



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 340 044**

(51) Int. Cl.:

A61L 17/10 (2006.01)

C08L 71/02 (2006.01)

A61B 17/06 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05025635 .3**

(96) Fecha de presentación : **24.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1669093**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

(54) Título: **Mezclas de copolímero de polioxialquileno como biomaterial para la administración o suministro de fármacos y para la modificación de superficies.**

(30) Prioridad: **01.12.2004 US 632429 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2010

(73) Titular/es: **Tyco Healthcare Group L.P.**
150 Glover Avenue
Norwalk, Connecticut 06856, US

(72) Inventor/es: **Stopek, Joshua;**
Cuevas, Brian J.;
Hotter, Joseph;
Nentwick, Brian;
Irfan, Ali y
Tsai, Steven

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 340 044 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

Mezclas de copolímero de polioxialquileo como biomaterial para la administración o suministro de fármacos y para la modificación de superficies.

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones de polímeros que son particularmente útiles en la preparación de dispositivos médicos tales como suturas, grapas, clips, anillos para anastomosis, placas y tornillos óseos, matrices para la liberación lenta y/o controlada de ingredientes farmacéuticamente activos, etc. En algunas realizaciones, las composiciones de polímeros pueden utilizarse como revestimientos para dispositivos médicos.

Descripción de la técnica relacionada

Se conocen también revestimientos para dispositivos médicos. Dichos revestimientos para dispositivos médicos pueden utilizarse para mejorar las propiedades superficiales del dispositivo tales como, por ejemplo, la adhesión a las células y a las proteínas, la lubricidad, la administración o suministro del fármaco, la administración o suministro de proteínas o de ADN, etc. Para las suturas, los recubrimientos pueden mejorar las características de manipulación de la sutura, tales como el enrollamiento del cirujano, la lubricidad, el lazo y/o el nudo de seguridad.

Aunque los presentes revestimientos en los dispositivos médicos se realizan de manera satisfactoria, existe espacio para la mejora en relación con los polímeros que presentan propiedades mejoradas para la formación de dispositivos y revestimientos médicos en los dispositivos médicos.

Compendio

La presente invención proporciona una mezcla tal como se define en la reivindicación 1. El terpolímero comprende un copolímero de polioxialquileo, tal como un poloxámero. El polímero (i) preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileo es un terpolímero bioabsorbible.

El polímero (i) preparado al menos en parte a partir de un copolímero de polioxialquileo se combina con otro polímero (ii) para formar una mezcla. En algunas realizaciones, la mezcla o emulsión puede incluir un agente medicinal. Las composiciones resultantes pueden utilizarse para formar dispositivos médicos tal como se define en la reivindicación 16, dispositivos para la administración o suministro del fármaco o revestimientos para dispositivos médicos. Se suministra además una sutura quirúrgica tal como se define en la reivindicación 19.

Breve descripción de los dibujos

La Fig.1 es un gráfico que compara la colonización bacteriana de una sutura POLYSORB® sin tratar con una sutura recubierta con una mezcla de la presente invención que tiene triclosan incorporado en la misma.

Descripción detallada

Las composiciones descritas en la presente memoria son útiles para la formación de dispositivos médicos, especialmente para formar recubrimientos en dispositivos médicos e incluyen una mezcla de un polímero (i) tal como se define en la reivindicación 1, preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileo y un segundo polímero (ii) tal como se define en la reivindicación 1.

El primer componente en la composición de la presente invención es un polímero preparado en parte a partir de un copolímero del bloque polioxialquileo. Los copolímeros de bloque polioxialquileo adecuados incluyen aquellos que tienen una estructura A-B o A-B-A, "A" es un bloque de unidades repetidas de fórmula $-(CH_2)_n-$ en la que n es del 1 al 4 y "B" es un bloque de unidades repetidas que son diferentes de las unidades repetidas en el bloque A y se seleccionan de los grupos de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en la que n es del 1 al 4. En realizaciones particularmente útiles, un copolímero denominado "PEO-PPO-PEO", en el que "PEO" indica un bloque de unidades repetidas de fórmula $-OCH_2CH_2-$ y "PPO" indica un bloque de unidades repetidas de fórmula $-OCH_2CH_2CH_2-$. Son particularmente útiles los copolímeros de tribloque de fórmula $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_cH$ en la que a y c son independientemente de 1 a 150 unidades y b varía de 10 a 200 unidades, variando el peso molecular total de 1.000 a 50.000 daltons. Dichos copolímeros de bloque polioxialquileo son denominados por lo general por los expertos en la materia "poloxámeros". Los poloxámeros particularmente útiles incluyen aquellos en los que a es igual a c y b varía de 10 a 200 unidades.

Ejemplos de copolímeros de bloque polioxialquileo que pueden utilizarse para formar el primer polímero de las composiciones de la presente invención incluyen los poloxámeros comercializados con las denominaciones comerciales PLURONIC® (BASF Corp.) o SYNPERONIC® (ICI). Los copolímeros PLURONIC® están identificados por una combinación de letra-número específica. La denominación alfabética describe la forma física del producto: "L" para líquidos, "P" para pastas, "F" para formas sólidas. El primer dígito (dos dígitos en un número de tres dígitos) en la denominación numérica, multiplicado por 300, indica el peso molecular aproximado del componente hidrófobo (óxido de propileno). El último dígito, cuando se multiplica por 10, indica el contenido hidrofílico aproximado (óxido de etileno) de la molécula en porcentaje en peso. Así, por ejemplo, PLURONIC® F68 es un material sólido. El

ES 2 340 044 T3

peso molecular del componente hidrófobo (óxido de propileno) es aproximadamente 1800 (6 x 300). El componente hidrofílico (óxido de etileno) representa aproximadamente el 80% de la molécula en peso (8 x 10).

