorometilo y que tiene al menos uno, por ejemplo al menos dos o al menos tres, grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

60 Cuando el copolímero a producir comprende uno o más segmentos que contienen un grupo similar a la heparina de fórmula (XII), el componente (i) anterior comprende un segmento que contiene un grupo de fórmula (XII) y que tiene al menos uno, por ejemplo, a menos dos o al menos tres, grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico.

65

Quando el copolímero a producir comprende uno o más segmentos que contienen un grupo de fórmula (I), el componente (i) anterior comprende un segmento que contiene un grupo de fórmula (I) y que tiene al menos uno, por ejemplo al menos dos o al menos tres, grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico. Los grupos seleccionados de grupos amina primaria o secundaria, hidroxilo y ácido carboxílico son generalmente los grupos  $\text{-NH}_2$  libres presentes en los grupos de lisina a cada lado del separador.

Durante la polimerización, los grupos P aminoácido o péptido están opcionalmente protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores pueden ser aplicados al extremo  $\text{NH}_2$  libre del aminoácido o péptido. También pueden utilizarse otras estrategias de protección adecuadas.

Un componente de poliol (ii) es generalmente un segmento de poliol como se ha descrito anteriormente y tiene al menos dos grupos hidroxilo. Como alternativa, el componente de poliol (ii) comprende una cadena de poliol unida a uno o más segmentos, cada uno de los cuales pueden ser iguales o diferentes. Generalmente cada uno de dichos segmentos están unidos a través de grupos urea o uretano.

Un componente extendedor de cadena (iv) es generalmente un segmento extendedor de cadena como se ha descrito anteriormente en el que uno o ambos extremos del segmento extendedor de cadena están unidos a grupos hidroxilo, amina primaria o ácido carboxílico. Como alternativa, el componente extendedor de cadena (iv) comprende un segmento de extendedor de cadena unido a uno o más segmentos, cada uno de los cuales pueden ser iguales o diferentes. Generalmente cada uno de dichos segmentos están unidos a través de grupos urea o uretano.

Las definiciones anteriores de los componentes (i), (ii) y (iv) abarcan compuestos que tienen dos grupos hidroxilo adyacentes. Se observa que estos grupos hidroxilo adyacentes pueden formar un grupo epóxido. Tales componentes que tienen un grupo epóxido como un sustituyente están por lo tanto también abarcados dentro del alcance de la presente invención. Antes de la reacción, el grupo epóxido se debe abrir para proporcionar el diol correspondiente.

El componente de isocianato (iii) es generalmente un resto A tal como se ha descrito anteriormente, que está unido a dos o más grupos isocianato. Generalmente, el componente de isocianato (iii) tiene dos grupos isocianato, es decir, es un diisocianato. Compuestos de diisocianato adecuados para uso como el componente (iii) son diisocianatos comercialmente disponibles, incluidos los utilizados comúnmente en la fabricación de poliuretanos.

Los copolímeros descritos en la presente memoria pueden sintetizarse mediante la formación de una mezcla fundida de componente de poliol (ii) y componente (i) y, posteriormente, añadiendo el componente de isocianato (III). Este tipo de método se utiliza normalmente. La polimerización se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 50 a 150 °C durante un período de aproximadamente 1 a 3 horas.

Como alternativa, una polimerización en solución puede llevarse a cabo, de tal manera que los componentes (i), (ii) y (iii) se disuelven o suspenden en un disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente aprótico tal como dimetilacetamida (DMAC) o THF. Cuando el componente (i) comprende un segmento que contiene fosforil colina o un derivado de la misma, el disolvente puede ser DMSO.

Si se va a utilizar un componente extendedor de cadena, este se añade generalmente después de haber completado la etapa anterior. Por ejemplo, el pre-polímero de poliol con siloxano se puede disolver en un disolvente aprótico adecuado tal como dimetilacetamida (DMAC) y a la solución resultante se añade una solución del componente de extendedor de cadena, generalmente también disuelto en el mismo disolvente. El extendedor de cadena se incorpora después a la cadena del copolímero por reacción con el componente de isocianato restante. Generalmente se añade un alcohol tal como butanol para terminar la reacción.

Si se desea también se pueden utilizar órdenes alternativos de adición de los componentes. Por ejemplo, los componentes (ii) y (iii) se pueden mezclar inicialmente para formar un pre-polímero de poliol y el componente (i), por ejemplo, el siloxano y opcionalmente los componentes de extendedor de cadena se añaden posteriormente. Cuando se utiliza más de un componente (i), los componentes se pueden añadir a la mezcla de polimerización, ya sea de forma sustancialmente simultánea o por separado. Por ejemplo, el componente de siloxano podría polimerizarse con el poliol y el isocianato y añadirse en una etapa posterior un componente de fórmula (i), por ejemplo, al mismo tiempo que un componente extendedor de cadena.

Quando el copolímero comprende un segmento que contiene fosforil colina o un derivado de la misma, el componente que contiene fosforil colina se añade generalmente después de que se ha formado un pre-polímero inicial de poliol e isocianato, y opcionalmente otros componentes. Este orden de adición se prefiere particularmente cuando el derivado de fosforil colina es de fórmula (V) en la que B es un grupo alifático tal como un grupo alquileo. Esto es porque tales componentes pueden ser difíciles de procesar. Una ventaja de usar un grupo B que comprende un grupo heteroarilo, en particular un grupo B de fórmula (VI) como se establece anteriormente, es que el componente que contiene fosforil colina se hace más fácil de manejar.

Un gran número de componentes de siloxano (i) están disponibles comercialmente. También se pueden utilizar técnicas sintéticas estándar para producir componentes de siloxano alternativos, por ejemplo mediante la adaptación de los componentes de siloxano disponibles comercialmente.

- 5 Ejemplos de componentes de silsesquioxano que pueden ser utilizados como materiales de partida en la producción de los copolímeros descritos en la presente memoria incluyen

10 1,3,5,7,9,11-Octaisobutiltetraciclo[7.3.3.1(5,11)]octasiloxano-*endo*-3,7,diol,  
1,3,5,7,9,11,13,15-octakis(dimetilsililoxi)pentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxano,  
metacrilato de 3-(3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxan-1-il)propilo,  
1,3,5,7,9,11,13-Heptaciclopentil-15-glicidilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxano,  
3,5,7,9,11,13,15-Heptaciclopentilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxan-1-ol,  
(Glicidoxipropildimetilsililoxi)heptaciclopentilpentaciloctasiloxano,  
15 1-[2-(3,4-Epoxiciclohexil)etil]-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano  
(epoxiciclohexilisobutil-POSS), Epoxiciclohexiletil-POSS,  
1-(2-*trans*-Ciclohexanodiol)etil-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano  
(*trans*-ciclohexanodiolisobutil-POSS) 1-(4-Vinilfenil)-3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentaciclo-  
[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxano,  
20 1-Vinil-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]-octasiloxano,  
1-(2,3-Propanodiol)propoxi-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano,  
1-[3-(2-Aminoetil)amino]propil-3,5,7,9,11,13,15-isobutil pentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano,

#### Dodecafenil-POSS

- 25 En las figuras 1 y 2 también aparecen otros ejemplos. Algunos de estos componentes deben ser pre-funcionalizados con el fin de obtener grupos polimerizables adecuados en el componente de silsesquioxano. Por ejemplo, los compuestos que contienen un anillo epóxido son generalmente de anillo abierto para proporcionar un diol que puede formar parte de la reacción de polimerización. Tales reacciones de pre-funcionalización son bien conocidas por la persona experta.

- 30 Ejemplos de los compuestos que se pueden utilizar sin pre-funcionalización, o después de la apertura del anillo epóxido simple, incluyen

35 1,3,5,7,9,11-Octaisobutiltetraciclo[7.3.3.1(5,11)]octasiloxano-*endo*-3,7,diol,  
metacrilato de 3-(3,5,7,9,11,13,15-heptaciclopentilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxan-1-il)propilo,  
1,3,5,7,9,11,13-Heptaciclopentil-15-glicidilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxano,  
3,5,7,9,11,13,15-Heptaciclopentilpentaciclo[9.5.1.1<sup>3,9</sup>.1<sup>5,15</sup>.1<sup>7,13</sup>]-octasiloxan-1-ol,  
(Glicidoxipropildimetilsililoxi)heptaciclopentilpentaciloctasiloxano,  
40 1-[2-(3,4-Epoxiciclohexil)etil]-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano  
(epoxiciclohexilisobutil-POSS), Epoxiciclohexiletil-POSS,  
1-(2-*trans*-Ciclohexanodiol)etil-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano  
(*trans*-ciclohexanodiolisobutil-POSS) 1-(2,3-Propanodiol)propoxi-3,5,7,9,11,13,15-isobutilpentaciclo-  
[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano,  
45 1-[3-(2-Aminoetil)amino]propil-3,5,7,9,11,13,15-isobutil pentaciclo-[9.5.1.1(3,9).1(5,15).1(7,13)]octasiloxano.

