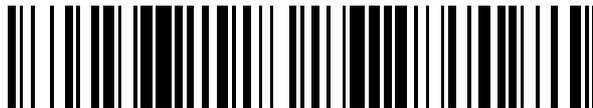


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 065**

21 Número de solicitud: 201231908

51 Int. Cl.:

C08G 18/00 (2006.01)

C08L 75/04 (2006.01)

C08F 265/08 (2006.01)

C07K 9/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

07.12.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.06.2014

Fecha de la concesión:

24.03.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

31.03.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (50.0%)
Edif. Empreñia Campus Vida(Susana Torrente)
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES y
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MUÑOZ MUÑOZ , Franklin;
BUCIO CARRILLO, Emilio;
ÁLVAREZ LORENZO, Carmen y
CONCHEIRO NINE, Ángel**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **Modificación de poliuretano con polímeros sensibles a estímulos biocompatibles para carga y cesión de fármacos**

57 Resumen:

Modificación de poliuretano con polímeros sensibles a estímulos biocompatibles para carga y cesión de fármacos. La invención se refiere a poliuretanos en forma de películas, láminas o catéteres modificados, por medio de radiación gamma (γ), con injertos de redes poliméricas interpenetrantes (IPNs) y semi-interpenetrantes (s-IPNs) sensibles a la temperatura y al pH, que presenten una alta biocompatibilidad, para su aplicación como sistemas implantables de liberación local de fármacos útiles en la prevención y el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos asociados al uso de productos sanitarios, en la elaboración de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de medicamentos o sustancias activas y en la preparación de cosméticos.

ES 2 466 065 B1

DESCRIPCIÓN

Modificación de poliuretano con polímeros sensibles a estímulos biocompatibles para carga y cesión de fármacos

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a materiales funcionalizados con polímeros capaces de incorporar fármacos y liberarlos. De un modo más específico se refiere a poliuretanos modificados con polímeros, los productos manufacturados que incorporan estos poliuretanos y sus usos.

Estado de la técnica

Los materiales poliméricos son componentes habituales de productos sanitarios implantables (sondas, catéteres, stents, prótesis, etc.) y de dispositivos sólidos utilizados en la aplicación de fármacos por diversas vías, principalmente a través de piel y mucosas. En la actualidad existe un interés creciente por optimizar la funcionalidad de los productos sanitarios implantables, añadiendo a su función física primaria la capacidad de actuar como sistemas de liberación de fármacos que permitan prevenir su reconocimiento como objeto extraño al organismo, mejorar su biocompatibilidad y minimizar el riesgo de infecciones causadas por microorganismos que se adhieren y proliferan en la superficie dando lugar a la formación de biofilms. La incorporación de agentes antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunosupresores sobre la superficie de los productos sanitarios representa un procedimiento eficaz para la profilaxis de infecciones y la prevención de respuestas inflamatorias e inmunes. Además, los productos de combinación fármaco-producto sanitario permiten alcanzar concentraciones locales de fármaco más elevadas que las que se consiguen con la administración sistémica, haciendo posible el tratamiento localizado de patologías con mínimo riesgo de aparición de efectos secundarios en otras zonas de organismo.

Entre los numerosos procedimientos disponibles en la actualidad para funcionalizar la superficie de sustratos poliméricos, las radiaciones de alta energía como la radiación gamma (γ) y los electrones acelerados, tienen la capacidad de activar las cadenas poliméricas sin la participación de iniciadores químicos, de tal forma que monómeros específicos pueden ser injertados sobre ellas. Los grados de modificación (expresados como porcentajes de injerto) pueden ser regulados a través de una selección cuidadosa del tiempo de exposición (dosis)

del material a la radiación y por las condiciones de reacción asociadas al proceso. Además del elevado grado de pureza del producto de injerto así obtenido, las reacciones de injerto producidas por radiación γ tienen la ventaja de ser aplicables a casi todas las combinaciones polímero-monomero, y permiten regular la profundidad del material en el que se puede producir el injerto (Clough 2001; Gupta et al. 2004). No obstante, no existen unas condiciones óptimas de injerto generales, sino que para cada combinación polímero-monomero el grado de injerto es función de la interrelación entre la intensidad de radiación, el tiempo de exposición, la naturaleza del disolvente y la concentración de monómeros. En el caso particular del polipropileno (polímero alifático rígido y no biodegradable) se ha observado que el injerto secuencial de poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm) y poli(ácido acrílico) (PAAc) utilizando el método de pre-irradiación con fuentes de ^{60}Co , permite obtener injertos constituidos por redes interpenetradas de PNIPAAm y PAAc con capacidad para alojar un fármaco antimicrobiano, como la vancomicina, cederlo de forma sostenida durante aproximadamente 8 horas y prevenir de forma eficaz el desarrollo de biofilms de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (Muñoz-Muñoz, F. Ruiz, J.C. Alvarez-Lorenzo, C. et al. 2009. Novel interpenetrating smart polymer networks grafted onto polypropylene by gamma radiation for loading and delivery of vancomycin. Eur Polym J. 45: 1859-1867).

Por otro lado, los poliuretanos son polímeros especialmente adecuados como componentes de sistemas de implantación y de administración tópica y mucosal de fármacos por su excelente hemo- y bio-compatibilidad, elasticidad y resistencia a la fatiga (Moon Suk Kim, Jae Ho Kim, Byoung Hyun Min, Heung Jae Chun, Dong Keun Han, Hai Bang Lee. Polymeric Scaffolds for Regenerative Medicine, Polymer Reviews, 51: 23-52, 2011). Sin embargo, presentan una baja capacidad para actuar como sistemas de cesión de medicamentos, problema que todavía está sin resolver de un modo satisfactorio.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona poliuretanos modificados de modo que es posible incorporar sustancias activas a los mismos y liberarlas de manera prolongada en el tiempo, y de este modo soluciona la baja capacidad de los poliuretanos para actuar como sistemas de cesión de medicamentos. Así, la invención proporciona un poliuretano modificado mediante

injerto superficial o en profundidad, de redes poliméricas interpenetrantes (IPNs) y semi-interpenetrantes (s-IPNs), que presentan una alta biocompatibilidad y que permiten la incorporación y la cesión controlada de fármacos. La modificación del poliuretano está basada en injertos de un polímero, que puede estar opcionalmente entrecruzado, y que está
5 interpenetrado o semi-interpenetrado con otro polímero entrecruzado, y entre ambos polímeros no hay un enlace químico, siendo así ambos polímeros independientes entre sí.

En un aspecto, la invención se dirige a un poliuretano modificado caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y

a) dicho polímero A está formando parte de una red semi-interpenetrante con un polímero entrecruzado B; o
10

b) dicho polímero A está entrecruzado y forma parte de una red interpenetrante con un polímero entrecruzado B;

donde el polímero B se selecciona de entre poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), y los polímeros A y B son independientes entre sí.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a material médico que comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un film que comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del poliuretano modificado descrito anteriormente.
20

Descripción detallada de la invención

“Poliuretano” se refiere a un polímero que se sintetiza mediante condensación de monómeros y/o polímeros que contienen dos o más grupos hidroxílico con monómeros que contienen dos o más grupos isocianato. En un aspecto más particular, el poliuretano se selecciona entre
25 poliuretanos alifáticos y aromáticos. En un aspecto más particular, el poliuretano es un poli(eteruretano) cicloalifático sintetizado a partir de metileno bis(p-ciclohexil isocianato), 1,4-butanodiol, y poli(tetrametileno glicol); este poliuretano se conoce comercialmente con el nombre de Tecoflex. Los poliuretanos son materiales que pueden estar comercialmente disponibles, e incluso pueden tener tal pureza que sean de aplicación en medicina, por

ejemplo los conocidos por su nombre comercial como Tecophilic, Tecoplast, Tecothane, Carbothane, Isoplast.