Los poloxámeros pueden dividirse más o menos en 3 categorías principales, todas las cuales pueden ser útiles en la preparación del polímero bioabsorbible (i) de las mezclas de la presente invención a saber formadoras de emulsión, formadoras de micelas y poloxámeros solubles en agua. Varios factores que determinan las características y el comportamiento del poloxámero son el peso molecular, la relación PPO:PEO, las condiciones de temperatura, la concentración y la presencia de materiales iónicos. Existe por lo tanto una amplia gama de características en los poloxámeros existentes disponibles en el comercio que puede aprovecharse para formular las composiciones de la presente invención, especialmente cuando la composición incluye además un agente medicinal y se utiliza para la administración o suministro de fármacos.

En una realización, un poloxámero adecuado que puede utilizarse para formar el polímero (i) de la composición de la presente invención incluye un copolímero del tribloque polioxietileno-polioxipropileno conocido como poloxámero 188, comercializado bajo la denominación comercial PLURONIC® F68 por BASF (Parsippany, N.J.). Otros poloxámeros que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen el poloxámero 403 (comercializado como PLURONIC® P123), poloxámero 407 (comercializado como PLURONIC® P127), 402 (comercializado como PLURONIC® P122), poloxámero 181 (comercializado como PLURONIC® L61), poloxámero 401 (comercializado como PLURONIC® L121), poloxámero 185 (comercializado como PLURONIC® P65), y poloxámero 338 (comercializado como PLURONIC® F108).

Los copolímeros del bloque polioxialquileno reaccionan con monómeros biodegradables y biocompatibles adicionales para formar el polímero (i). Ejemplos específicos de monómeros biocompatibles y biodegradables adecuados que pueden añadirse al poloxámero incluyen glicolida, lactida, caprolactona, carbonato de trimetileno, p-dioxanona y sus combinaciones. Las unidades derivadas de caprolactona están presentes en una cantidad del 40 al 50% en peso. Los monómeros restantes, solos o en combinación pueden constituir hasta el % en peso total del polímero (i), completando hasta el 30 al 50% en peso del polímero (i) con el copolímero de bloque polioxialquileno. Desde luego, debe sobreentenderse que los demás monómeros pueden reaccionar en primer lugar para formar un polímero (homopolímero o copolímero (p. ej., aleatorio, de bloque o similar)) antes de la reacción con el copolímero de bloque polioxialquileno. Las condiciones adecuadas para realizar dichas reacciones están dentro del alcance de un experto en la materia.

Además de un componente del copolímero de bloque polioxialquileno, el polímero biocompatible (i) se prepara al menos en parte a partir de la épsilon-caprolactona, sola o en combinación con otros monómeros. En dicha realización, un copolímero de bloque polioxialquileno se hace reaccionar con un polímero de ϵ -caprolactona que contiene una cantidad mayor de épsilon-caprolactona y una cantidad menor de al menos otro monómero copolimerizable o mezcla de dichos monómeros tal como se definió anteriormente. La polimerización de estos monómeros contempla los diversos tipos de adición de monómeros, es decir, simultánea, sucesiva, simultánea seguida de sucesiva, sucesiva seguida de simultánea, etc. Los monómeros adecuados que pueden copolimerizarse con épsilon-caprolactona incluyen carbonato de glicolida, lactida, p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

El polímero (i) puede ser un copolímero compuesto por 40% a 50% (p/p) de ϵ -caprolactona, aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de glicolida (p/p) y aproximadamente 30% a aproximadamente 50% de poloxámero 188 (p/p).

Los procedimientos para formar el polímero (i) que es un terpolímero bioabsorbible, son conocidos por los expertos en la materia utilizando condiciones de reacción habituales que pueden variarse dependiendo de los monómeros y del poloxámero utilizado para formar el primer polímero bioabsorbible. En algunas realizaciones, los monómeros y el poloxámero pueden combinarse en presencia de un catalizador tal como octoato estannoso, a veces bajo una atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno. En otras realizaciones puede ser deseable dejar que se produzca la polimerización al vacío, p. ej., a una presión inferior a aproximadamente 1 Torr. En una realización particularmente útil, el poloxámero, tal como el poloxámero 188, puede combinarse en un recipiente de reacción con monómeros adicionales tales como ϵ -caprolactona y glicolida en presencia de octoato estannoso, calentado a una temperatura adecuada que varía de aproximadamente 170°C a aproximadamente 185°C, por lo general de aproximadamente 175°C a aproximadamente 180°C, tal como aproximadamente 178°C. Los monómeros pueden dejarse polimerizar durante un periodo adecuado que puede variar desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 6 horas, por lo general desde aproximadamente 4,25 horas a aproximadamente 4,75 horas. Después de este tiempo, el polímero bioabsorbible fundido puede extrudirse. Aunque no es necesario, en algunas realizaciones el polímero bioabsorbible puede someterse a un tratamiento térmico adicional por calentamiento a una temperatura que varía desde aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 120°C, por lo general desde aproximadamente 107°C a aproximadamente 113°C, durante un periodo que oscila desde aproximadamente 25 horas hasta aproximadamente 35 horas, por lo general desde aproximadamente 28 horas hasta aproximadamente 32 horas. En algunos casos puede ser deseable que este segundo tratamiento térmico se produzca al vacío, a una presión por lo general inferior a aproximadamente 1 Torr.

Las mezclas de la presente invención incluyen un polímero (i) preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileno combinado con un polímero (ii). Los polímeros adecuados para su utilización como segundo componente incluyen lactidas, glicolidas, lactidas-co-glicolidas, ácidos lácticos, lactonas, ácidos glicólicos, carbonatos, ortoésteres, uretanos absorbibles y nilones absorbibles.