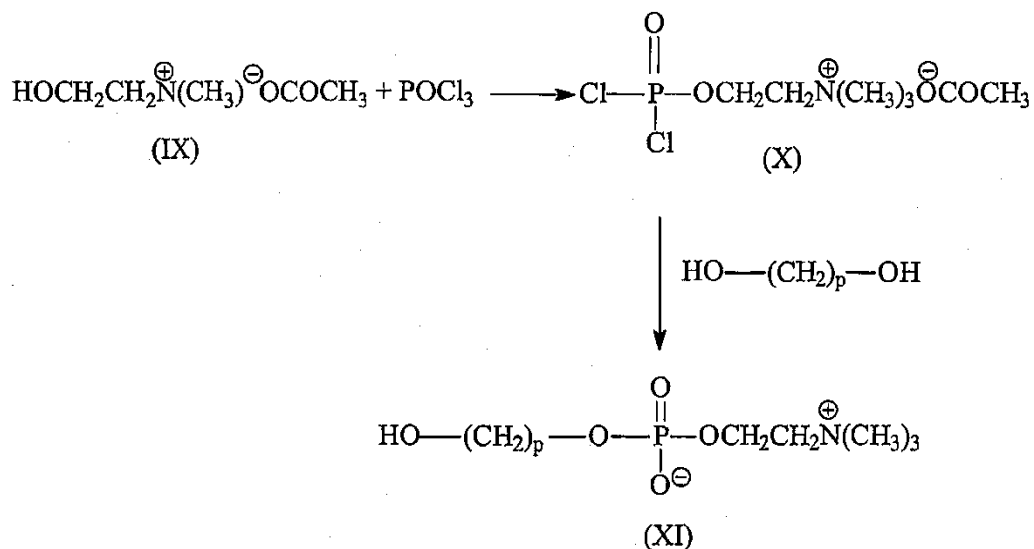
Ejemplos de componentes de silsesquioxano en jaula parcial que se pueden utilizar como materiales de partida en la producción de los copolímeros descritos en la presente memoria incluyen

50 1,3,5,7,9,11,14-Heptaciclopentiltriciclo[7.3.3.15,11]heptasiloxano-*endo*-3,7,14-triol,  
1,3,5,7,9,11,14-Heptaciclohexiltriciclo[7.3.3.15,11]heptasiloxano-3,7,14-triol,  
(-)-3',5'-O-(1,1,3,3-Tetraisopropil-1,3-disiloxanodiil)adenosina,  
(+)-3',5'-O-(1,1,3,3-Tetraisopropil-1,3-disiloxanodiil)citidina.

Ejemplos adicionales se representan en las figuras 3 y 4.

- 55 Una variedad de componentes que contienen fosforil colina y derivados y análogos de los mismos también están disponibles comercialmente o puede producirse usando técnicas de síntesis estándar. Los derivados de fosforil colina de fórmula (V) en la que B es un grupo alifático tal como un grupo alquileo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema (III).

Esquema III



Este esquema representa la funcionalización de la fosforil colina mediante la formación del diclorofosfato acetato de colina (X). El compuesto (X) se aquí se hace reaccionar con un diol para formar un derivado de fosforil colina (XI), pero también se contempla la reacción con polímeros u otros compuestos que contienen grupos hidroxilo libre, amina o ácido carboxílico.

Ejemplos comercialmente disponibles de componentes que contienen fosforil colina y derivados y análogos de los mismos incluyen

Ácido 2'-desoxiadenosin-5'-monofosfórico,  
 Ácido 2'-desoxicitidin-5'-monofosfórico,  
 5'-Monofosfato de 2'-desoxiguanosina,  
 Citidin 5'-Trifosfato  
 Adenosin 2',3'-Monofosfato cíclico  
 (-)-Adenosin 3',5'-Monofosfato cíclico  
 Adenosin 5'-trifosfato  
 Ácido timoltaleín monofosfórico

Componentes que contienen un grupo difluorometilo o trifluorometilo están disponibles comercialmente o se pueden producir por técnicas de síntesis estándar. Por ejemplo, los grupos funcionales trifluorometilo se pueden añadir a un compuesto mediante la sustitución de un grupo saliente.

Los componentes que contienen los grupos similares a heparina de fórmula (XII) están disponibles comercialmente o se pueden producir por técnicas de síntesis estándar. Ejemplos comercialmente disponibles de componentes que contienen grupos similares a la heparina incluyen compuestos amarillo ácido y otros colorantes similares.

Los componentes de la fórmula (I) se pueden producir por métodos estándar en fase sólida, por ejemplo sobre una resina de ácido de Rink (Solid phase peptide synthesis H. Rink (1978) Tetrahedron Lett., 28, 3787). La estructura dendrítica de los componentes de fórmula (I) ha sido previamente descrito en el contexto de la producción de anticuerpos (J. P. Tam, Proc. Natl. Sci. USA, 1988, 85, 5409).

Los polímeros descritos en la presente memoria pueden, si se desea, estar revestidos con células con el fin de aumentar su biocompatibilidad. Las células que se pueden utilizar en la presente invención incluyen células endoteliales y células microvasculares, preferiblemente células endoteliales. Ejemplos de células adecuadas incluyen células animales, como las células endoteliales animales o células que han sido cosechadas a partir de una vena humana, generalmente la vena safena o la vena umbilical o de tejido adiposo humano. Las células se recogen utilizando técnicas estándar tales como las descritas por Jaffe et al (J. Clin. Invest. 1973; 52; 2745-56). Se sabe que la siembra de tales células en la superficie interior de un injerto vascular estimula el crecimiento del endotelio completo. Esto proporciona una defensa natural contra las partículas que se adhieren a la superficie del injerto y aumenta la tasa de permeabilidad. Generalmente, las células usadas se derivan de tejido del propio paciente para evitar el rechazo.

El proceso de revestimiento del polímero con células puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica conocida en la técnica. Las células se cultivan generalmente mediante cualquier técnica de cultivo estándar tal como la descrita por Zilla et al (J. Vasc. Surg. 1990; 12: páginas 180-9). Las células se suspenden en un medio que es generalmente un medio de cultivo tisular. La concentración de células en el medio de cultivo tisular es preferiblemente de 1 a  $50 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 2 a  $24 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente de 2 a  $16 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>.

El medio que comprende las células suspendidas en el mismo, se pone en contacto con el copolímero descrito en la presente memoria. Generalmente, el medio se inserta o bien en una cámara que contiene el copolímero y se incuba durante un período de 0,1 a 10 horas, preferiblemente de 0,5 a 6 horas, o el medio se bombea sobre el copolímero durante un período de 0,05 a 10 horas, preferiblemente de 0,5 a 6 horas. Cuando el copolímero está en una forma tubular mientras se lleva a cabo el revestimiento, este se puede girar durante la incubación o bombear con el fin de obtener una mayor uniformidad del revestimiento del polímero. El procedimiento de incubación o de bombeo se puede repetir una o más veces para mejorar la eficiencia de la siembra de las células. El proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 37 °C.

Con el fin de mejorar la adhesión de las células al copolímero, pueden aplicarse cargas electrostáticas al copolímero o pueden utilizarse bobinas Helmholtz de 0,5 Tesla, por ejemplo antes o durante el proceso de incubación o de bombeo.

Los copolímeros descritos en la presente memoria tienen una variedad de usos diferentes. Los copolímeros se han previsto principalmente para su uso como dispositivos implantables. Sin embargo, se pueden hacer usos alternativos de los copolímeros, por ejemplo, los copolímeros pueden ser utilizados como pantallas, lentes de contacto o implantes oculares debido a su buena transparencia y falta de decoloración.

Ejemplos de usos no médicos para los polímeros descritos en la presente memoria incluyen el uso de poliuretanos a base de poliéter como pinturas. En el copolímero que se añade a la pintura se pueden incluir segmentos de fórmula (I) en la que el aminoácido o péptido P es, por ejemplo, un péptido anti-moluscos. Una pintura de este tipo es útil en la protección de un casco de barco, ya que imparte resistencia a los moluscos. Esto tiene la ventaja de que el casco requiere una limpieza menos frecuente y el barco puede moverse con menos resistencia.

Los copolímeros son generalmente procesados en artículos moldeados usando técnicas de procesamiento de polímeros estándar, tales como extrusión o moldeo. Cuando se requieren dispositivos implantables, estos pueden ser producidos, por ejemplo, usando la técnica descrita por Edwards, A., et al (J. Biomat. App. 1995; 10: páginas 171-187). El revestimiento del copolímero con las células se lleva a cabo normalmente después de que el polímero se ha transformado en su forma deseada.

Generalmente, los copolímeros descritos en la presente memoria se utilizan para formar prótesis o dispositivos implantables, incluyendo injertos vasculares, válvulas cardíacas, stents, incluyendo stents urológicos, conductos para su uso en la cirugía para corregir el daño nervioso y las sustituciones articulares ortopédicas. Los dispositivos implantables preferidos son los injertos vasculares.