En una realización particular, la invención se refiere a un poliuretano modificado como se ha descrito anteriormente donde el injerto es superficial o en profundidad.

- 5 Un “injerto” se refiere a un anclaje químico mediante un enlace covalente, por ejemplo y según lo descrito anteriormente entre el polímero A y el poliuretano. Un “injerto superficial” se refiere a un injerto en el que el enlace covalente se encuentra en la superficie del poliuretano. Un “injerto en profundidad” se refiere a un injerto en el que el enlace covalente se encuentra en el interior del poliuretano.
- 10 En una realización particular, el polímero A es un homopolímero lineal, ramificado o entrecruzado que está constituido por monómeros seleccionados de entre el grupo constituido por N-alquil acrilamida, N,N-dialquilacrilamida, N-(aminoalquil) acrilamida, N-(hidroxialquil)acrilamida, N-arilacrilamida, N-arilalquilacrilamida, N-alquil metacrilamida, N,N-dialquilmetacrilamida, N-(aminoalquil) metacrilamida, N-(hidroxialquil)metacrilamida,
- 15 N-(ftalimida alquil)acrilamida, N-arilmetacrilamida, N-arilalquilmetacrilamida, donde el grupo amino puede estar mono o di sustituido por grupos alquilo.

- “Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, acíclica, formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, y que se une al
- 20 resto de la molécula mediante un enlace sencillo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo heteroalquilo, un grupo heterocíclico o CF₃, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, ciclopropilo, etc.

- 25 "Ariilo" se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo. Los radicales ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo alquilo o CF₃.

En una realización más particular, el polímero A es un homopolímero lineal, ramificado o entrecruzado que está constituido por monómeros seleccionados de entre el grupo constituido p o r N-isopropil acrilamida, N-(2-aminoetil) metacrilamida , N-(2-hidroxiopropil)metacrilamida, N-(3-A mino prop il) met ac r ila mi da, N-(iso-
 5 Butoximetil)metacrilamida, N-(n-Octadecil)acrilamida, N-(Ftalimidometil)acrilamida, N-(t-BOC-aminopropil)metacrilamida, N,N-Dietilacrilamida, N,N-Dimetilacrilamida, N, N-Dimetilmetacrilamida, N-[2-(N,N-Dimetilamino)etil]metacrilamida, N-[3-(N,N-Dimetilamino)propil]acrilamida , N-[3-(N,N-Dimetilamino)propil]metacrilamida, N-
 10 Benzilmetacrilamida, N-Difenilmetilacrilamida, N-Dodecilmetacrilamida, N-Etilmetacrilamida, N-Hidroxietyl acrilamida, preferiblemente es N-isopropil acrilamida.

En una realización más particular, el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida).

Una “red semi-interpenetrante” se refiere a un sistema constituido por un polímero que no se encuentra entrecruzado y un polímero que sí se encuentra entrecruzado, así para los propósitos de la invención la red semi-interpenetrada descrita anteriormente se refiere a un
 15 polímero A que no está entrecruzado y un polímero B entrecruzado, donde el polímero A penetra a nivel molecular la red que forma el polímero B sin que se forme ningún enlace químico entre ambos polímeros.

“Red interpenetrante” se refiere a un sistema constituido por dos redes independientes de polímeros entrecruzados en las que las cadenas poliméricas de una red penetran físicamente
 20 la otra red sin establecer ningún enlace químico entre los polímeros. Así para los propósitos de la invención, el polímero A constituye la primera red y el polímero B constituye la segunda red de modo que forman una red interpenetrante.

Para los propósitos de la invención, los polímeros A y B, aunque se encuentran formando parte de una red, son independientes. “Polímeros independientes” se refiere a que un
 25 polímero o la red constituida por un polímero penetra físicamente la red constituida por el otro polímero sin establecer ningún enlace químico entre los polímeros. Dichos polímeros independientes responden de manera independiente a los estímulos. Así, por ejemplo, si el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) entrecruzada, la red del polímero A se encuentra expandida a temperatura inferior a 33°C y contraída a la temperatura corporal; mientras que

si el polímero B es poli(ácido acrílico) entrecruzado, la red del polímero B se contrae a pH ácido y se encuentra expandida a pH 7.4.

En una realización particular, la invención se refiere a un poliuretano modificado donde el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico) (PAAc).

5 En una realización particular, el poliuretano modificado de la invención está caracterizado porque el poliuretano está injertado con poli(N-isopropil acrilamida), y

a) la poli(N-isopropil acrilamida) está formando parte de una red semi-interpenetrante con poli(ácido acrílico) entrecruzado; o

b) la poli(N-isopropil acrilamida) está entrecruzada y forma parte de una red interpenetrante
10 con poli(ácido acrílico) entrecruzado;

donde el polímero B se selecciona de entre poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), y los polímeros A y B son independientes entre sí.

El injerto del polímero A y la red semi-interpenetrante o interpenetrante, dotan a la superficie y a la masa de los poliuretanos modificados de la presente invención de capacidad para
15 cambiar su grado de hinchamiento y, por lo tanto, para regular el proceso de carga y de cesión de fármacos ajustándolo a las condiciones de pH y temperatura del entorno fisiológico.

En un aspecto particular, la invención se refiere a un poliuretano modificado como se ha descrito previamente que además incorpora una sustancia activa.

20 “Sustancia activa” se refiere a cualquier sustancia que se utiliza en el tratamiento o prevención de una enfermedad o que se utiliza para mejorar el bienestar físico de seres humanos o animales. En una realización particular, la sustancia activa se selecciona de entre hormonas, antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares, inductores del parto, agentes para el tratamiento de
25 enfermedad de transmisión sexual. En una realización más particular, la sustancia activa se selecciona de entre progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona, ciclopirox olamina, metronidazol, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, sertaconazol, oxiconazol, itraconazol butaconazol, terconazol, saperconazol, troconazol, fluconazol, econazol, nistatina, amfotericina B, clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penicilinas,

cefalosporinas, tetraciclinas, doxiciclina, bacitracina, lincomicina, colistina, polimixinaB, vancomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomicina, eritromicina, amikacina, tobramicina, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, ciclodextrinas, tetracaína, mepivacaína, lidocaína, benzocaína, procaína, beta-metasona, hidrocortisona, triamcinolona, mometasona, 5 diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, prostaglandina, estriol, 17- β -estradiol, terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol, prostaglandina PGF₂(dinoprostona), PGF₂(dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

Los poliuretanos modificados de la invención que incorporan sustancias activas, son capaces 10 de liberarlas de forma sostenida en el tiempo. Así, en otro aspecto, la invención se refiere a un poliuretano modificado como se ha descrito previamente para su uso como sistema de liberación de sustancias activas. En una realización más particular, el sistema es de liberación tópica, transdérmica o transmucosal.

En otra realización particular, la invención se refiere a un implante que comprende un 15 poliuretano modificado como se ha descrito previamente.

En otro aspecto, la invención se refiere a material médico que comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente. En una realización particular, material médico se refiere a catéteres, globos, sondas, stents, guantes, condones, membranas porosas.

En una realización preferida, la invención se refiere a un catéter que comprende un 20 poliuretano como se ha descrito previamente.

Además, el poliuretano modificado de la invención puede encontrarse en forma de film. Así, en un aspecto, la invención se refiere a un film que comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente. La invención también se refiere, de una forma particular, al film previamente descrito para su uso como recubrimiento de superficies. Alternativamente 25 se refiere al uso del film previamente descrito como recubrimiento de superficies. En otra realización particular, la invención se refiere al poliuretano modificado como se ha descrito previamente para su uso como embalaje de material médico, envoltorio o recubrimiento de material médico, recubrimiento de sistemas de liberación.

En una realización particular, la invención se refiere a un material médico o a un film que

comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente, que además incorpora una sustancia activa.

En una realización particular, la invención se refiere a un catéter o a un film que comprende un poliuretano modificado como se ha descrito previamente, que además incorpora vancomicina.