El polímero (i) preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileno se combina con el polímero (ii) para formar una mezcla.

En algunas realizaciones, las presentes mezclas incluyen también un componente de ácido graso que contiene un ácido graso o una sal de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso. Los ácidos grasos adecuados pueden ser saturados o insaturados, e incluyen ácidos grasos superiores con más de aproximadamente 12 átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados adecuados, incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico. Los ácidos grasos insaturados adecuados incluyen ácido oleico, ácido linoleico, y ácido linolénico. Además, puede utilizarse un éster de ácidos grasos, tal como triestearato de sorbitán o aceite de ricino hidrogenado.

Las sales de ácido graso adecuadas incluyen las sales de ión metálico polivalente de C_6 y ácidos grasos superiores, particularmente aquellos que tienen desde aproximadamente 12 hasta 22 átomos de carbono y mezclas de los mismos. Las sales de ácido graso incluyendo las sales de calcio, magnesio, bario, aluminio y zinc de los ácidos esteárico, palmítico y oleico pueden ser útiles en algunas realizaciones de la presente invención. Las sales particularmente útiles incluyen el estearato de calcio comercial "calidad alimenticia" que consiste en una mezcla de aproximadamente un tercio de ácidos grasos C_{16} y dos tercios de C_{18} , con pequeñas cantidades de los ácidos grasos C_{14} y C_{22} .

Las sales adecuadas de ésteres de ácido graso que pueden incluirse en las mezclas de la presente invención incluyen el estearoil lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o zinc; palmitil lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o zinc; oleil lactilato de calcio, magnesio, aluminio, bario o zinc; siendo particularmente útil el estearoil-2-lactilato (tal como el estearoil-2-lactilato de calcio disponible en el mercado bajo la denominación comercial VER V de American Ingredients Co., Kansas City, Mo.). Otras sales de éster de ácido graso que pueden utilizarse incluyen aquellas seleccionadas a partir del grupo consistente en estearoil lactilato de litio, estearoil lactilato de potasio, estearoil lactilato de rubidio, estearoil lactilato de cesio, estearoil lactilato de francio, palmitil lactilato de sodio, palmitil lactilato de litio, palmitil lactilato de potasio, palmitil lactilato de rubidio, palmitil lactilato de cesio, palmitil lactilato de francio, oleil lactilato de sodio, oleil lactilato de litio, oleil lactilato de potasio, oleil lactilato de rubidio, oleil lactilato de cesio y oleil lactilato de francio.

En algunas formas de realización puede ser deseable incluir una cera en las mezclas de la presente invención. Las mezclas adecuadas que pueden utilizarse incluyen cera de polietileno, cera de copolímero de etileno, ceras de hidrocarburos halogenados, aceite vegetal hidrogenado, cera de abejas, cera de carnauba, parafina, cera microcristalina, candelilla, cera de espermacético y sus mezclas.

En otras formas de realización, pueden añadirse ácidos grasos omega-6, incluyendo ácido araquidónico, a las mezclas de la presente invención.

Incluso en realizaciones adicionales, pueden añadirse fosfolípidos a las mezclas de la presente invención. Los fosfolípidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatidilcolina (PC), mono-acil fosfatidilcolina (MAPC), diacil fosfatidilcolina (DAPC), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilglicerol (PG), plasmalógén, esfingomielina, ceramida, ciliatín, polímeros que tienen grupos fosfolípido y derivados de los mismos. En algunas realizaciones pueden añadirse copolímeros que tienen grupos fosforilcolina a las mezclas de la presente invención, tales como los copolímeros de 2-metacrililoixietil fosforilcolina con otros monómeros, incluyendo metacrilatos tales como metacrilato de butilo, metacrilato de bencilo, fenilcarbamato de metacrililoixietilo y carbamato de fenil metacrililoixietilo.

La cantidad del polímero (i) preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileno en las mezclas de la presente invención puede variar desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 100% en peso, por lo general desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 80% en peso, más típicamente desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 50% en peso de la composición bioabsorbible. La cantidad de polímero (ii) en las mezclas de la presente invención puede ser hasta de aproximadamente 98% en peso y por lo general varía de aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 95% en peso, más típicamente desde aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 90% en peso de la mezcla de la presente invención.

Cuando se utiliza, la cantidad de componente de ácido graso puede variar en una cantidad desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 50 por ciento en peso de la mezcla total. Por lo general, el componente de ácido graso puede estar presente en una cantidad desde 10 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso de la mezcla total.

En otras realizaciones, los polímeros (i) y (ii) utilizados para formar la mezcla de la presente invención pueden añadirse por separado para recubrir un sustrato. En tal caso, el sustrato puede ser recubierto en primer lugar con uno de los dos componentes, es decir, el polímero (i) preparado en parte a partir de un copolímero de polioxialquileno o el polímero (ii) seguido de la aplicación del otro. Dependiendo de las condiciones de aplicación, los dos componentes pueden aplicarse como recubrimientos separados o los dos componentes pueden aplicarse sucesivamente y dejarse combinar entre sí en la superficie del sustrato tal como, por ejemplo, controlando la velocidad de evaporación del disolvente.

En algunas realizaciones, la mezcla de la presente invención puede incluir también uno o más agentes medicinales que se liberan de la mezcla bioabsorbible *in vivo*. Tal como se utiliza en la presente memoria, "agente medicinal" se utiliza en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezclas de sustancias que tengan utilización clínica.