Los copolímeros descritos en la presente memoria también pueden ser considerados para su uso en dispositivos quirúrgicos distintos de prótesis. Los ejemplos incluyen catéteres, tubos de plástico a través de los cuales se pasa la sangre durante las operaciones de derivación y tubos utilizados para la inyección de sustancias marcadoras tales como las usadas en las técnicas de diagnóstico de rayos X.

Los copolímeros descritos en la presente memoria, cuando están en forma de un dispositivo implantable, se pueden utilizar en el tratamiento de un sujeto humano o animal en necesidad de la sustitución de una parte del cuerpo, comprendiendo dicho método la sustitución de dicha parte del cuerpo con un dispositivo implantable de la invención. Dicho método puede llevarse a cabo utilizando técnicas estándar conocidas en la técnica de la cirugía protésica. Por ejemplo, cuando el dispositivo implantable es un injerto vascular, el injerto puede ser anastomosado al vaso sanguíneo natural de manera de extremo a extremo, de extremo a lado o de lado a lado. La anastomosis se realiza generalmente mediante suturas. Son también posibles métodos alternativos tales como el uso de clips o técnicas de láser. Una ventaja de estas últimas técnicas es que ayudan a retener parte de la naturaleza elástica del injerto a las anastomosis.

## Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos.

### Ejemplo 1

Una mezcla de policarbonato poliol (PM 2.000) (36 g) y silsesquioxano 1 (véase la figura 1 y a continuación) (1 g) se colocó en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, termómetro, tapones y válvula de salida. La mezcla se deshidrató por calentamiento en vacío (1 mm Hg) a 90 °C-110 °C con agitación. Con esta etapa del procedimiento se asegura que el silsesquioxano se mezcla en el poliol.

Después de 2 horas la temperatura se dejó bajar hasta 70 °C. El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno seco. La parte superior se eliminó y se añadió 4,4'-metilen bisdifenil diisocianato (MDI) de una sola vez. La parte superior del matraz se reemplazó y el sistema se lavó con nitrógeno seco. La temperatura se mantuvo entre 75 °C y 85 °C por calentamiento suave durante 2 horas. Se añadió dimetilacetamida (DMAC) al sistema y, tras la disolución completa de la mezcla de reacción en la DMAC, el matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente.

El pre-polímero así formado fue sometido a continuación a extensión de la cadena con etilendiamina usando dietilamina como un moderador de la reacción. Las aminas se añadieron lentamente a la DMAC desde un embudo de goteo. Al alcanzar a una viscosidad de aproximadamente 30.000 cps, se añadió butanol en DMAC para detener cualquier reacción adicional.

#### Ejemplo 1a

El Ejemplo 1 se repitió utilizando 2,4-metilen bisdifenil diisocianato (MDI).

#### Ejemplos 2 a 6 y 2a a 6a

Los ejemplos 1 y 1a se repitieron utilizando los silsesquioxanos 2 a 6 tal como se representa en la Figura 1.

#### Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Un siloxano lineal se introdujo como una cadena lateral de un polímero de policarbonato de poliuretano. Una solución recién preparada de un poliuretano de policarbonato en THF (100 g, 10 %), preparada con reactivos anhidros, se añade a un matraz de reacción de 3 bocas equipado con un agitador, tubo de secado y purga de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría en un baño de agua helada a 0-5 °C y se añade hidruro de sodio (0,5 g) a la solución de polímero. La solución de polímero se agita durante una hora para permitir la formación de aniones en los grupos de poliuretano.

Una solución de hexametildiclorosiloxano (4,6 g) y hexametildisiloxano (0,05 g) se prepara en THF anhidro (50 g). A continuación se añade esta mezcla a la mezcla de reacción y la reacción se deja proceder durante dos horas hasta formarse el producto deseado. Las condiciones anhidras deben mantenerse durante toda la reacción y la mezcla debe ser cubierta con nitrógeno seco.

#### Ejemplo 8: Estabilidad de los copolímeros

Se estudió la estabilidad en DMAC de dos copolímeros. La muestra 1 era un material de control que era un policarbonato de poliurea/uretano estándar. La muestra 2 era un copolímero producido de acuerdo con el Ejemplo 4 anterior. Ambas muestras se añadieron a la DMAC. Se observó que la muestra 1 se hinchaba y los bordes del material se difuminaban antes de disolverse completamente la muestra. La muestra 2 mantenía su estructura original, estaba menos hinchada y tardó más tiempo en disolverse.

#### Ejemplo 9

Se midieron el esfuerzo de tracción y la resistencia al desgarro de (a) el copolímero del Ejemplo 4 y (b) un poli(carbonato-urea) uretano formado a partir de un polioli con un PM de 2000, 4,4'-MDI, etilendiamina y dietilamina.

Las propiedades de tracción de los dos polímeros se evaluaron de acuerdo con la norma ASTM D1708. Las pruebas se realizaron en una máquina de ensayo Shimadzu B444 a una velocidad de desplazamiento de 10 mm/min. El esfuerzo de tracción se registró a 100 % de elongación y 300 % de elongación.

La resistencia al desgarro se midió de acuerdo con la norma ASTM D624, usando la geometría de la muestra "C" de matriz. Las pruebas se realizaron en una máquina de prueba Shimadzu B444 a una velocidad de 500 mm/min.

Las muestras para ambas pruebas se obtuvieron cortando láminas de polímero usando una plantilla y un escalpelo, en lugar de utilizar un troquel de corte. Un mínimo de cinco muestras de cada polímero se probó con cada método de prueba. Para cada prueba, se tomaron muestras de dos láminas de polímeros diferentes. Todas las pruebas se realizaron a temperatura ambiente (21 °C).

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados de las pruebas. Los valores indicados son la media de un mínimo de cinco resultados y se acompañan por la desviación estándar de los resultados.

Tabla I.

	Nuevo polímero (POS)	Polímero de control (PU)
Tensión de tracción a 100 % de alargamiento (N/mm <sup>2</sup> )	8,8+/-0,29	5,8+/-1,24
Tensión de tracción a 300 % de alargamiento (N/mm <sup>2</sup> )	17,9+/-0,52	13,1+/-3,10
Resistencia al desgarro (kN/m)	95+/-6,52	88+/-21,68

Ejemplo 9a

- 5 El estado de la solución y los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en el polímero del Ejemplo 4 usando un espectrómetro Bruker AMX500 MHz. El polímero se disolvió en DMSO para proporcionar muestras en las que se realizaron las mediciones. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se representan en las Figuras 5a y 5b respectivamente.
- 10 Estos espectros confirman que el silsesquioxano se incorpora en el polímero. Los picos de los grupos hidroxilo primarios y secundarios en el componente del material de partida de silsesquioxano no aparecen en los espectros, lo que confirma que se ha producido la reacción del componente silsesquioxano.
- 15 En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H, el primer conjunto de picos corresponde a los grupos aromáticos derivados de MDI y son 7,368 - 7,024 ppm. El siguiente conjunto de picos a 4,174 – 3,924 ppm corresponde a los protones alifáticos. Los protones del carbonato y del silsesquioxano aparecen en 4-4,2 ppm.
- 20 Los picos a 3,766 – 3,521 ppm corresponden al grupo metileno del segmento derivado de MDI y el uretano NH. Los picos a 3,402 – 3,370 ppm corresponden al extendedor de cadena de etilen diamina y los protones en el brazo colgante. Los picos a 0,515 - 0,481 y a 0,086 - 0,044 corresponden a los grupos CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> de la cadena lateral de la jaula de silsesquioxano.
- 25 En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, los picos a 155,408 – 153,606 ppm corresponden a los picos de carbonilo de los grupos urea, uretano y éster en ese orden respectivo. El siguiente conjunto de picos son los carbonos aromáticos, que son de 138,367 – 117,884 ppm y corresponden a los carbonos de la MDI. Los múltiples picos a 137-139 ppm se deben a la conjugación, es decir a la isomería con el grupo uretano. El grupo de picos a 70,078 - 63,907 ppm corresponde a los carbonos alifáticos.
- 30 El grupo de picos 39,963 – 38,961 ppm corresponden al CH<sub>2</sub> del extendedor de cadena de etilen diamina y de los grupos CH<sub>2</sub> del brazo colgante y de la jaula de silsesquioxano. El grupo de picos a 28,918 - 18,5 ppm se corresponde con el policarbonato poliol y la cadena lateral de la jaula de silsesquioxano.

Ejemplo 10: Biocompatibilidad del copolímero

- 35 Se insertaron láminas planas del copolímero del Ejemplo 4 en los lomos de 4 ovejas utilizando técnicas quirúrgicas estándar. Los polímeros se controlaron durante un período de 3 meses mediante examen clínico mensual y ecografía. No se apreció inflamación ni ninguna reacción inmunológica.