En otra realización particular, la invención se refiere al poliuretano modificado como se ha descrito previamente para su uso en la fabricación de membranas porosas, preferiblemente hemodializadores, oxigenadores, hemoconcentradores.

En otra realización particular, la invención se refiere al poliuretano modificado como se ha descrito previamente para su uso como recubrimiento de complementos nutricionales.

En otro aspecto, la invención se refiere a los poliuretanos modificados como se han descrito previamente, para su uso como cosmético o recubrimiento de cosméticos.

En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un poliuretano modificado como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y dicho polímero A está formando parte de una red semi-interpenetrante con un polímero entrecruzado B, que comprende a) someter un poliuretano injertado con un polímero A a irradiación gamma en presencia de un polímero entrecruzado B, y b) calentar el material resultante de la etapa a). En una realización particular, el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico). Para una mejor comprensión, a este producto cuando el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico) se le nombra con el siguiente código: (TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAC).

En una realización particular, la invención se refiere al poliuretano modificado obtenible mediante el procedimiento antes descrito.

Es de interés para la presente invención, el poliuretano intermedio en el proceso sintético previamente descrito. Así en una realización particular, la invención se refiere a un poliuretano injertado con un polímero A, el polímero A como se ha descrito anteriormente, preferiblemente la poli(N-isopropil acrilamida). Para una mejor comprensión, a este producto cuando el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico)

se le nombra con el siguiente código: (TFX-g-PNIPAAm).

En otra realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un poliuretano injertado con un polímero A como se ha descrito previamente, que comprende

- 5 a1) someter un poliuretano en presencia de un polímero A a irradiación gamma, y a2) calentar el material resultante de la etapa a1); o
- b1) someter un poliuretano a irradiación gamma, y b2) calentar el material resultante de la etapa b1) en presencia de un polímero A.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un poliuretano modificado como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y dicho polímero A está entrecruzado y forma parte de una red interpenetrante con un polímero entrecruzado B, que comprende someter un poliuretano injertado con un polímero entrecruzado A a irradiación gamma, en presencia del polímero B. En una realización particular, la invención se refiere al poliuretano modificado
10 obtenible mediante el procedimiento antes descrito.
15

Es de interés para la presente invención, el poliuretano intermedio en el proceso sintético previamente descrito. Así en una realización particular, la invención se refiere a un poliuretano injertado con un polímero entrecruzado A, el polímero A como se ha descrito anteriormente, preferiblemente la poli(N-isopropil acrilamida).

20 En otra realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un poliuretano injertado con un polímero entrecruzado A como se ha descrito previamente, que comprende:

- a) someter un poliuretano injertado con un polímero A como se ha descrito previamente, a irradiación gamma; o
- 25 b1) someter un poliuretano a irradiación gamma, y b2) calentar el material resultante de la etapa b1) en presencia de un polímero A y un agente reticulante. En una realización particular, el agente reticulante es metileno bis(acrilamida).

En una realización particular, el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico). Para una mejor comprensión, al producto resultante de la etapa a)

cuando el polímero A es poli(N-isopropil acrilamida) y el polímero B es poli(ácido acrílico) se le nombra con el siguiente código: (*net*-TFX-g-PNIPAAm) y al producto resultante de la etapa b2) se le nombra con el código (TFX-g-*net*-PNIPAAm).

5 La utilización de radiación gamma como desencadenante de los procesos de anclaje y reticulación resulta ventajosa ya que no requiere la modificación previa del poliuretano ni la obtención previa de derivados reactivos de poliuretano, a diferencia de lo que ocurre cuando se aplican procedimientos químicos de anclaje (Hu et al. 2006; Cho y Kim, 2010; Hu et al. 2010).

10 En una realización particular, las etapas de irradiación gamma en los procesos anteriormente descritos tiene lugar usando fuentes de ^{60}Co . En una realización particular, las etapas de irradiación gamma en los procesos de la invención tienen lugar a intensidades de entre 2 a 20 kGy/h y aplicando dosis de irradiación comprendidas entre 2 y 60 kGy, más preferiblemente a intensidades de entre 2.5 a 10 kGy/h y aplicando dosis de irradiación comprendidas entre 2.5 y 50 kGy.

15 En otro aspecto particular, cuando el poliuretano es un poli(eteruretano) cicloalifático sintetizado a partir de metileno bis(p-ciclohexil isocianato), 1,4-butanodiol, y poli(tetrametileno glicol), el porcentaje de injerto de poli(N-isopropil acrilamida) en TFX-g-PNIPAAm, *net*-TFX-g-PNIPAAm y TFX-g-*net*-PNIPAAm está entre el 10% y el 100% en peso del TFX. En un aspecto particular, el contenido en poli(ácido acrílico) está
20 preferiblemente entre el 10% y el 200% en peso.

En una realización particular, los procedimientos de la invención para la obtención de poliuretanos modificados, como se han descrito anteriormente, comprenden además la incorporación de un sustancia activa. Esta etapa puede llevarse a cabo sumergiendo el poliuretano modificado en una disolución de la sustancia activa.

25

Descripción de las figuras

Figura 1. Halos de inhibición observados en placas sembradas con *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) tras incubar a 37 °C durante 24 horas en presencia de catéteres de TFX y de

net-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc con PNIPAAm injertado por método P o por método D (códigos como en Tabla 1), sin cargar con vancomicina y tras cargar vancomicina.

Códigos: A1: TFX catéter (sin vancomicina); A2: TFX catéter (cargado con vancomicina); B1: IPN40P-c (sin vancomicina); B2: IPN40P-c (cargado con vancomicina); C1: IPN40D-c (sin vancomicina); C2: IPN40D-c (cargado con vancomicina).

Figura 2. Perfiles de cesión de vancomicina a partir de *IPN40* (●), *s-IPN40* (○), *IPN60* (▲), *s-IPN60* (△), *IPN80* (■) y *s-IPN80* (□), en medio tampón fosfato de pH 7.4 a 37°C para *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc con PNIPAAm injertado por método P (a,b) o por método D (c,d) y que se ensayaron en estado húmedo (a,c) y seco (b,d).

10 Figura 3. Trombo formado después de 30 min de incubación de la sangre sobre *s-IPN40P-f* (A), *IPN60P-f* (B), *s-IPN60D-f* (C), *IPN60D-f* (D), *s-IPN60P-f* (E), *s-IPN40D-f* (F), *IPN40D-f* (G), *IPN40P-f* (H), TFXf sin modificar (I), y control positivo (J). El peso de los trombos se normalizó con respecto al peso del trombo obtenido para el control positivo.

15 Figura 4. Etapas de polimerización para la síntesis de injertos y redes de PNIPAAm, e IPNs y *s-IPNs* de NIPAAm/AAc en TFX catéteres y películas.

Ejemplos de la invención

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención y no deben interpretarse como limitativos de la misma. Se incluyen ejemplos para ilustrar la preparación de poliuretanos con injertos de PNIPAAm interpenetrados con entramados de PAAc. También se incluyen ejemplos de la hemocompatibilidad, y de la capacidad de las composiciones para incorporar fármacos y cederlos de manera controlada.

Modo de realización

25 Para llevar a cabo el injerto de cadenas de PNIPAAm sobre Tecoflex (TFX) aplicando el método de pre-irradiación oxidativa (método P), el TFX se irradia al aire a temperatura ambiente usando fuentes de ⁶⁰Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de

México) a razón de dosis de 5 a 10 kGy/h y aplicando dosis de irradiación comprendidas entre 2.5 y 50 kGy. El TFX preirradiado se coloca en ampollas de vidrio conteniendo disoluciones acuosas de NIPAAm de concentración comprendida entre 0.25 y 1.0 M. Las ampollas se saturan con argón durante 20 min, se sellan y calientan a 60 ó 70 °C durante 45 a 420 min. Los polímeros injertados se lavan con agua y se secan (a presión reducida) a 40 °C durante 48 h. El porcentaje de PNIPAAm injertado se cuantifica aplicando la ecuación:

$$g (\%) = \left[\frac{W_f - W_i}{W_i} \right] 100 \quad (1)$$

en la que W_f y W_i representan los pesos de TFX después y antes del injerto, respectivamente.