Consecuentemente, los agentes medicinales pueden o no tener actividad farmacológica por sí mismos, p. ej., un colorante. Ejemplos de clases de agentes medicinales que pueden combinarse o mezclarse en la mezcla bioabsorbible en la presente invención incluyen antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilépticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes para diagnóstico, simpatomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueadores adrenérgicos de neuronas, antineoplásicos, inmunosupresores, fármacos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, polisacáridos y enzimas. Se desea que puedan utilizarse también combinaciones de agentes medicinales.

Los agentes antimicrobianos adecuados que pueden incluirse como agente medicinal en la mezcla bioabsorbible de la presente invención incluyen triclosán, conocido también como éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico, clorhexidina y sus sales, incluyendo acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina y sulfato de clorhexidina, plata y sus sales, incluyendo acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, citrato de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata y sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminoglucósidos, tales como tobramicina y gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, quinolonas tales como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina, penicilinas tales como oxacilina y piperacil, nonoxinol 9, ácido fusídico, cefalosporinas y sus combinaciones. Además, pueden incluirse proteínas y péptidos antimicrobianos tales como lactoferrina bovina y lactoferrina B como agente medicinal en la mezcla de la presente invención.

Otros agentes medicinales que pueden incluirse como agente medicinal en la mezcla de la presente invención incluyen: anestésicos locales; agentes contra la fecundidad no esteroideos; agentes parasimpatomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestionantes; hipnóticos sedantes; esteroides; sulfonamidas; agentes simpatomiméticos; vacunas; vitaminas; agentes contra el paludismo; agentes contra la jaqueca; agentes contra el parkinson tal como L-dopa; antiespasmódicos; agentes anticolinérgicos (p. ej. oxibutinina); antitusivos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos tales como codeína, dihidrocodeinona, meperidina, morfina y similares; no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetominofén, d-propoxifeno y similares; antagonistas receptores de opioides, tales como naltrexona y naloxona; agentes anticancerígenos; anticonvulsivos; antieméticos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos; estrógenos; antibacterianos; antimicóticos; antivíricos; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidepresivos; antihistamínicos; y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes medicinales adecuados que pueden incluirse en la mezcla, tal como una mezcla bioabsorbible de la presente invención, incluyen virus y células, péptidos (p. ej., análogos de la hormona de liberación de la hormona luteinizante, tales como goserelina y exendina) y proteínas, análogos, muteínas, y sus fragmentos activos, tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (p. ej. linfocinas, monocinas, quimiocinas), factores de coagulación de la sangre, factores hemopoyéticos, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (β -IFN, (α -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias (p. ej. GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, enzimas (p. ej. superóxido dismutasa, activador tisular plasminógeno), supresores tumorales, proteínas de la sangre, gonadotropinas (p. ej. FSH, LH, CG, etc.), hormonas y análogos hormonales (p. ej., hormona de crecimiento, hormona adrenocorticotrópica y hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)), vacunas (p. ej., antígenos tumorales, bacterianos y víricos); somatostatina; antígenos; factores de coagulación de la sangre; factores de crecimiento (p. ej. factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento insulinoide); inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas; ácidos nucleicos, tales como moléculas complementarias, ADN y ARN; oligonucleótidos y ribozimas.

La cantidad de agente medicinal presente dependerá del agente medicinal específico seleccionado, pero por lo general la cantidad utilizada estará comprendida en el intervalo de 0,01 a 10% en peso de la mezcla.

Las mezclas de la presente invención pueden prepararse utilizando cualquier técnica dentro del alcance de los expertos en la materia. Cuando los polímeros utilizados para formar la composición sean ambos solubles en el mismo disolvente, las cantidades apropiadas de cada polímero pueden disolverse en el disolvente y aplicarse al dispositivo médico en forma de solución. Durante la evaporación del disolvente, un revestimiento de la mezcla permanecerá en el dispositivo médico. Algunas mezclas pueden obtenerse con mezclado ordinario. En otras realizaciones, especialmente cuando la mezcla bioabsorbible debe utilizarse para administrar un agente medicinal, puede ser deseable mezclar el agente medicinal en la composición por procesos tales como molino de bolas, molino de disco, molino de arena, molino de bolas con agitador, mezclador de rotor y estator, producción de ultrasonidos, etc. En otras realizaciones, los dos polímeros pueden mezclarse fundidos y utilizarse para formar o recubrir un dispositivo médico. Otros métodos para preparar y utilizar las presentes mezclas serán muy evidentes para los expertos en la materia.

Pueden añadirse adyuvantes para estabilizar o conservar las mezclas descritas anteriormente. Dichos adyuvantes incluyen tensioactivos no iónicos que incluyen etoxilatos de alcohol, ésteres de glicerol, ésteres de polioxietileno y ésteres de glicol de ácidos grasos. Los tensioactivos no iónicos preferibles son los ésteres e glicerol del ácido esteárico, oleico y/o láurico así como los ésteres de etileno y/o de dietilenglicol de ácidos grasos.

Las mezclas descritas en la presente memoria son inocuas. Dependiendo de sus propiedades físicas específicas y (en gran medida influidas por la naturaleza de los polímeros a partir de las que se preparan), las mezclas en la presente

memoria pueden utilizarse en la fabricación en toda o en parte de una variedad de dispositivos y prótesis médicos implantables, p. ej., clips, grapas, suturas, recubrimientos de suturas, etc. Aplicada a una sutura, una composición de revestimiento que contiene la mezcla en la presente memoria da como resultado una sutura con lubricidad adecuada, características de lazo y nudo de seguridad.