Ejemplos 11-13 (Ejemplos de referencia)

- 40 El Ejemplo 1 se repitió pero reemplazando el silsesquioxano 1 con amarillo ácido 29, 34 o 99 en cada uno de los Ejemplos 11 a 13, respectivamente.

Ejemplo 14

- 45 Se colocaron 72 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) y 2 g de 1,2-propanodiolisobutil silsesquioxano (silsesquioxano 4 de la Figura 1 (jaula POSS) de Sigma-Aldrich) en un matraz de reacción de 500 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 130 °C hasta disolver la jaula de POSS en el poliol y después se enfrió a 60 °C. Se añadieron 18,8 g de escamas de MDI a la mezcla de polioles y después se
- 50 hace reaccionar, bajo nitrógeno, a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. Se añadieron lentamente 156 g de dimetilacetamida seca al pre-polímero para formar una solución; la solución se enfrió a 40 °C. La extensión de la cadena del pre-polímero se llevó a cabo por adición gota a gota de una mezcla de 2 g de etilendiamina y 0,05 g de dietilamina en 80 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 4 g de 1-butanol y 80 g de dimetilacetamida.

Ejemplo 15

- 55 Se colocaron 36 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) en un matraz de reacción de 250 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. Se añadieron 9,4 g de MDI en escamas al poliol y se hicieron reaccionar
- 60 a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. El pre-polímero se enfrió a 50 °C y luego se

añadieron lentamente 20 g de tetrahidrofurano seco para formar una solución. Se añadió gota a gota al pre-polímero una solución de 1 g de aminoetilaminopropilisobutil-silsesquioxano (silsesquioxano 2 de la Figura 1 de Sigma-Aldrich) en 10 g de tetrahidrofurano seco y se hizo reaccionar durante 40 minutos a 50 °C - 60 °C. Se añadieron lentamente 78 g de dimetilacetamida seca para formar una solución, cuya temperatura se ajustó después a 40 °C. La extensión de la cadena se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 1 g de etilendiamina y 0,025 g de dietilamina en 40 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 2 g de 1-butanol y 40 g de dimetilacetamida.

#### Ejemplo 16

Se colocaron 36 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) en un matraz de reacción de 250 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. Se añadieron 9,4 g de MDI en escamas al poliol y se hicieron reaccionar a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. El pre-polímero se enfrió a 50 °C y luego se añadieron lentamente 20 g de tetrahidrofurano seco para formar una solución. Se añadió gota a gota al pre-polímero una solución de 1 g de diol-silsesquioxano (silsesquioxano 3 de la Figura 1 de Sigma-Aldrich) en 10 g de tetrahidrofurano seco y se hizo reaccionar durante 60 minutos a 50 °C - 60 °C. Se añadieron lentamente 78 g de dimetilacetamida seca para formar una solución, cuya temperatura se ajustó después a 40 °C. La extensión de la cadena se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 1 g de etilendiamina y 0,025 g de dietilamina en 40 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 2 g de 1-butanol y 40 g de dimetilacetamida.

#### Ejemplo 17

Se colocaron 72 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) y 2 g de trans-ciclohexanodiolisobutil-silsesquioxano (silsesquioxano 1 de la Figura 1 (jaula de POSS) de Sigma-Aldrich) en un matraz de reacción de 500 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 125 °C para disolver la jaula de POSS en el poliol y después se enfrió a 60 °C. Se añadieron 18,8 g de MDI en escamas a la mezcla de polioles y después se hizo reaccionar, bajo nitrógeno, a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. Se añadieron lentamente 156 g de dimetilacetamida seca al pre-polímero para formar una solución; la solución se enfrió a 40 °C. La extensión de la cadena del pre-polímero se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 2 g de etilendiamina y 0,05 g de dietilamina en 80 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 4 g de 1-butanol y 80 g de dimetilacetamida.

#### Ejemplo 18

Se colocaron 36 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) y 1 g de 1,2-propanodiolisobutil silsesquioxano (silsesquioxano 4 de la Figura 1 (jaula de POSS) de Sigma-Aldrich) en un matraz de reacción de 250 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 130 °C para disolver la jaula de POSS en el poliol y después se enfrió a 60 °C. A continuación se añadieron 8,3 g de 2,4 MDI y 1,1 g de 4,4 MDI y después se hizo reaccionar, bajo nitrógeno, a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. Se añadieron lentamente 78 g de dimetilacetamida seca al pre-polímero para formar una solución; la solución se enfrió a 40 °C. La extensión de la cadena del pre-polímero se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 1 g de etilendiamina y 0,025 g de dietilamina en 40 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 2 g de 1-butanol y 40 g de dimetilacetamida.

#### Ejemplo 19

Se colocaron 36 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) y 1 g de trans-ciclohexanodiolisobutil-silsesquioxano (silsesquioxano 1 de la Figura 1 (jaula de POSS) de Sigma-Aldrich) y 0,1 g de (-)-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-1,3-disiloxanodiil) adenosina de Sigma-Aldrich) en un matraz de reacción de 250 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 140 °C para disolver la jaula de POSS y la adenosina en el poliol y después se enfrió a 60 °C. Se añadieron 9,5 g de MDI en escamas a la mezcla de poliol y después se hizo reaccionar, bajo nitrógeno, a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. Se añadieron lentamente 78 g de dimetilacetamida seca al pre-polímero para formar una solución; la solución se enfrió a 40 °C. La extensión de la cadena del pre-polímero se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 1 g de etilendiamina y 0,025 g de dietilamina en 40 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 2 g de 1-butanol y 40 g de dimetilacetamida.

#### Ejemplo 20

El esquema presentado en la Figura 6 muestra un ejemplo de un péptido octamérico de fórmula (I), su protección y, esquemáticamente, su incorporación en un copolímero como se describe en la presente memoria.

El péptido se sintetiza y se protege de la siguiente forma:

Ejemplo 20a: Unión del primer aminoácido glicina usando un anhídrido simétrico.

La síntesis de un péptido octamérico en el residuo 5 Ac-Gly-Arg-Gly-Lys<sup>4</sup>-Lys<sup>2</sup>-Lys-Lys-Hexanoico-Lys-Gly-COOH se llevó a cabo manualmente por un método en fase sólida por etapas en una resina de ácido de Rink en la que están presentes 0,15 mmol de grupos hidroxilo. La resina Rink se lavó con DMF (dimetilformamida; 10 ml/g; 5x1min). Una solución de Fmoc-Gly (1 mmol) en DCM (Diclorometano; 5 ml) se agitó a temperatura ambiente y se activó añadiendo DIPCDI (diisopropilcarbodiimida (5 eq con respecto a la carga de resina) en DCM seco a la solución de aminoácidos. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. A esta mezcla se añadieron 5 ml de DMF. La mezcla se añadió a la resina anterior. Se disolvió DMAP (diaminopiridina) en DCM (0,11 eq. respecto a la carga de resina) y se añadió a la mezcla de resina/aminoácidos. La mezcla se agitó durante 1 hora con gas nitrógeno libre de oxígeno.

Ejemplo 20b: Adición secuencial de aminoácidos protegidos.

La resina Rink-Glicina se colocó en un recipiente de vidrio sinterizado y se aciló con ésteres activos formados *in situ* a partir de aminoácidos protegidos con Fmoc pre-pesados o ácido Fmoc aminohexanoico en presencia del agente de activación HBTU. La activación del carboxilo iniciada por base se realizó mediante la adición de 1 equivalente de HBTU [2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato), 1 equivalente de solución de HOBT en DMF que contenía 2 equivalentes de DIPEA. En todo el proceso de acoplamiento posterior se utilizó un exceso de 5 veces (en base a la carga de resina) de especies acilantes con las siguientes equivalencias: aminoácido:HBTU:MMP (1:1:2) en DMF. El ciclo para la adición del aminoácido activado consistió en un lavado de 10x1 min del soporte sólido, con piperidina 20 % en DMF (2x5min) para escindir el grupo N<sup>α</sup>-Fmoc, 10x1 min de lavado con DMF, 30 min de reacción de acilación con 5 equivalentes de un éster de HBTU Fmoc-aminoácido, y 10x1 min de lavado con DMF durante un tiempo de ciclo total de aproximadamente 60 minutos.