Para llevar a cabo el injerto de cadenas de PNIPAAm sobre TFX aplicando el método directo (método D), el TFX se coloca en ampollas de vidrio conteniendo disoluciones de NIPAAm de concentración comprendida entre 0.25 y 1.0 M en tolueno. Las ampollas se saturan con argón durante 20 min, se sellan y se irradian a temperatura ambiente usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a intensidades de irradiación de 2.5 a 10 kGy/h y aplicando diferentes dosis comprendidas entre 2.5 y 50 kGy. Los polímeros injertados se lavan con tolueno y agua y se secan a 40 °C durante 48 h. El porcentaje de PNIPAAm injertado se cuantifica aplicando la ecuación 1.

Para llevar a cabo la reticulación de las cadenas de PNIPAAm injertadas sobre TFX aplicando el método de pre-irradiación oxidativa (método P) o el método directo (método D), el TFX-g-PNIPAAm se coloca en ampollas de vidrio conteniendo agua destilada y tras saturación con argón durante 20 min, se sellan las ampollas y se irradian a temperatura ambiente usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a velocidades de irradiación de 2.5 a 10 kGy/h y aplicando diferentes dosis de irradiación, comprendidas entre 2.5 y 50 kGy. Los *net*-TFX-g-PNIPAAm obtenidos se lavan con agua y se secan a vacío.

Para llevar a cabo el anclaje y reticulación de las cadenas de PNIPAAm en un solo paso (TFX-g-*net*-PNIPAAm), se aplica el método de pre-irradiación oxidativa (método P) descrito

arriba y el TFX preirradiado se coloca en ampollas de vidrio conteniendo disoluciones acuosas de NIPAAm de concentración comprendida entre 0.25 y 1.0 M y de metileno bis(acrilamida) (MBAAm) en proporción 0.05 a 2% en peso con respecto a NIPAAm. Las ampollas se saturan con argón durante 20 min, se sellan y se calientan a 60 ó 70 °C durante
5 45 a 420 min.

Para llevar a cabo la síntesis de la red de PAAc interpenetrada, piezas de TFX-g-PNIPAAm, *net*-TFX-g-PNIPAAm ó TFX-g-*net*-PNIPAAm se sumergen en ampollas de vidrio que contienen una disolución acuosa de ácido acrílico y MBAAm. Transcurridas entre 1 y 10 horas, las piezas de TFX-g-PNIPAAm, *net*-TFX-g-PNIPAAm ó TFX-g-*net*-PNIPAAm se
10 retiran de la disolución, se depositan en ampollas de vidrio, se congelan, se desgasifican a vacío, se sellan, y a continuación se procede a la irradiación directa usando fuentes de ⁶⁰Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a velocidades de irradiación de 2.5 a 10 kGy/h y aplicando diferentes dosis comprendidas entre 0.5 y 3 kGy.
15 Los TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y los *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc obtenidos se lavan con agua y se secan a vacío.

Ejemplo 1. Preparación de TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc

20 Se partió de porciones de 2.5 cm de longitud de catéter de poliuretano Tecoflex (Umbilicath™, Utah Medical Products, USA) y de porciones de 1x4 cm de films de poliuretano Tecoflex (TFX EG-93A, Lubrizol Advanced Materials, USA) de 0.5 mm de espesor. En primer lugar, se sometieron a los procesos de injerto de NIPAAm utilizando el método P o el método D a 7.4 kGy/h obteniéndose TFX-g-PNIPAAm.

25 Para obtener sistemas semi-interpenetrados con una red de PAAc, los TFX-g-PNIPAAm obtenidos se colocaron en ampollas de vidrio con una disolución acuosa de ácido acrílico 25% peso/vol y MBAAm 1% peso/peso. Transcurridas 6 horas, las piezas de TFX-g-PNIPAAm se retiraron de la disolución. . A continuación, se introdujeron en ampollas de vidrio vacías, se congelaron por inmersión en nitrógeno líquido, se desgasificaron a vacío, se

sellaron y se irradiaron usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a 5 kGy/h aplicando una dosis de irradiación de 1.5 kGy. Los TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc obtenidos se lavaron con agua y se secaron a vacío. Estos materiales se designan como s-IPN seguidos por un número que indica el porcentaje de injerto en PNIPAAm y una letra P ó D mayúsculas que se refieren al método P ó D utilizado para injertar PNIPAAm.

Para preparar injertos con las dos redes reticuladas, se partió de los TFX-g-PNIPAAm obtenidos por los métodos P y D, que se colocaron en ampollas de vidrio conteniendo agua destilada y, tras saturación con argón durante 20 min, se irradiaron a temperatura ambiente usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a 7.4 kGy/h aplicando una dosis de irradiación de 10 kGy. Los *net*-TFX-g-PNIPAAm obtenidos se lavaron con agua, se secaron a vacío y se colocaron en ampollas de vidrio con una disolución acuosa de ácido acrílico 25% peso/vol y MBAAm 1% peso/peso. Transcurridas 6 horas, las piezas de *net*-TFX-g-PNIPAAm se retiraron de la disolución, se congelaron por inmersión en nitrógeno líquido y se desgasificaron a vacío. A continuación, se introdujeron en ampollas de vidrio vacías que se sellaron y se irradiaron usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a 5 kGy/h aplicando una dosis de irradiación de 1.5 kGy. Los *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc obtenidos se lavaron con agua y se secaron a vacío.

Otro procedimiento para preparar injertos con las dos redes reticuladas, consistió en preirradiar TFX a 8 kGy/h a 30 kGy y a continuación colocarlo en ampollas de vidrio conteniendo disoluciones acuosas de NIPAAm de concentración 0.5 M y de metileno bis(acrilamida) (MBAAm) en proporción 0.7 % en peso con respecto a NIPAAm, para anclar y *reticular* las cadenas de PNIPAAm en un solo paso (TFX-g-*net*-PNIPAAm). Las ampollas se saturaron con argón durante 20 min, se sellaron y se calentaron a 70 °C durante 60 min. Los TFX-g-*net*-PNIPAAm obtenidos se lavaron con agua, se desecaron a vacío y se colocaron en ampollas de vidrio con una disolución acuosa de ácido acrílico 25% peso/vol y

MBAAm 1% peso/peso. Transcurridas 6 horas, las piezas de *net*-TFX-g-PNIPAAm se retiraron de la disolución, se congelaron por inmersión en nitrógeno líquido y desgasificaron a vacío. A continuación, se introdujeron en ampollas de vidrio vacías que se sellaron y se irradiaron usando fuentes de ^{60}Co (Gammabeam 651 PT, Unidad de Irradiación y Seguridad Radiológica del Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México) a 5 kGy/h, aplicando una dosis de irradiación de 1.5 kGy. Los TFX-g-*net*-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc obtenidos se lavaron con agua y se secaron a vacío.

Códigos empleados: Los *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y los TFX-g-*net*-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc se designan como IPN e IPN-2pasos, respectivamente, seguido por un número que indica el porcentaje de injerto en PNIPAAm y una letra P ó D mayúsculas que se refieren al método P ó D utilizado para injertar PNIPAAm. Las letras *c* y *p* indican poliuretano en forma de catéter o película, respectivamente.

En las Tablas 1a y 1b se resumen los porcentajes de injerto alcanzados.

Tabla 1a (catéteres) y 1b (film). Porcentajes de injerto de PNIPAAm y PAAc en poliuretanos con injertos de PNIPAAm interpenetrados con entramados de PAAc.