5

Cuando la mezcla de la presente invención se utiliza para formar un dispositivo médico, los dispositivos pueden prepararse por inyección moldeando la mezcla a temperaturas y presiones conocidas por los expertos en la materia. Por lo general, la alimentación para el aparato de moldeo por inyección es una mezcla fundida de los dos componentes del polímero en forma de gránulo. Los componentes deberían estar completamente secos cuando se moldea la inyección con objeto de impedir la degradación hidrolítica durante el tratamiento. Después del moldeo, los dispositivos quirúrgicos pueden envasarse y esterilizarse por procedimientos convencionales. Puede ser deseable templar los dispositivos para eliminar las tensiones y deformaciones residuales, para estabilizar la forma del dispositivo y para reducir o eliminar defectos en la pieza. La hibridación por lo general comprende recalentar el dispositivo médico a aproximadamente su temperatura de transición vítrea cuando la movilidad de la cadena es mayor, y a continuación lenta y gradualmente enfriar el dispositivo para evitar la reintroducción. Los procedimientos, condiciones y aparato para templar las estructuras poliméricas son bien conocidos en la técnica.

10

15

Cuando la mezcla de la presente invención se utiliza como revestimiento absorbible para un dispositivo médico, el revestimiento puede formarse utilizando cualquier técnica conocida tal como, por ejemplo, extrusión, moldeo y/o fusión con disolvente. La mezcla puede utilizarse sola, mezclada con composiciones absorbibles o mezclada con componentes no absorbibles. Una amplia variedad de artículos quirúrgicos puede recubrirse con las mezclas de la presente memoria. Éstas incluyen, pero no se limitan a, clips y otros sujetadores, grapas, suturas, alfileres, tornillos, dispositivos de prótesis, vendajes para heridas, dispositivos para administración de fármacos, anillos de anastomosis y otros dispositivos implantables. Las fibras revestidas con las presentes mezclas pueden tejerse o entrelazarse con otras fibras, ya sean absorbibles o no absorbibles para formar mallas o tejidos.

20

25

En una realización la mezcla de la presente invención puede aplicarse como revestimiento disolviéndola en un disolvente que no es disolvente para cualquier dispositivo polimérico al que va a aplicarse el recubrimiento. La solución que contiene la mezcla de la presente invención puede aplicarse a continuación a un dispositivo médico empapando el dispositivo médico en la solución, pasando el dispositivo médico por un cepillo u otro aplicador, o atomizando la solución en la superficie del dispositivo médico. Los disolventes adecuados para su utilización en la disolución de la mezcla de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, disolventes volátiles tales como cloruro de metileno y acetona. El dispositivo médico humedecido con la solución de revestimiento puede pasarse posteriormente por una estufa de secado o mantenerse en ella durante un periodo y a una temperatura suficiente para vaporizar y expulsar el disolvente. Si se desea, la composición de revestimiento de la sutura puede contener opcionalmente componentes adicionales, p. ej., colorantes, antibióticos, antisépticos, factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, etc.

30

35

Cuando se aplica en disolución, la cantidad de disolvente utilizada puede variar desde aproximadamente 85% a aproximadamente 99% en peso, por lo general desde aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la solución utilizada para aplicar la mezcla de la presente invención, incluyendo la mezcla descrita anteriormente y cualquier agente medicinal o adyuvante adicional. En algunas realizaciones el disolvente puede estar presente en aproximadamente 95% en peso de la solución utilizada para aplicar la composición de la presente invención.

40

45

Aunque la mezcla en la presente invención puede aplicarse a cualquier tipo de dispositivo médico, puede ser especialmente útil como recubrimiento para una sutura. La cantidad de mezcla aplicada a una sutura variará dependiendo de la estructura de la sutura, p. ej., monofilamento o multifilamento, del tamaño de la sutura y de su composición. Para las suturas multifilamento, el número de filamentos y la hermeticidad del trenzado o torsión puede también influir en la cantidad de revestimiento.

50

55

El revestimiento puede aplicarse tanto a las suturas trenzadas monofilamento como multifilamento que pueden, en algunas realizaciones, ser también bioabsorbibles. Los monómeros y polímeros bioabsorbibles adecuados utilizados para las suturas, incluyendo las suturas trenzadas bioabsorbibles, incluyen lactida, glicolida, trimetilcarbonato, ϵ -caprolactona, caprolactama, poliésteres, nilones, etc. El revestimiento por lo general puede estar presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% (p/p) del sustrato de sutura base, más en general desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5% (p/p) del sustrato de sutura de base. El espesor del revestimiento dependerá de numerosos factores, pero por lo general puede ser de espesor submicrónico hasta varios milímetros de espesor.

60

65

La mezcla de la presente invención, cuando se utiliza como revestimiento para un dispositivo médico, mejora las propiedades superficiales del dispositivo, tales como, por ejemplo, la adhesión a la células y a las proteínas, la lubricidad, la administración de fármacos, la administración de proteínas o de ADN, etc. El revestimiento de la mezcla bioabsorbible puede ser especialmente útil en prevenir la adhesión/colonización bacteriana, la infección causada o agravada por el propio dispositivo, y mejorar las propiedades de manipulación del dispositivo.

70

75

La mezcla de la presente invención puede también formarse en películas y/o espumas que, a su vez, puede aplicarse a heridas tales como cortes, huecos entre los dientes, úlceras y quemaduras para ayudar a la cicatrización. Los agentes medicinales tales como los agentes de cicatrización de heridas y antimicrobianos pueden incorporarse para acelerar la cicatrización de los tejidos dañados. De esta manera, varios factores de crecimiento, antibióticos y antimicrobianos pueden incorporarse a la mezcla bioabsorbible de la presente invención.