Ejemplo 20c: Ensamblaje del Ac-Gly-Arg-Asp-Gly-Lys<sup>4</sup>-Lys<sup>2</sup>-Lys-Lys-Ahx-Lys-Gly-resina de ácido de Rink octamérico

La síntesis del péptido octamérico en el residuo 5 se llevó a cabo manualmente mediante un procedimiento en fase sólida por etapas en el Fmoc-Lys-Ahx-Lys-Gly-resina precargado. La resina se sometió a un ciclo de desprotección normal con piperidina 20 % en DMF para eliminar el Fmoc de la lisina monovalente. La síntesis del primer, segundo y tercer nivel del molde de lisina se consiguió usando un exceso 5 molar (basado en la carga de resina) del éster activo activado de la N<sup>α</sup>, N<sup>ε</sup> - Fmoc-Lisina (Fmoc) en DMF. La resina se desprotegió finalmente con piperidina 20 % en DMF durante (2x5 min) para exponer los 8 grupos amino funcionales. La resina se lavó con DMF (10x1 min). Se añadió un exceso de 5 veces (en base a la nueva carga) de las especies acilantes en 0,2 MMP en DMF en todo el proceso posterior de acoplamiento como se ha descrito anteriormente, lo que conduce a la finalización de la secuencia GRGD sobre las lisinas octavalentes. Los péptidos completados se acetilaron con anhídrido acético en DMF con el fin de proteger el extremo amino. El péptido octamérico protegido fue liberado de la fase sólida con ácido trifluoroacético (TFA) diluido en DCM con los dos N<sup>ε</sup> de las lisinas en el extremo carboxilo desprotegidos simultáneamente. La pureza del producto se comprobó por HPLC y se utilizó en la polimerización del poli(uretano carbonato) principal.

Ejemplo 20d: Producción del polímero

Se colocaron 36 g de policarbonato poliol seco (pm 2.000) y 1 g de trans-ciclohexanodiolisobutil-silsesquioxano (silsesquioxano 4 de la Figura 1 (jaula de POSS) de Sigma-Aldrich) en un matraz de reacción de 250 ml equipado con agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 125 °C para disolver la jaula de POSS en el poliol y después se enfrió a 60 °C. Se añadieron 9,56 g de MDI en escamas a la mezcla de poliol y después se hizo reaccionar, bajo nitrógeno, a 70 °C - 80 °C durante 90 minutos para formar un pre-polímero. Se añadieron lentamente 20 g de dimetilacetamida seca al pre-polímero para formar una solución; la solución se enfrió a 55 °C. Se añadieron 103 mgm del octómero producido como se describió anteriormente disuelto en 10 g de dimetilacetamida seca y se hizo reaccionar a 50 °C - 60 °C durante 45 minutos. Se añadieron lentamente otros 48 g más de dimetilacetamida seca lentamente y la temperatura se ajustó a 40 °C. La extensión de la cadena del pre-polímero se llevó a cabo por la adición gota a gota de una mezcla de 1 g de etilendiamina y 0,025 g de dietilamina en 40 g de dimetilacetamida seca. Después de finalizada la extensión de la cadena se añadió lentamente a la solución de polímero una mezcla de 2 g de 1-butanol y 40 g de dimetilacetamida.

## REIVINDICACIONES

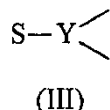
1. Un producto que comprende un copolímero, comprendiendo dicho copolímero (a) uno o más segmentos de grupo colgante y (b) uno o más segmentos de poliol, estando cada uno de dichos segmentos unido a uno o más segmentos adicionales que pueden ser los mismos o diferentes, en el que dichos uno o más segmentos de grupo colgante son los mismos o diferentes y son segmentos de siloxano que comprenden una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano y en el que en el copolímero la relación entre segmento(s) de siloxano colgante y segmento(s) de poliol es 1:X en la que X es 10 o más, y en el que al menos una parte de cada uno de dicho segmento(s) de grupo colgante está en una cadena lateral del copolímero, y en el que el producto es un producto para uso médico seleccionado de un artículo moldeado, un dispositivo implantable, una lente de contacto o un dispositivo quirúrgico.
2. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es un injerto vascular.
3. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es una derivación de diálisis.
4. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es una válvula cardíaca.
5. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es un stent, por ejemplo, un stent urológico.
6. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es un conducto para su uso en cirugía para corregir el daño nervioso.
7. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es una prótesis.
8. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es un implante ocular.
9. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un dispositivo implantable, dispositivo implantable que es una sustitución articular ortopédica.
10. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un dispositivo quirúrgico, dispositivo quirúrgico que es un catéter, un tubo de plástico para su uso en el paso de sangre a través del mismo durante las operaciones de derivación, o un tubo para su uso en la inyección de sustancias marcadoras.
11. Un producto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un artículo moldeado obtenible por extrusión o moldeo.
12. Un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el copolímero es un copolímero revestido obtenible por siembra de células sobre la superficie del copolímero.
13. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que en el copolímero, los segmentos están unidos a través de enlaces urea o uretano.
14. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que en el copolímero, la parte funcional de cada segmento de grupo colgante está unida a la cadena principal del polímero a través de un brazo colgante que no contiene ningún grupo éter.
15. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que en el copolímero, la parte funcional de cada segmento de grupo colgante está unida a la cadena principal del polímero a través de un brazo colgante, en el que el brazo colgante es un grupo hidrocarburo alifático insaturado o saturado que contiene de 3 a 24 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y puede contener restos cíclicos, en los que uno o más átomos de carbono saturados no adyacentes en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno y en el que el brazo colgante no está sustituido o está sustituido con de 1 a 6 sustituyentes que pueden estar presentes en las partes lineales, ramificadas o cíclicas de la cadena de hidrocarburo o en un átomo de nitrógeno presente en la cadena, seleccionándose los sustituyentes de átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
16. Un producto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el brazo colgante es un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene de 3 a 24 átomos de carbono, que es lineal o ramificado y puede contener restos cíclicos y

que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, metoxi, metiltio, dimetilamino y halógeno.

17. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el que los segmentos de polioli son policarbonato polioli, poliéster polioli o polibutadieno polioli.

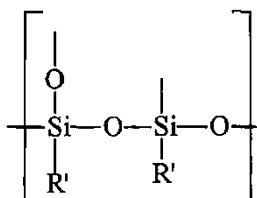
18. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el copolímero comprende como componente (b) uno o más segmento(s) de policarbonato.

19. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que en el copolímero, el segmento(s) de siloxano colgante tiene la estructura (III)



en la que S es una jaula de silsesquioxano o una jaula parcial de silsesquioxano e Y es un grupo alifático que está unido a al menos dos enlaces de urea o uretano.

20. Un producto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que S es una jaula de silsesquioxano que consiste en unidades de repetición de fórmula (IV)



(IV)

en la que cada R' es el mismo o diferente y representa un grupo alifático o aromático y en la que un grupo R' está sustituido por un enlace unido al grupo Y.

21. Un producto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que cada R' representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que es lineal o ramificado, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que es lineal o ramificado, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que es lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, estando dichos grupos R' no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos de fórmula -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

22. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el copolímero dicho uno o más segmentos de siloxano colgante tienen un peso molecular de hasta 1.000.

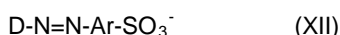
23. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el copolímero comprende dos o más segmentos de siloxano colgantes diferentes, conteniendo cada uno una jaula o una jaula parcial de silsesquioxano.

24. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que en el copolímero el grupo siloxano está unido a la cadena principal del polímero por un brazo colgante, mientras que al menos una parte del brazo colgante está en la cadena principal del copolímero.

25. Un producto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el segmento de grupo colgante es un grupo de terminación de cadena.

26. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el copolímero comprende además uno o más segmentos de grupo colgante seleccionados de:

- (ii) segmentos que contienen fosforil colina o un derivado o análogo de la misma;
- (iii) segmentos que contienen un grupo difluorometilo o trifluorometilo;
- (iv) segmentos similares a la heparina que contienen un grupo de fórmula (XII)



en la que D es un grupo alifático o aromático y  $\text{Ar-SO}_3^-$  comprende uno o más grupos arilo y/o heteroarilo unidos, teniendo al menos uno de los grupos arilo y/o heteroarilo un sustituyente  $\text{SO}_3^-$  y (v) segmentos que contienen un grupo de fórmula (I)



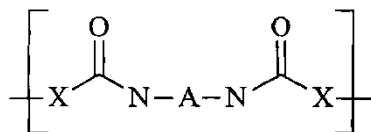
en la que:

- [Al] es un aminoácido inerte;
- x es 0, 1, 2 o 3;
- [Espaciador] es un ácido graso, aminoácido, péptido o PEG;
- $[\text{P}]_{n'}-[\text{Lys}]_n$  es una estructura dendrítica formada por n grupos de lisina y que termina en n' grupos P;
- n es un número entero de 1 a 15;
- n' es cero o un número entero de hasta 16 y
- cada P es el mismo o diferente y es un aminoácido o un péptido que tiene hasta 25 aminoácidos,

y en el que al menos una parte de cada uno de dicho segmento(s) de grupo colgante está en una cadena lateral del copolímero.

27. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el copolímero comprende además (c) uno o más segmentos de extendedores de cadena seleccionados de aminoácidos, péptidos, polipéptidos y restos alifáticos  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , estando cada uno de dichos segmentos de extensor de cadena unidos a uno o más segmentos adicionales, que pueden ser los mismos o diferentes.

28. Un producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el copolímero cada segmento está unido a uno o más segmentos adicionales por un grupo de fórmula



en la que cada X es el mismo o diferente y es un átomo de nitrógeno u oxígeno y cada A es el mismo o diferente y es un resto aromático o alifático.