Catéter Código	PNIPAAm injertado (%)	<i>net</i> -PAAc interpenetrado	
		PNIPAAm/PAAc (% mol/mol)	Porcentaje de injerto sobre TFXc-g-IPN (%)
<i>IPNc-2steps</i>	20 (± 0.8)	17/83 (± 0.5)	66.7 (± 0.5)
<i>IPN40P-c</i>	43 (± 1.0)	32/68 (± 1.1)	96 (± 3.2)
<i>s-IPN40P-c</i>	40 (± 1.4)	28/72 (± 1.3)	106 (± 3.4)
<i>IPN60P-c</i>	63 (± 1.3)	35/65 (± 1.0)	131 (± 4.7)
<i>s-IPN60P-c</i>	59 (± 3.8)	30/70 (± 1.3)	139 (± 6.1)
<i>IPN80P-c</i>	82 (± 5.5)	34/66 (± 4.4)	183 (± 6.1)
<i>s-IPN80P-c</i>	77 (± 6.0)	37/63 (± 4.0)	162 (± 2.2)
<i>IPN40D-c</i>	40 (± 0.9)	24/76 (± 0.6)	111 (± 3.7)
<i>s-IPN40D-c</i>	40 (± 2.2)	24/76 (± 0.2)	115 (± 4.3)
<i>IPN60D-c</i>	62 (± 2.7)	30/70 (± 0.5)	148 (± 2.3)
<i>s-IPN60D-c</i>	59 (± 1.0)	29/71 (± 0.2)	149 (± 2.8)
<i>IPN80D-c</i>	81 (± 2.1)	33/67 (± 0.6)	170 (± 4.1)

<i>s-IPN80D-c</i>	80 (± 1.5)	32/68 (± 1.2)	180 (± 0.1)
-------------------	------------------	---------------------	-------------------

Película Código	PNIPAAm injertado (%)	<i>net</i> -PAAc interpenetrado	
		PNIPAAm/PAAc (% mol/mol)	Porcentaje de injerto sobre TFXp-g-IPN (%)
<i>IPN40P-p</i>	43 (± 3.6)	26/74 (± 1.5)	119 (± 1.1)
<i>s-IPN40P-p</i>	42 (± 4.0)	25/75 (± 1.1)	123 (± 6.4)
<i>IPN60P-p</i>	62 (± 2.2)	33/67 (± 3.0)	147 (± 3.8)
<i>s-IPN60P-p</i>	61 (± 3.2)	30/70 (± 1.2)	158 (± 9.1)
<i>IPN80P-p</i>	82 (± 2.0)	34/66 (± 3.7)	175 (± 8.4)
<i>s-IPN80P-p</i>	79 (± 1.2)	36/64 (± 2.9)	162 (± 6.5)
<i>IPN40D-p</i>	38 (± 1.7)	22/78 (± 1.8)	102 (± 1.8)
<i>s-IPN40D-p</i>	37 (± 1.2)	21/79 (± 0.1)	103 (± 3.0)
<i>IPN60D-p</i>	65 (± 0.2)	31/69 (± 1.1)	156 (± 5.7)
<i>s-IPN60D-p</i>	64 (± 1.6)	30/70 (± 2.9)	160 (± 1.4)
<i>IPN80D-p</i>	79 (± 3.1)	35/65 (± 1.3)	164 (± 6.8)
<i>s-IPN80D-p</i>	75 (± 2.2)	35/65 (± 2.2)	169 (± 6.5)

Ejemplo 2. Capacidad de respuesta a cambios de temperatura y pH de TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc

- 5 Se evaluó el grado de hinchamiento y la temperatura crítica (LCST) de los materiales obtenidos según el ejemplo 1, en medios acuosos tamponados de pH comprendido entre 2 y 11 en el intervalo de temperatura de 5 a 46 °C. La respuesta a la temperatura, S_T , se determinó como la relación entre los hinchamientos máximo y mínimo que experimentan los materiales en medio de pH 7.0 en función de la temperatura. La respuesta al pH, S_{pH} , se
- 10 determinó como la relación entre los hinchamientos máximo y mínimo que experimentan los materiales a 25 °C en función del pH. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 2a y 2b.

Tabla 2a (catéteres) y 2b (film). Hinchamiento máximo (W_∞), temperatura crítica inferior de

disolución (LCST), pH crítico y sensibilidad a la temperatura (S_T) y al pH (S_{pH}) de los poliuretanos con injertos de PNIPAAm interpenetrados con entramados de PAAc.

Catéter Código	W_∞ (%)	LCST (°C)	S_T	pH Crítico	S_{pH}
<i>IPNc-2steps</i>	50	32	1.1	5.8	7.3
<i>IPN40P-c</i>	146	31	1.3	5.5	9.0
<i>s-IPN40P-c</i>	232	25	1.2	5.2	6.6
<i>IPN60P-c</i>	150	29	1.3	5.1	16.6
<i>s-IPN60P-c</i>	262	28	1.2	5.3	13.2
<i>IPN80P-c</i>	324	29	1.3	5.1	18.2
<i>s-IPN80P-c</i>	115	31	1.4	5.2	9.7
<i>IPN40D-c</i>	241	32	1.3	6.3	3.7
<i>s-IPN40D-c</i>	282	28	1.1	6.5	5.8
<i>IPN60D-c</i>	243	28	1.2	6.3	5.2
<i>s-IPN60D-c</i>	299	26	1.1	6.3	6.1
<i>IPN80D-c</i>	287	26	1.1	6.2	7.3
<i>s-IPN80D-c</i>	315	25	1.1	6.2	6.6

Película Código	W_∞ (%)	LCST (°C)	S_T	pH Crítico	S_{pH}
<i>IPN40P-p</i>	146	31	1.3	5.7	12.4
<i>s-IPN40P-p</i>	219	30	1.2	5.7	10.2
<i>IPN60P-p</i>	147	31	1.3	5.7	6.9
<i>s-IPN60P-p</i>	192	26	1.1	5.6	8.8
<i>IPN80P-p</i>	202	29	1.4	5.3	5.9
<i>s-IPN80P-p</i>	121	31	1.2	5.3	4.5
<i>IPN40D-p</i>	208	31	1.2	6.6	4.1
<i>s-IPN40D-p</i>	224	25	1.1	6.3	7.6
<i>IPN60D-p</i>	224	27	1.2	6.5	8.7
<i>s-IPN60D-p</i>	248	25	1.1	6.4	7.3

<i>IPN80D-p</i>	225	25	1.2	6.3	8.9
<i>s-IPN80Dp</i>	240	24	1.1	6.4	7.2

Ejemplo 3. Capacidad de incorporación de vancomicina de TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y efecto antimicrobiano

Los materiales obtenidos según el ejemplo 1 se sumergieron en tampón fosfato de pH 8 a 5
 5 °C durante 24 h para provocar el hinchamiento de las dos redes poliméricas que constituyen el injerto. A continuación, se transfirieron a 5 ml de disolución de vancomicina (0.4 mg/ml, filtrada a través de membranas de 0.22 µm) y se incubaron durante 4 días a 5 °C protegidos de la luz. La cantidad de vancomicina incorporada en los materiales se determinó por
 10 diferencia entre las concentraciones iniciales y finales de fármaco en el medio, cuantificadas por espectrofotometría UV a 280 nm. A diferencia del TFX sin modificar que presentó una baja de capacidad de incorporación de vancomicina (<12.7 mg/g), los materiales injertados incorporan cantidades elevadas de fármaco (Tabla 3a y 3b).

Los materiales cargados con vancomicina se colocaron sobre placas de agar Mueller-Hinton en las que previamente se sembró *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Las placas se
 15 incubaron a 37 °C durante 24 horas y a continuación se midieron los halos de inhibición (Figura 1). El TFX sin tratar usado como control no dio lugar a inhibición del crecimiento microbiano. Por el contrario, los materiales injertados cargados con vancomicina dieron lugar a importantes halos de inhibición.