80

85

Cuando se incluyen agentes medicinales en la mezcla bioabsorbible de la presente invención, la composición de la presente invención puede utilizarse como dispositivo para la administración de fármacos para proporcionar la liberación específica en el sitio de agentes medicinales que pueden ser de liberación inmediata, de liberación retardada o de liberación mantenida. Los sistemas de liberación inmediata proporcionan una dosis de fármaco instantáneamente. Los sistemas de liberación retardada proporcionan dosificaciones intermitentes repetitivas de fármaco. Los sistemas de liberación mantenida consiguen la liberación lenta de un fármaco durante un periodo prolongado y deberían mantener una concentración terapéuticamente eficaz de fármaco en el punto objetivo. Los agentes medicinales que se mezclan con las mezclas en la presente memoria por lo general proporcionan terapia de liberación retardada o mantenida por difusión del implante bioabsorbible y/o del revestimiento bioabsorbible a medida que se degrada.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de realizaciones específicas de las composiciones poliméricas y no deberían considerarse limitaciones de las mismas.

Ejemplo 1

Se produjo un polímero biocompatible y biodegradable de la manera siguiente. Un recipiente reactor de un galón se limpió y se sometió a vacío hasta alcanzar una presión inferior a 1 Torr. Se añadieron 1000 ± 1 gramos de polaxómero 188 (PLURONIC® F68) al recipiente reactor de un galón, tras cuyo periodo se aplicó de nuevo un vacío para obtener una presión inferior a 1 Torr. La temperatura se aumentó a aproximadamente 105°C y el PLURONIC® F68 se secó en el reactor durante aproximadamente $14 (\pm 4)$ horas. Durante este periodo, se añadieron 1275 ± 1 gramos de ε -caprolactona a un matraz de fondo redondo de 3 litros, y se añadieron 225 ± 1 gramos de glicolida a un matraz de fondo redondo de 500 ml. Entre 75 y 90 minutos antes del final del secado del PLURONIC® F68, la ε -caprolactona y la glicolida se colocaron en una estufa calentada a una temperatura de 105°C . Una vez se terminó el secado de PLURONIC® F68 se añadió la glucolida al reactor, seguido por la adición de la ε -caprolactona. El reactor se volvió a llenar con nitrógeno, y a continuación se añadieron al reactor 295 μl de octoato estannoso como catalizador.

El reactor se calentó a continuación a $178^{\circ}\text{C} (\pm 3^{\circ}\text{C})$ y se dejó continuar la reacción durante $4 (\pm 0,25)$ horas. Una vez se terminó la reacción, el polímero bioabsorbible polimerizado se extruyó y se dejó enfriar durante un mínimo de 16 horas.

El polímero bioabsorbible resultante se sometió a continuación a un tratamiento térmico adicional. El polímero bioabsorbible se colocó en una estufa de vacío, que se calentó a una temperatura de $110^{\circ}\text{C} (\pm 3^{\circ}\text{C})$ en una estufa de vacío a una presión inferior a 1 Torr. durante 30 ± 2 horas. Tras el calentamiento, se dejó enfriar el polímero al vacío durante un mínimo de 6 horas.

La RMN del polímero bioabsorbible se realizó utilizando un espectrómetro de RMN Bruker AC300. El espectro de protones obtenido tenía picos que permitieron la identificación de los componentes del polímero bioabsorbible.

El terpolímero bioabsorbible resultante se observó que posee aproximadamente 40% en peso de PLURONIC® F68, aproximadamente 51% en peso de grupos caprolactóilo, aproximadamente 9% en peso de grupos glicóilo y $\leq 1\%$ en peso de monómero de caprolactona residual.

Ejemplo 2

Las suturas quirúrgicas de monofilamento que evitaban el acoplamiento y colonización de bacterias y proporcionaban características mejoradas de manipulación de la sutura, incluyendo la resistencia reducida del tejido, se prepararon de la manera siguiente. El polímero del Ejemplo 1 se solvató en cloruro de metileno a concentraciones de 2, 5 y 10% (p/p). Las suturas quirúrgicas con polibutéster monofilamentoso (copolímero de tereftalato de butileno y glicol de éter de politetrametileno) se revistieron mediante revestimiento por inmersión con cada solución, para producir un recubrimiento uniforme en las suturas. Las concentraciones de revestimientos resultantes fueron 1,08%, 3,64% y 6,80% referidas al peso de la sutura para las soluciones al 2%, 5% y 10%, respectivamente. El revestimiento de la solución al 10% se observó que impide la colonización bacteriana de las suturas a niveles de infección clínica durante al menos 8 días. En cambio, otro monofilamentos, incluyendo las suturas con polibutéster no revestidas alcanzaron niveles de infección clínica en como mínimo 3 días.

Ejemplo 3

Los multifilamentos trenzados de copolímero de glucolida/lactida revestidos de una mezcla de un copolímero caprolactona/glucolida y estearoil lactilato de calcio tal como se describe en los Ejemplos de la Patente de EE.UU. n° 5.716.376 se revistieron con el polímero del Ejemplo 1. El polímero de revestimiento se solvató en cloruro de metileno (2, 5 y 10% (p/p)) y las suturas se revistieron con una de las tres soluciones por revestimiento por inmersión. El polímero de revestimiento adicional impidió la adhesión y colonización bacteriana de una manera más eficaz que la observada con las suturas no revestidas o con sutura VICRYL® Plus de Ethicon (sutura de copolímero de glucolida/lactida con un revestimiento que incluye triclosán).

ES 2 340 044 T3

Ejemplo 4

Este polímero bioabsorbible del Ejemplo 1 se mezcló con la solución del Ejemplo 3 de la patente de EE.UU. nº 5.716.376 que contenía un copolímero de ϵ -caprolactona/glicolida y estearoil lactilato de calcio representaba aproximadamente 2, 5 y 10% (p/p) de la solución resultante.