29. Un producto de acuerdo con la reivindicación 28, en el que A es un resto alquileo  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  lineal o ramificado, un resto cicloalquileo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ , un grupo de fórmula  $-(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_8)-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_2)-(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_8)-$  o un grupo fenileno o naftileno, cada uno de los cuales grupos fenileno y naftileno no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y alquiltio  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y grupos de fórmula  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son los mismos o diferentes y se seleccionan de átomos de hidrógeno y grupos alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , en la que A está unido a los grupos  $\text{N-C(O)-X-}$ , a través del anillo aromático o a través de un sustituyente.

30. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 12, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 25, 26 o 29.

31. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el copolímero es como se define en la reivindicación 14.

32. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el copolímero es como se define en la reivindicación 15 o 16.

33. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el copolímero es como se define en la reivindicación 18.

34. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el copolímero es como se define en la reivindicación 22.

35. Un copolímero de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el copolímero es como se define en la reivindicación 25.

36. Un artículo moldeado, pintura de poliuretano a base de poliéter o pantalla transparente que comprende un copolímero como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35.

Fig.1a.

Silsesquioxano 1

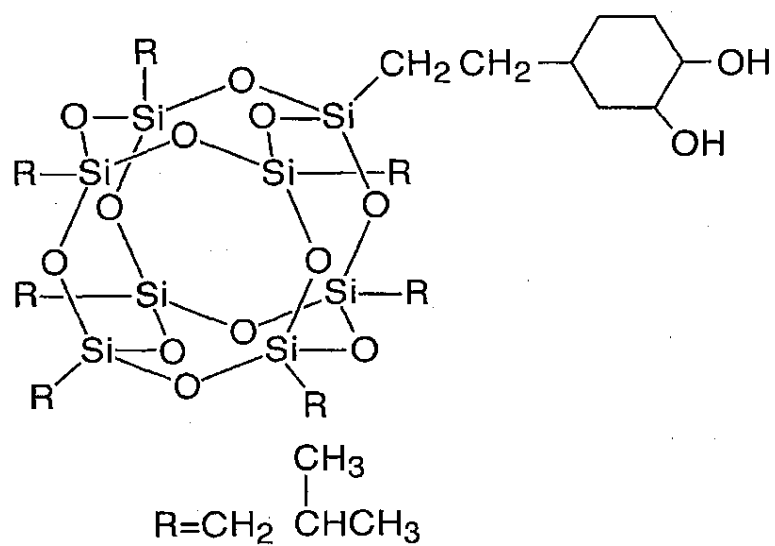


Fig.1b.

Silsesquioxano 2

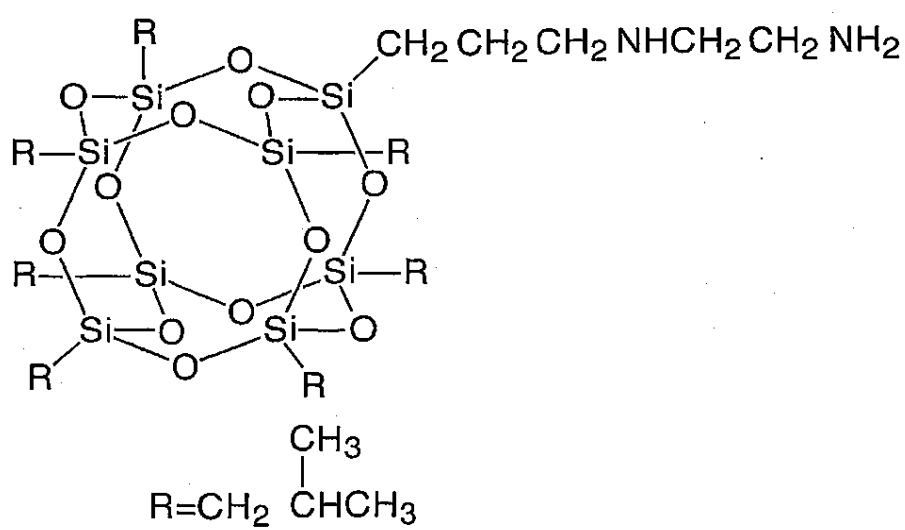


Fig.1c.

Silsesquioxano 3

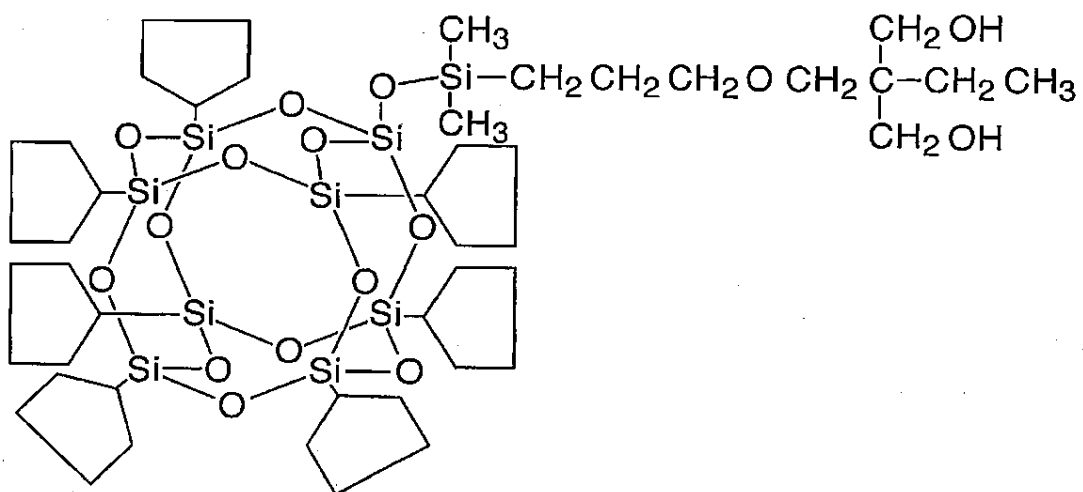


Fig.1d.

Silsesquioxano 4

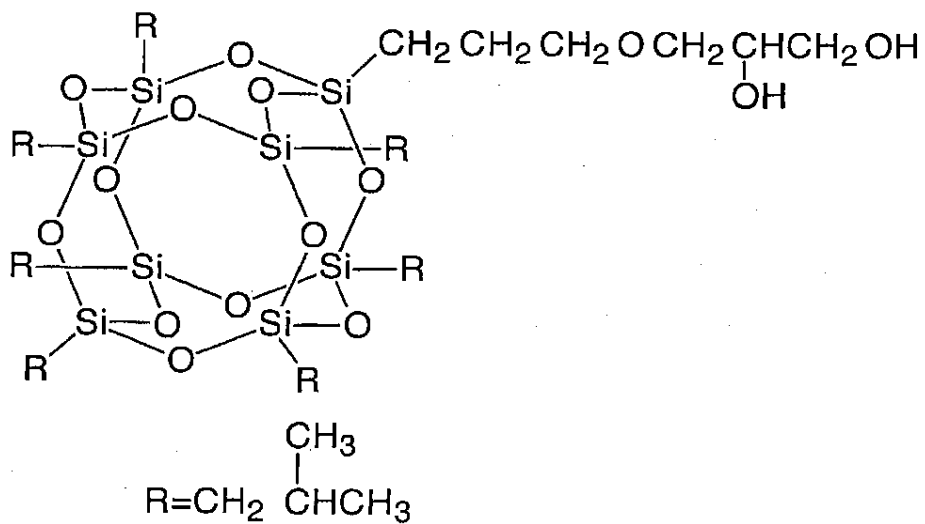


Fig.1e.

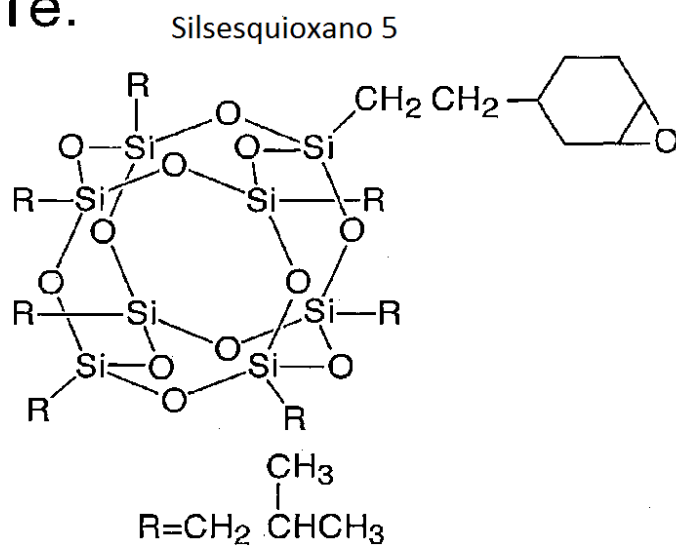


Fig.1f.