Tabla 3a (catéteres) y 3b (film). Cantidades de vancomicina incorporadas y halos de
 20 inhibición observados en placas sembradas con *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

Catéter	Carga de vancomicina (mg/g)	Zona de inhibición (mm)
<i>IPN40P-c</i>	64.9	25
<i>s-IPN40P-c</i>	64.3	25
<i>IPN60P-c</i>	70.1	25
<i>s-IPN60P-c</i>	82.5	25
<i>IPN40D-c</i>	83.2	26
<i>s-IPN40D-c</i>	94.6	20

<i>IPN60D-c</i>	84.8	22
<i>s-IPN60D-c</i>	89.7	23

5

10

Película	Carga de vancomicina (mg/g)	Zona de inhibición (mm)
<i>IPN40P-p</i>	65.8	30
<i>s-IPN40P-p</i>	66.7	28
<i>IPN60P-p</i>	64.9	25
<i>s-IPN60P-p</i>	70.4	25
<i>IPN40D-p</i>	80.5	28
<i>s-IPN40D-p</i>	87.8	30
<i>IPN60D-p</i>	88.6	30
<i>s-IPN60D-p</i>	89.4	27

Ejemplo 4. Capacidad de control de la cesión de vancomicina a partir de TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc

Los materiales cargados con vancomicina siguiendo el procedimiento del ejemplo 3 se transfirieron a tubos de ensayo con 5 ml de tampón fosfato de pH 7.4 a 37 °C. A intervalos de tiempo regulares se tomaron muestras del medio de cesión y se cuantificó la concentración de vancomicina por espectrofotometría UV a 280 nm. Todos los materiales injertados dieron lugar a perfiles de cesión sostenida durante al menos 24 h, como se refleja en la Figura 2.

Ejemplo 5. Trombogenicidad de TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc y *net*-TFX-g-PNIPAAm-*inter-net*-PAAc

Láminas de TFX sin modificar y modificadas con el injerto de PNIPAAm y PAAc se hincharon en tampón fosfato pH 7.4 a 37 °C, durante 2 horas y, a continuación, se depositaron 0.1 ml de sangre anticoagulada de rata Sprague-Dawley. La formación del trombo se inició con la adición de 0.01 ml de CaCl₂ 0.1M. Al cabo de 30 min, la reacción se

paró adicionando agua (2.5 ml) y el trombo formado se recuperó de la superficie de los materiales con una espátula y se fijó con formaldehído al 37%. Los trombos se desecaron a vacío y se pesaron. Como control positivo se utilizó una placa Petri de vidrio. En la Figura 3 se muestran los resultados obtenidos. Los materiales injertados presentaron una actividad trombogénica muy inferior a la de TFX sin modificar.

5

Reivindicaciones

1. Poliuretano modificado caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y

- 5 a) dicho polímero A está formando parte de una red semi-interpenetrante con un polímero entrecruzado B; o
 b) dicho polímero A está entrecruzado y forma parte de una red interpenetrante con un polímero entrecruzado B;

donde el polímero B se selecciona de entre poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), y los polímeros A y B son independientes entre sí.

10 2. Poliuretano modificado según la reivindicación 1, donde el polímero A es un homopolímero lineal, ramificado o entrecruzado que está constituido por monómeros seleccionados de entre el grupo constituido por N-alquil acrilamida, N,N-dialquilacrilamida, N-(aminoalquil) acrilamida, N-(hidroxialquil)acrilamida, N-arilacrilamida, N-arilalquilacrilamida, N-alquil metacrilamida, N,N-dialquilmetacrilamida,
 15 N-(aminoalquil) metacrilamida, N-(hidroxialquil)metacrilamida, N-(ftalimida alquil)acrilamida, N-arilmetacrilamida, N-arilalquilmetacrilamida, donde el grupo amino puede estar mono o di sustituido por grupos alquilo.

3. Poliuretano modificado según las reivindicaciones 1 y 2, donde el poliuretano está injertado con poli(N-isopropil acrilamida), y

- 20 a) la poli(N-isopropil acrilamida) está formando parte de una red semi-interpenetrante con poli(ácido acrílico) entrecruzado; o
 b) la poli(N-isopropil acrilamida) está entrecruzada y forma parte de una red interpenetrante con poli(ácido acrílico) entrecruzado;

donde el polímero B se selecciona de entre poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), y
 25 los polímeros A y B son independientes entre sí.

4. Poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además incorpora una sustancia activa.

5. Poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sustancia activa se selecciona de entre hormonas, antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares, inductores del
 30 parto, agentes para el tratamiento de enfermedad de transmisión sexual.

6. Implante que comprende un poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5.

7. Material médico que comprende un poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5.
8. Catéter que comprende un poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5.
- 5 9. Film que comprende un poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5.
10. Catéter o film que comprende un poliuretano modificado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, que además incorpora vancomicina.
11. Uso de un poliuretano modificado, como se ha descrito en cualquiera de las
10 reivindicaciones de 1 a 5, como sistema de liberación de sustancias activas.
12. Uso del film según la reivindicación 9, como recubrimiento de superficies.
13. Uso de un poliuretano modificado, como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, como embalaje de material médico, envoltorio o recubrimiento de material médico, recubrimiento de sistemas de liberación.
- 15 14. Uso de un poliuretano modificado como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, como recubrimiento de complementos nutricionales.
15. Uso de un poliuretano modificado como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, como cosmético o recubrimiento de cosméticos.
- 20 16. Procedimiento para la preparación de un poliuretano modificado como se ha descrito en la reivindicación 1, caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y dicho polímero A está formando parte de una red semi-interpenetrante con un polímero entrecruzado B, que comprende
- 25 a) someter un poliuretano injertado con un polímero A a irradiación gamma en presencia de un polímero entrecruzado B, y
- b) calentar el material resultante de la etapa a).
17. Procedimiento para la preparación de un poliuretano modificado como se ha descrito en la reivindicación 1, caracterizado porque el poliuretano está injertado con un polímero A y dicho polímero A está entrecruzado y forma parte de una red interpenetrante con un polímero entrecruzado B, que comprende someter un poliuretano injertado con un
30 polímero entrecruzado A a irradiación gamma, en presencia del polímero B.