Las suturas quirúrgicas de glicolida/lactida trenzadas en multifilamento se revistieron con la mezcla bioabsorbible revistiendo por inmersión la sutura en la solución que tiene la mezcla bioabsorbible y desprendiendo el disolvente por calefacción para producir una sutura quirúrgica utilizable.

Ejemplo 5

Se mezclaron cantidades variables (2%, 5% y 10% p/p) del polímero bioabsorbible del Ejemplo 1 en la solución del Ejemplo 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.716.376 que se modificó a continuación añadiendo triclosan al 2%. Se aplicaron las soluciones resultantes a suturas multifilamento trenzadas de copolímero glicolida/lactida.

En la sutura resultante que tiene el revestimiento de la mezcla bioabsorbible con triclosan y las suturas sin tratar se prueba la resistencia a la colonización bacteriana utilizando técnicas normalizadas. Generalmente, las suturas se exponen a *Escherichia coli* y la cantidad de crecimiento bacteriano en la sutura se determina haciendo el recuento del número de unidades formadoras de colonias. El resultado de estos experimentos se indica en la Figura 1. Como es evidente en la Figura 1, la sutura que tiene el revestimiento de la mezcla bioabsorbible con triclosán evitó la colonización bacteriana en el material de sutura durante hasta 21 días, una mejora notable sobre las suturas sin tratar. Además, la sutura que tiene el revestimiento de la mezcla bioabsorbible con triclosan presentaba una zona grande de inhibición (ZOI) de crecimiento bacteriano (aproximadamente 20 mm).

Ejemplo 6

Se prepara una sutura quirúrgica antiinflamatoria revestida de la manera siguiente. El polímero bioabsorbible del Ejemplo 1 se solvata en cloruro de metileno a una concentración del 10% (p/p). A continuación se prepara una solución de salicilato al 2% (p/p) en agua de ósmosis inversa (RO). Se preparan emulsiones agua/orgánicos con la relación de solución de polímero bioabsorbible:solución de salicilato que varía desde 8:2 hasta 2:8. Las emulsiones se forman bajo agitación vigorosa y una sutura quirúrgica está revestida con el polímero bioabsorbible y solución de salicilato por técnicas de revestimiento por inmersión. La cantidad de revestimiento resultante varía de 1-5% (p/p) del sustrato de la sutura de base. El revestimiento de polímero que contiene salicilato impide la colonización bacteriana sobre el material de sutura durante hasta 14 días y presenta una gran zona de inhibición (ZOI) crecimiento bacteriano (aproximadamente 20 mm).

Ejemplo 7

Los revestimientos antimicrobianos de la sutura quirúrgica que contienen plata iónica y/o partículas de cristales de plata se preparan de la manera siguiente. El polímero bioabsorbible del Ejemplo 1 se solvata en cloruro de metileno a una concentración del 10% (p/p). Se preparan suspensiones/soluciones una solución de varias sales de plata (nitrato, citrato, sulfadiazina, lactato, etc.) en agua de ósmosis inversa (RO) a alta velocidad de mezclado. Se preparan emulsiones orgánicas en agua con la relación de solución de recubrimiento de polímero bioabsorbible:suspensión/soluciones de plata que varían desde 8:2 hasta 2:8. Las emulsiones se forman en agitación intensa y las suturas quirúrgicas se revistieron mediante técnicas de revestimiento por inmersión. El revestimiento está presente en una cantidad desde 0,5% hasta 15% (p/p) del sustrato de sutura de base, preferentemente 1 a 5% (p/p). El revestimiento de polímero que contiene plata iónica impide la colonización bacteriana en el material de sutura.

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla que comprende:

(i) un terpolímero bioabsorbible que comprende

- 30 a 50% en peso de un copolímero de polioxialquileno,
- 40 a 50% en peso de unidades derivadas de ϵ -caprolactona, y
- el resto de al menos otro monómero copolimerizable seleccionado de glicolida, lactida, p-dioxanona y carbonato de trimetileno; y

(ii) un polímero derivado de dos o más monómeros seleccionados de lactida, glicolida, ácido láctico, lactonas, ácido glicólico, carbonatos, ortoésteres, uretanos absorbibles y nilones absorbibles.

2. La mezcla de la reivindicación 1, que está presente en forma de emulsión.

3. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, en la que el polímero (ii) procede de dos o más monómeros seleccionados de polietilenglicol-polpropilenglicol, poliestireno, n-vinil-pirrolidina, n-vinil-piridina, monómero de acrilato C_{1-12} , monómero de metacrilato C_{1-12} , metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, ácido acrílico, sulpropil acrilato de potasio, sulpropil metacrilato de potasio y 2-metacriloil fosforocolina.

4. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, en la que el polímero comprende un copolímero de ϵ -caprolactona y glicolida.

5. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un componente de ácido graso.

6. La mezcla de la reivindicación 5, en la que el componente del ácido graso comprende una sal de un ácido graso C_6 o superior.

7. La mezcla de la reivindicación 6, en la que la sal del ácido graso se selecciona de sales de Ca, Mg, Ba, Al y Zn.

8. La mezcla de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que la sal del ácido graso comprende estearato de calcio.

9. La mezcla de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que el componente del ácido graso comprende una sal de éster de ácido graso seleccionada de estaroil lactilato de Ca, Mg, Ba, Al o Zn, palmitil lactilato de Ca, Mg, Ba, Al o Zn y oleil lactilato de Ca, Mg, Ba, Al y Zn.

10. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además una cera.

11. La mezcla de la reivindicación 10, en la que la cera se selecciona de cera de polietileno, cera de copolímero de etileno, ceras de hidrocarburos halogenados, aceite vegetal hidrogenado, cera de abejas, cera de carnauba, parafina, cera microcristalina, candelilla, cera de espermacético y sus mezclas.

12. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un fosfolípido.