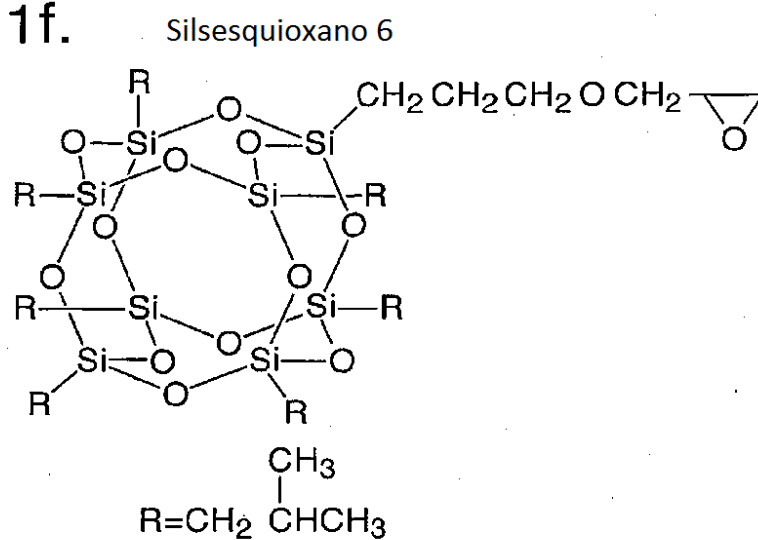


Fig.2.

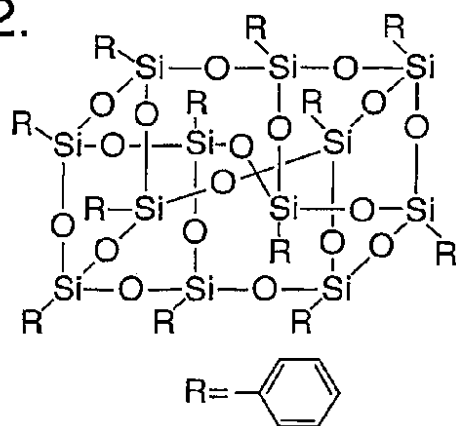


Fig.3.

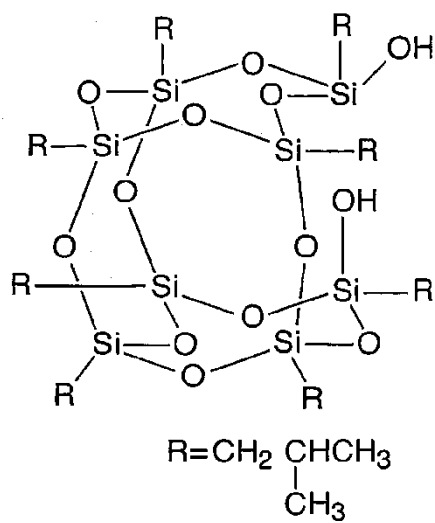


Fig.4a.

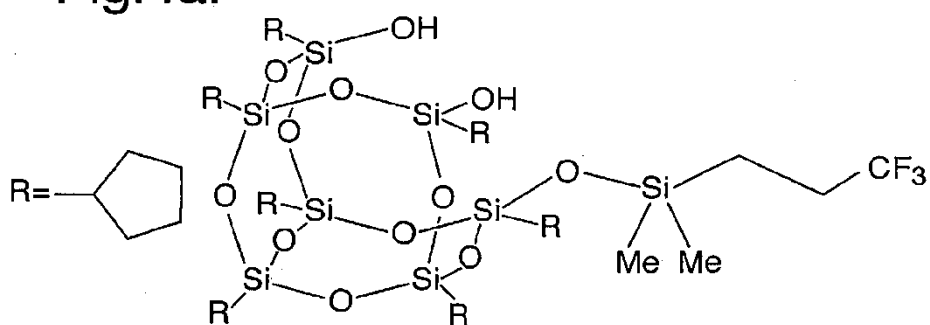
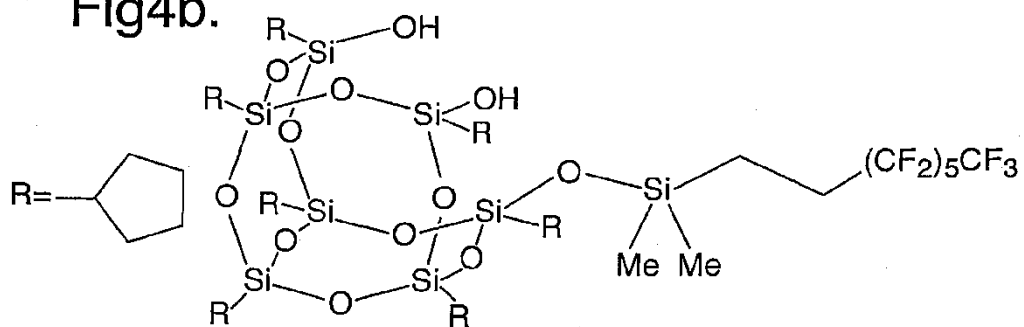
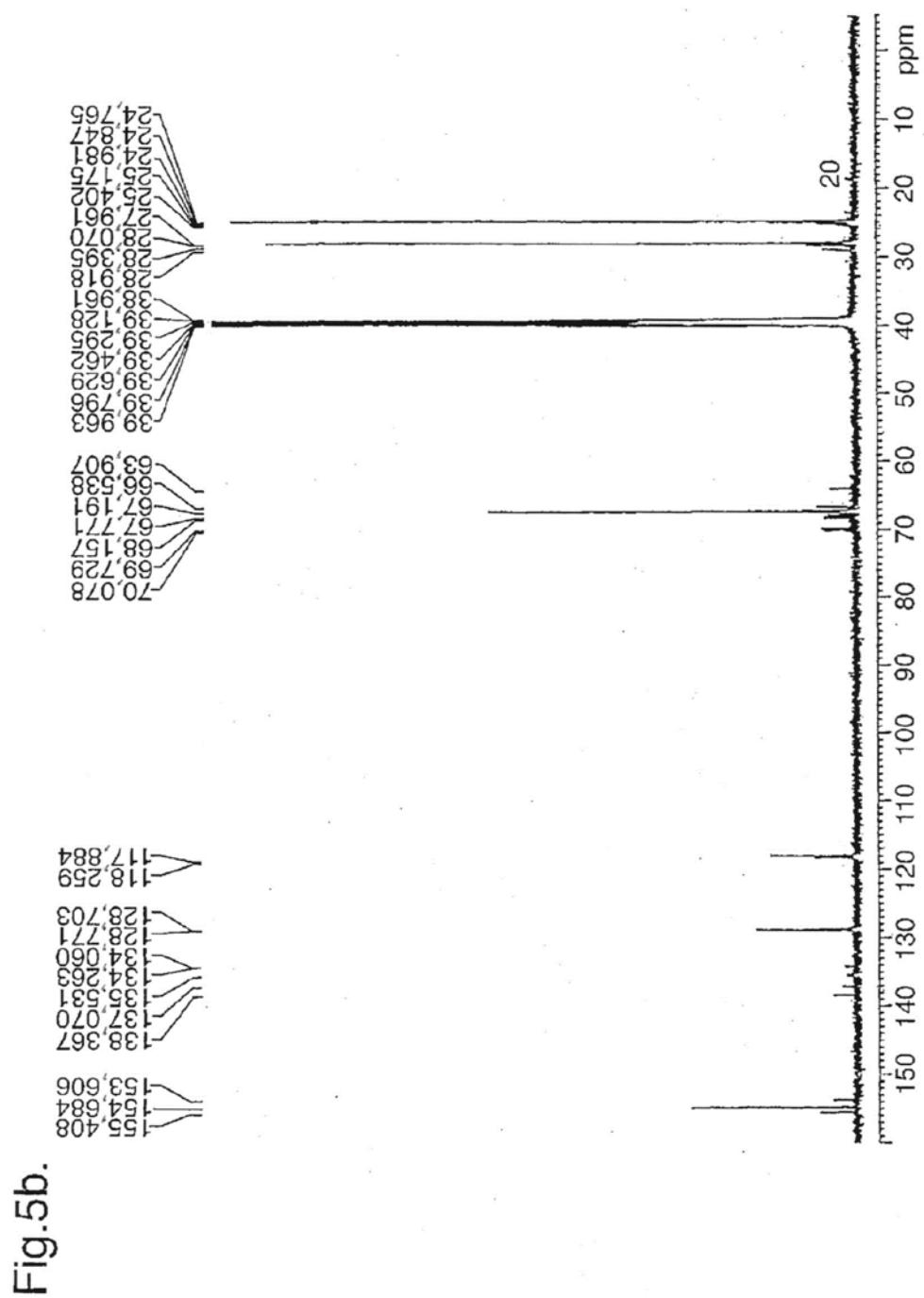


Fig4b.