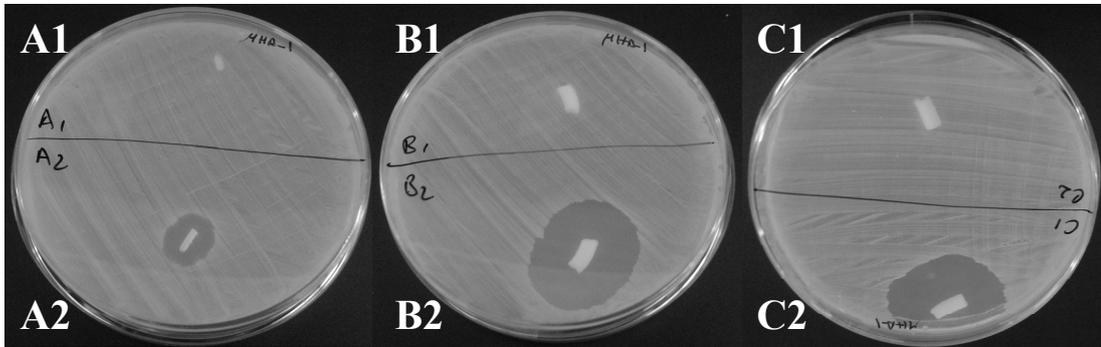


Figura 1

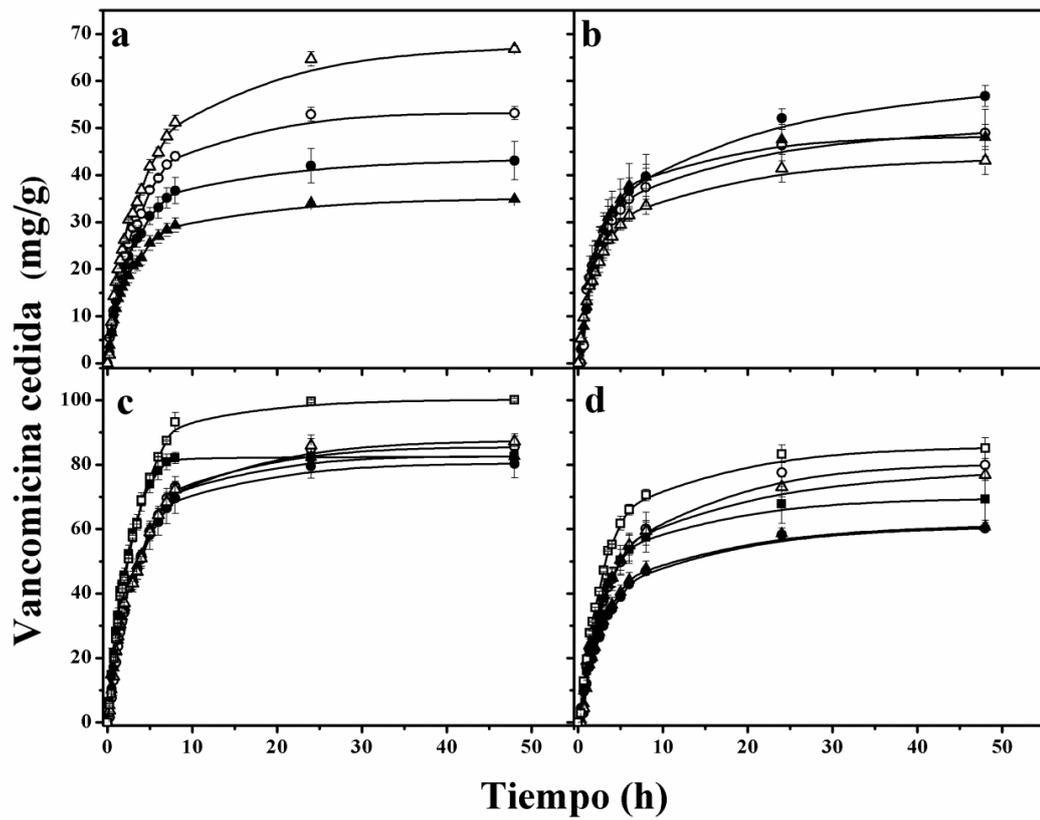


Figura 2

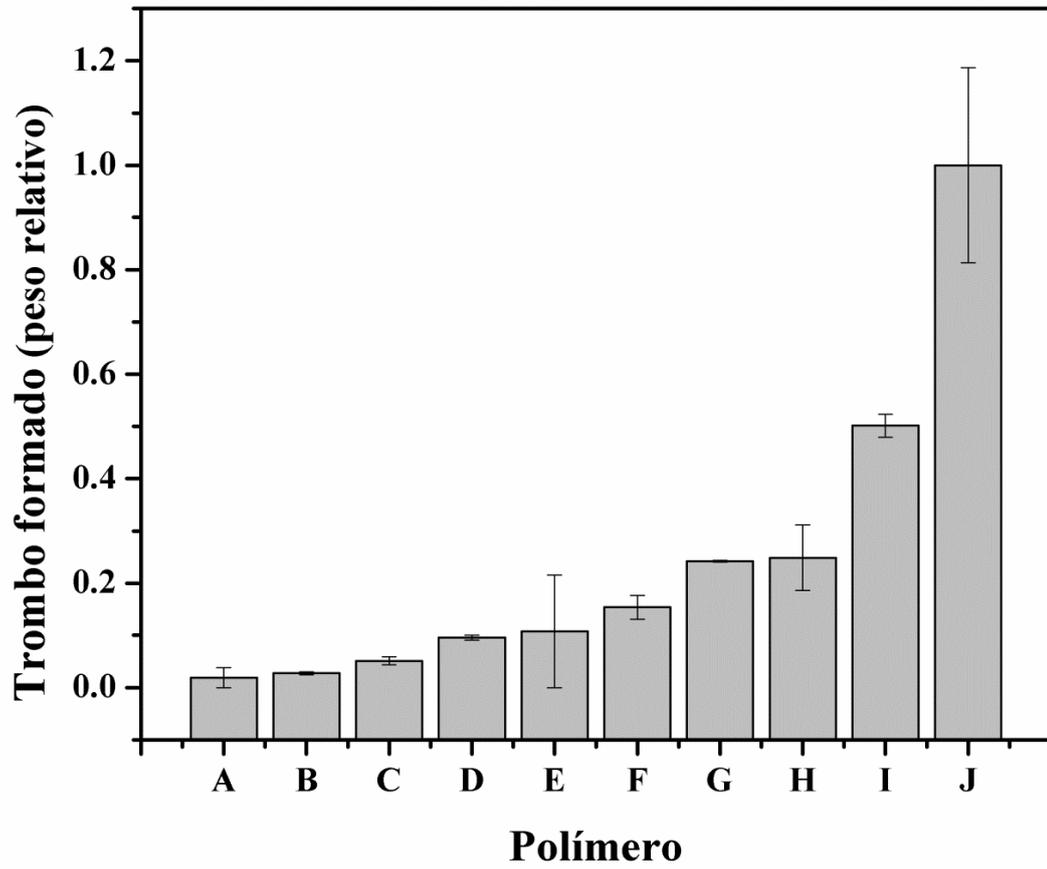


Figura 3

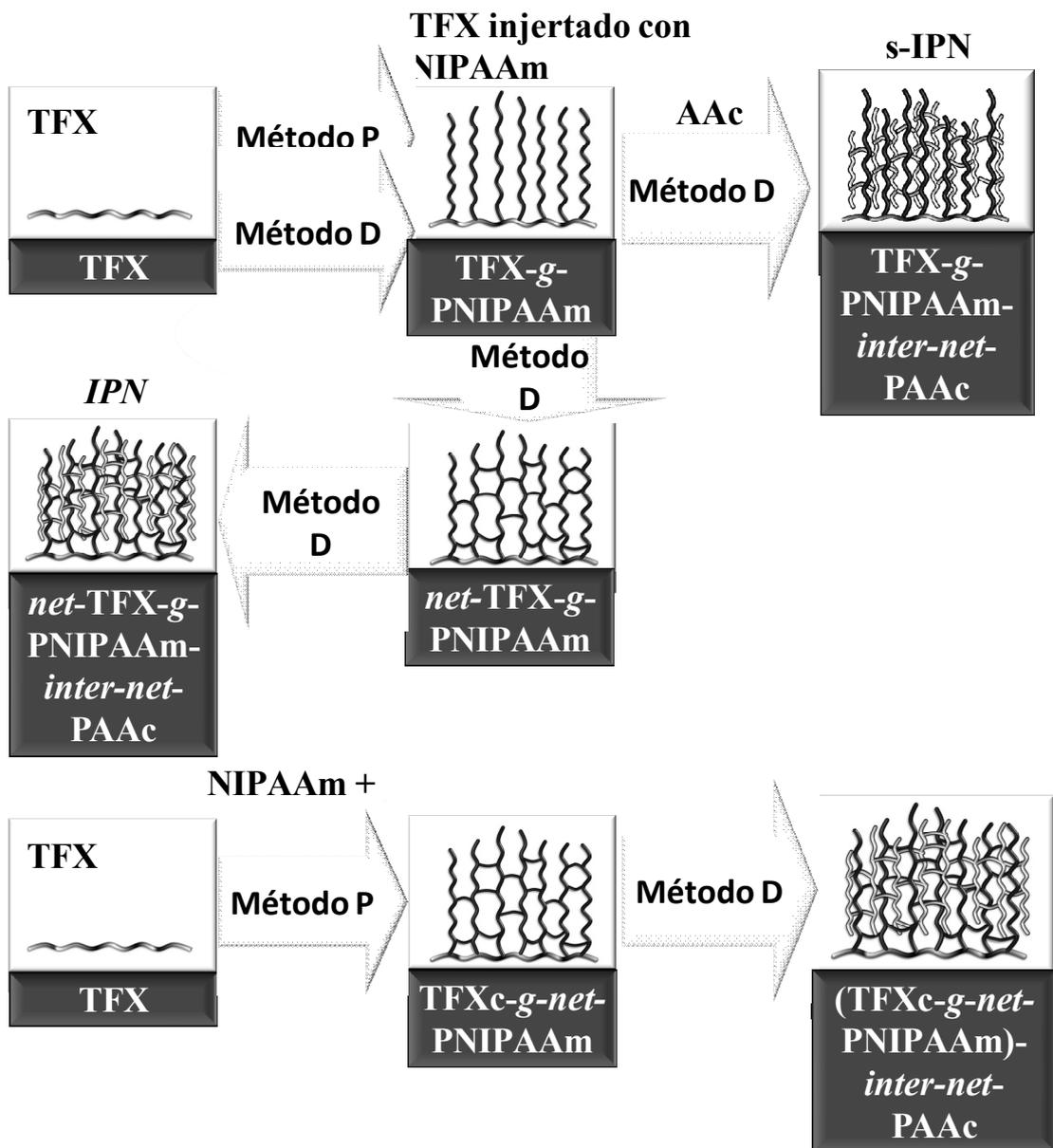


Figura 4



- ②¹ N.º solicitud: 201231908
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 07.12.2012
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2010032090 A1 (MYUNG DAVID et al.) 11.02.2010, Ejemplo 1; párrafos 3,5,28-32,77,79,116,117; reivindicaciones 1-34.	1,4-9,11-15
A	US 2010010114 A1 (MYUNG DAVID et al.) 14.01.2010, párrafos 3,96,97; reivindicaciones 1,15,19.	1-17
A	REDDY, T. et al. "Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks based on polyurethane and N-isopropylacrylamide for wound dressing". Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009, Vol. 88, N. 1, páginas 32-40. Ver Resumen.	1-17
A	JP H01103678 A (SUNSTAR ENGINEERING INC) 20.04.1989, (Resumen) World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido) Thomson Publications, LTD. [Recuperado el 13.03.2014] DW 199710, 198922, Nº de acceso 1989-161488.	1-17
A	WANG, H. et al. "Graft copolymers of polyurethane with various vinyl monomers via radiation-induced miniemulsion polymerization: Influential factors to grafting efficiency and particle morphology". Radiation Physics and Chemistry, 2009, Vol. 78, páginas 112-118. Ver Resumen; página 113, columna 1, párrafos 2 y 3.	1-17
A	LYNDA-MERLIN, D. et al. "Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks using biocompatible polyurethane and acrylamide monomer". European Polymer Journal, 2009, Vol. 45, páginas 165-170. Ver Resumen, Apartado 2.2. y 3.1.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.03.2014

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G18/00 (2006.01)

C08L75/04 (2006.01)

C08F265/08 (2006.01)

C07K9/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08G, C08L, C08F, C07K

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

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXT, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.03.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2,3,10,11,16,17	SI
	Reivindicaciones 1,4-9,12-15	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2,3,10,16,17	SI
	Reivindicaciones 1,4-9,11-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2010032090 A1 (MYUNG DAVID et al.)	11.02.2010
D02	US 2010010114 A1 (MYUNG DAVID et al.)	14.01.2010
D03	REDDY, T. et al. "Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks based on polyurethane and N-isopropylacrylamide for wound dressing". Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009, Vol. 88, N. 1, Páginas 32-40.	2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un poliuretano injertado con un polímero que está a su vez formando parte de una red penetrante o semi-interpenetrante con el polímero poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico). Se refiere igualmente a implantes, material médico, catéteres y films que incorporan dicho poliuretano; a distintos usos médicos o cosméticos de dicho producto y a un procedimiento de preparación del poliuretano modificado.

El documento D01 divulga un poliuretano injertado con un hidrogel formado por una primera red de PEG-dimetilacrilato y que incorpora una segunda red de poli(ácido acrílico) entrecruzada con la red anterior. Las redes de polímeros entrecruzados se incorporan al poliuretano mediante polimerización radicalaria iniciada mediante radiación ultravioleta. Para obtener dicho poliuretano modificado se prepara en primer lugar un hidrogel de PEG-dimetilacrilato sobre el que se añade una solución de poliuretano y se irradia con luz UV llevándose a cabo así el injerto del hidrogel en el