13. La mezcla de la reivindicación 12, en la que el fosfolípido se selecciona de fosfatidilcolina, mono-acil fosfatidilcolina, diacil fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, plasmalogén, esfingomielina, ceramida, ciliatín, polímeros que tienen grupos fosfolípido, copolímeros que tienen grupos fosforilcolina y derivados de los mismos.

14. La mezcla de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un agente medicinal.

15. La mezcla de la reivindicación 14, en la que el agente medicinal se selecciona de antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilepticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes para diagnóstico, simpatomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueadores adrenérgicos de neuronas, antineoplásicos, inmunosupresores, fármacos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, polisacáridos y enzimas.

16. Dispositivo médico fabricado en toda o en parte de la mezcla de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Dispositivo médico de la reivindicación 16, que es una sutura quirúrgica recubierta con una composición que comprende la mezcla de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

ES 2 340 044 T3

18. Dispositivo médico de la reivindicación 16, que es un dispositivo para administración de fármacos fabricado en toda o en parte de la emulsión de la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15 haciendo referencia a la reivindicación 2.

5 19. Una sutura quirúrgica recubierta con una composición que comprende:

(i) una cantidad antimicrobiana eficaz de un terpolímero que tiene

- un componente de copolímero de polioxialquileno,
- muchas unidades derivadas de ϵ -caprolactona, y
- muchas unidades repetidas derivadas de glicolida; y

15 (ii) una sal de un ácido graso C_6 o superior.

20 20. La sutura quirúrgica de la reivindicación 19, en la que la composición comprende además una sal de éster de ácido graso seleccionada de estaroil lactilato de Ca, Mg, Al, Ba y Zn, palmitil lactilato de Ca, Mg, Al, Ba y Zn, y oleil lactilato de Ca, Mg, Al, Ba y Zn.

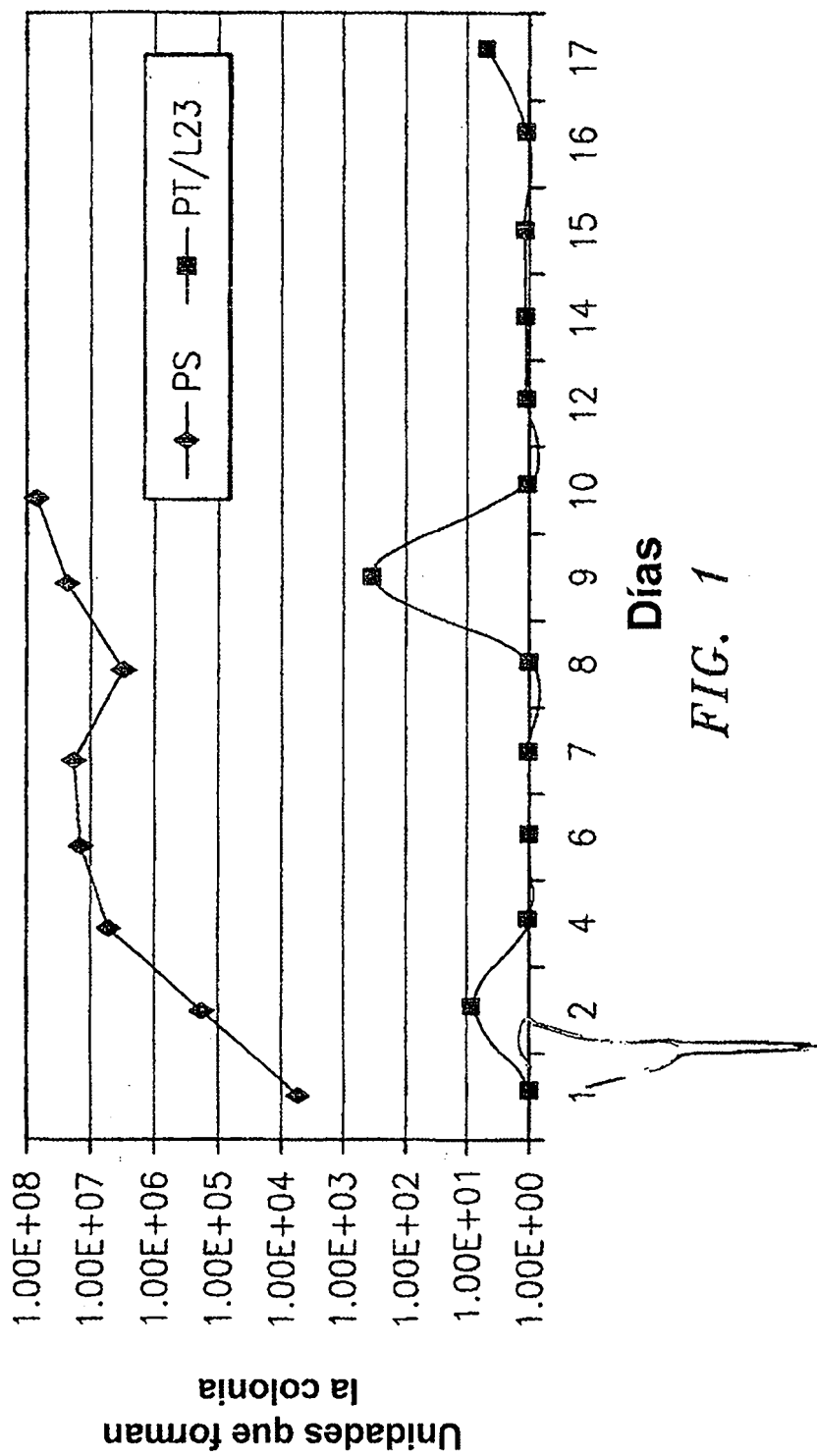


FIG. 1