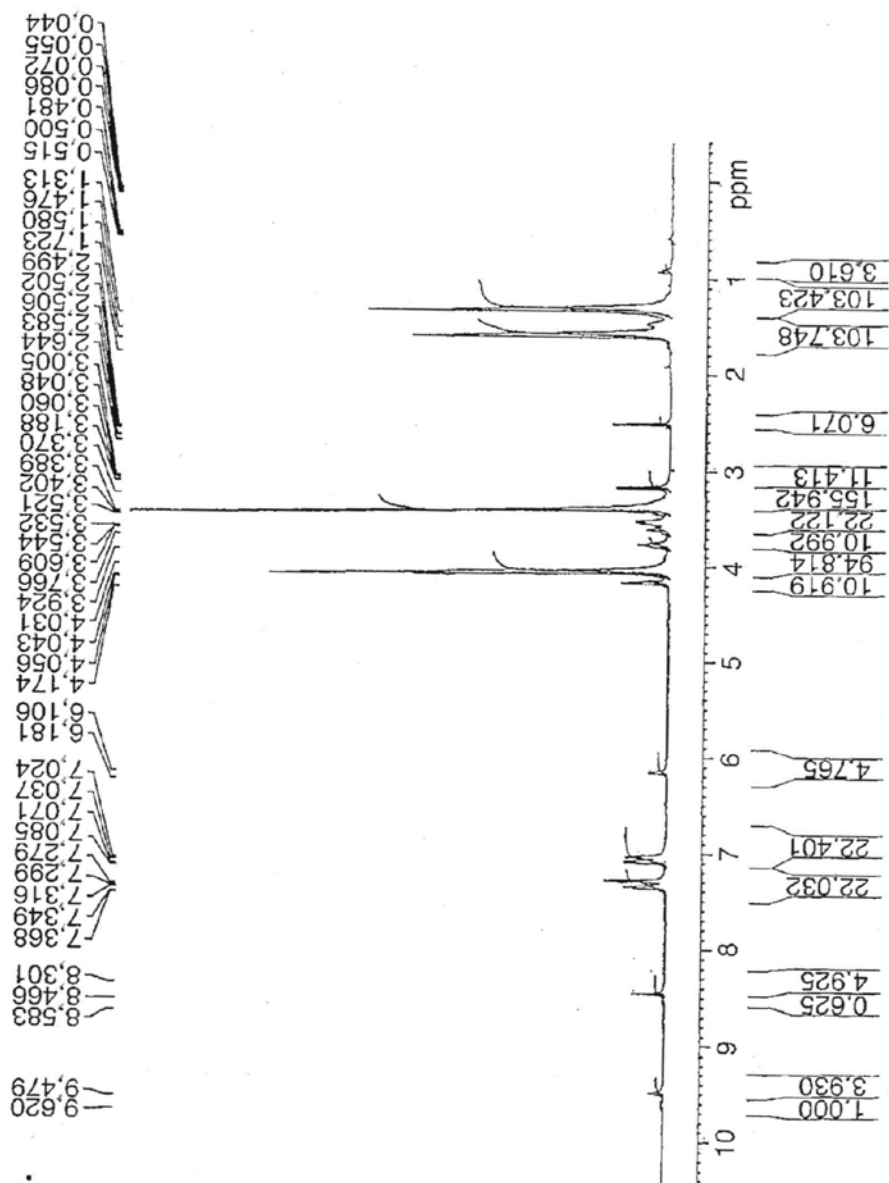


Fig. 5a.

Fig.6a.

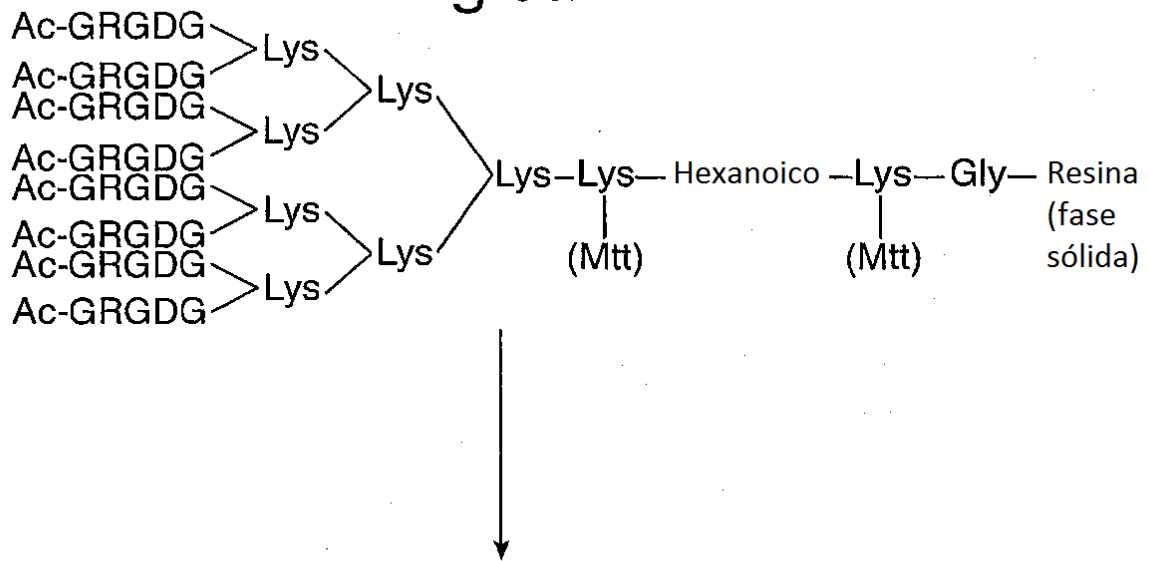


Fig.6b.

cadena lateral  
totalmente protegida

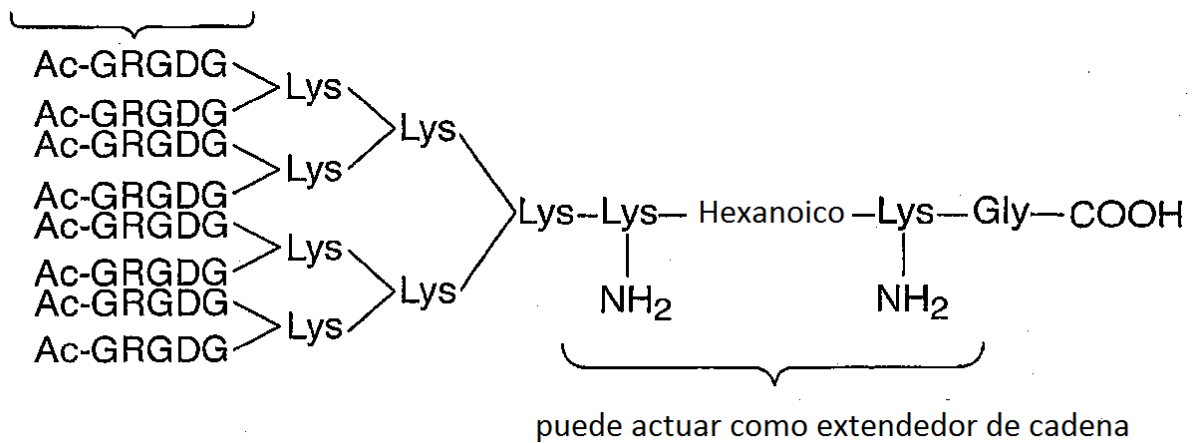


Fig.6c.

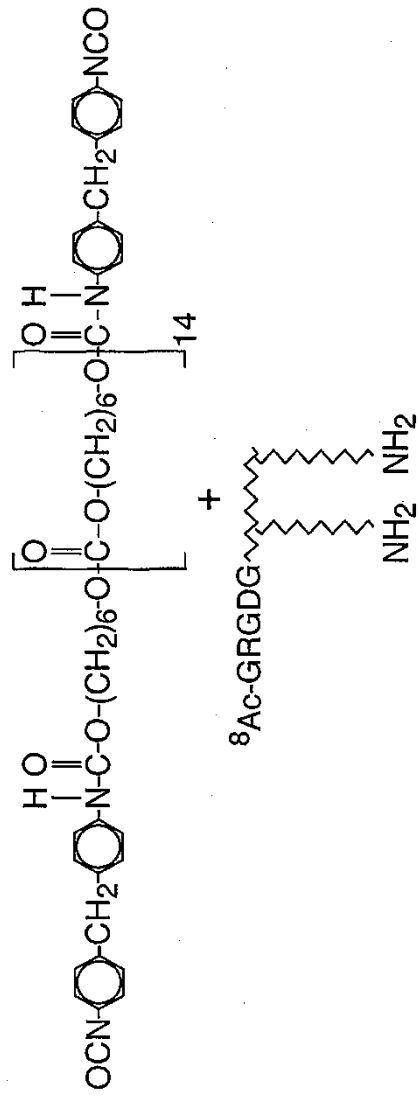


Fig.6d.