poliuretano. Para incorporar una segunda red dentro de la primera, el poliuretano injertado con el hidrogel se pone en contacto con una solución de ácido acrílico y se somete a radiación ultravioleta. El hidrogel, además del PEG, puede incorporar otras macromoléculas (polisacáridos, biomacromoléculas,..) que pueden ser modificadas con otros grupos funcionales terminales, como pueden ser acrilamidas. Dicha red puede estar igualmente formada por un copolímero de acrilamida (hidroxietil acrilamida o N-isopropil acrilamida). El poliuretano injertado con el hidrogel puede utilizarse en la preparación de distintos dispositivos médicos, como implantes osteocondrales y pues ser usado igualmente para incorporar distintas biomoléculas, como factores de crecimiento, esteroideos o proteínas osteogénicas en los distintos dispositivos o implantes (Ejemplo 1; párrafos 3, 5, 28-32, 77, 79, 116 y 117; reivindicaciones 1-34).

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1, 4-9, 12-15 de la solicitud carece de novedad a la vista de lo divulgado en el documento D01 (Art. 6.1 LP 11 /1986).

En relación a la reivindicación 11, relativa al uso del poliuretano modificado definido en la reivindicación 1 para la liberación de sustancias activas, se reconoce novedad, pero no así actividad inventiva. El uso de redes de poliuretano-acrilatos para la liberación de sustancias activas es conocido en el estado de la técnica, ver por ejemplo documento D02 (párrafos 3, 96, 96, reivindicaciones 1, 15 y 19) que divulga el uso de redes penetrantes o semi-interpenetrantes de poliuretanos con polímeros derivados de ácido acrílico en la liberación de sustancias activas o D03 (Resumen) que divulga el uso de redes de poliuretano y N-isopropilamida para la liberación de sustancias activas. Por lo tanto, un experto en la materia esperaría con una razonable expectativa de éxito que poliuretanos injertados con redes como las definidas en el documento D01 actuaran como portadores y liberadores de distintas sustancias activas.

Por lo tanto, la invención definida en la reivindicación 11 carece de actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986).

En relación a las reivindicaciones 2 y 3 de la solicitud, aunque el documento D01 divulga que el polímero injertado en el poliuretano y que forma la red penetrante con poli(ácido acrílico) es PEG-dimetilacrilato o podría ser un copolímero de acrilamida o una macromolécula que presente como grupo funcional una acrilamida, se considera que no existen indicios en dicho documento D01 que dirijan a la utilización de un homopolímero de acrilamida en lugar de dichos copolímeros, lo que conduce a un material con buenas propiedades para incorporar y liberar vancomicina. Por lo tanto, no se considera obvio preparar un poliuretano injertado con un homopolímero de acrilamida que está a su vez formando parte de una red penetrante con poli(ácido acrílico) dando lugar a las ventajas técnicas descritas en la invención.

En relación a las reivindicaciones 10, 16 y 17 no existen indicios en dicho documento D01, considerado el más cercano en el estado de la técnica, que dirijan al experto en la materia hacia films que incorporen el poliuretano definido en la reivindicación 1 y que incorporen a su vez vancomicina, ni igualmente hacia procedimientos de preparación del poliuretano definido en la reivindicación 1 en el que el poliuretano injertado con un polímero se someta a radiación gamma para llevar a cabo la formación de las redes penetrante con un segundo polímero poli(ácido acrílico) o poli(ácido metacrílico).

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 2, 3, 10, 16 y 17 es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).