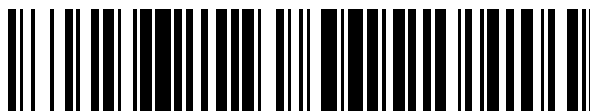


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 930**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/14** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08154718 .4**  
96 Fecha de presentación: **17.04.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2110147**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **DISPOSITIVO MÉDICO MEJORADO CON REVESTIMIENTO HIDROFÍLICO.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.02.2012**

73 Titular/es:  
**ASTRA TECH AB**  
**AMINOGATAN 1**  
**431 21 MÖLNDAL, SE**

72 Inventor/es:  
**Schmid, Andrea y**  
**Svensson, Marie**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 930 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**

Dispositivo médico mejorado con revestimiento hidrofílico.

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere generalmente a dispositivos médicos que presentan un sustrato, tal como un vástago alargado, que tiene un revestimiento superficial hidrofílico. En particular la invención se refiere a un catéter para la inserción en un pasaje en un cuerpo humano o animal, y más concretamente a catéteres urinarios. La invención se refiere también a un método correspondiente de fabricación y uso.

Antecedentes de la Invención

10 Muchos dispositivos médicos incorporan vástagos alargados tales como tubos que están destinados a la inserción en y a través de pasajes de un cuerpo humano tales como los del tracto uretral y el sistema cardiovascular. El tipo más común de este grupo general de dispositivos médicos se conoce como catéter. Catéteres a modo de ejemplo incluyen los diseñados para usos urológicos, angioplastia y valvuloplastia, estos son adaptados respectivamente para la inserción en la uretra, el lumen de un vaso sanguíneo y el pasaje de corazón de un ser vivo, normalmente un cuerpo humano.

15 Debido al uso destinado de tales dispositivos médicos ciertos parámetros necesitan ser cumplidos por el material a partir del cual el vástago alargado se ha fabricado. El material debe cumplir requisitos tales como suavidad, buena resistencia al enrollamiento, buena estabilidad dimensional, procesabilidad, por ejemplo fácil de formar y pegar y la posibilidad de ser esterilizado por radiación, vapor, óxido de etileno u otros medios. Existe además la necesidad de que el material acepte un tratamiento superficial que impartirá las propiedades superficiales deseadas al dispositivo médico, tales como la hidrofiliidad. Para este último fin es de suma importancia encontrar un material de sustrato que haga posible revestir el sustrato.

20 Además, un problema bien conocido con los revestimientos o capas hidrofílicas ha consistido en que la superficie de polímero hidrofílico puede perder agua y secarse cuando entra en contacto con, por ejemplo una membrana mucosa, tal como cuando el catéter es insertado en la uretra. Esto sucede debido a la diferencia entre el potencial osmótico de la superficie hidrofílica y el potencial osmótico de la membrana mucosa. La membrana mucosa tiene un potencial osmótico más elevado, es decir, una concentración de sal, que la superficie hidrofílica. Esta diferencia de potencial osmótico hace que el agua vaya desde la capa de superficie hidrofílica a la membrana mucosa de manera que se equilibre la diferencia de concentración de sal. Naturalmente, esto afecta a las propiedades de fricción bajas del revestimiento superficial exterior hidrofílico, y puede conducir a dolor y heridas en el paciente. Por esta razón, el presente solicitante ha desarrollado previamente un revestimiento hidrofílico mejorado, en el cual fue aplicado un componente aumentador de la osmosis a una superficie polímera hidrofílica no reactiva, produciendo por tanto una superficie hidrofílica más estable, como se expone en el documento EP217 771. Por la presente, el hasta entonces prevaeciente problema de secado del revestimiento hidrofílico cuando es insertado en la uretra, que hace de este modo al artículo insuficientemente hidrofílico, fue solventado.

35 Los revestimientos hidrofílicos similares que incorporan un compuesto aumentador de la osmosis se exponen en el documento WO 94/16747 que menciona un proceso en el cual se añade un compuesto aumentador de la osmosis durante el proceso de aplicación del revestimiento hidrofílico al material de base, EP 586 324 y EP 591 091 que exponen un revestimiento hidrofílico que comprende un compuesto aumentador de la osmosis, sólido, no disuelto por ejemplo en forma de polvo o grano, el documento EP 991 702 que expone un revestimiento hidrofílico con enlace cruzado que comprende un compuesto que aumenta la osmosis soluble en agua.

40 Sin embargo, estos métodos y revestimientos conocidos se ven afectados por algunos problemas. Por ejemplo, los procesos de producción, que implican diferentes maneras de incorporar los compuestos aumentadores de osmosis en los revestimientos, son bastante torpes, tediosos y costosos. Además, la propiedad del revestimiento superficial hidrofílico mojado resultante que se va a insertar en el paciente están, la menos en cierta medida, afectadas por parámetros de los procesos de humectación, tales como la cantidad de fluido humectante utilizado para la humectación, los constituyentes del fluido de humectación elegido, y el periodo de tiempo durante el cual se realiza la humectación. Dado que varios de tales parámetros pueden ser desconocidos de antemano, y pueden variar de forma significativa, las propiedades del revestimiento resultante son imprevisibles también.

45 De este modo, existe un problema general en los dispositivos médicos conocidos que revestimientos hidrofílicos que consiste en que la retención de agua en el revestimiento es demasiado baja, especialmente después de la percolación, o en que el revestimiento tiene una adherencia demasiado pobre con el sustrato, y/o en que los medios utilizados para prolongar el tiempo de retención de agua y la adherencia del revestimiento son demasiado costosos y/o dañinos para el medioambiente.

50 Por tanto, existe la necesidad de un sustrato mejorado y/o método de revestimiento para proveer a los dispositivos médicos con un revestimiento superficial hidrofílico, que sea medioambientalmente aceptable y de coste rentable, y que asegure que el revestimiento hidrofílico se puede adherir adecuadamente y su uso es eficaz.

Sumario de la Invención

5 Es un objeto general de la presente invención solventar los problemas anteriormente expuestos. Un objeto particular de la presente invención es proporcionar un dispositivo médico, tal como un catéter urinario, con un revestimiento superficial hidrofílico, en el que la capacidad de retención de agua del revestimiento hidrofílico está mejorada. Otros objetos generales y específicos de la invención serán posteriormente en parte obvios y en parte evidentes.

Estos objetos se consiguen con un dispositivo médico y un método de producción de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

10 De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un dispositivo médico que comprende un sustrato y un revestimiento superficial hidrofílico dispuesto en dicho sustrato, en el que el sustrato tiene, en su superficie revestida con dicho revestimiento superficial hidrofílico, una textura superficial con desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) de al menos 3 µm y/o diferente de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) de al menos 18 µm. Preferiblemente, la textura superficial cumple tanto el criterio de Ra como de Rdc (1-99%).

15 La desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) y la diferente de altura de sección (Rdc (1-99%)) están, como se utilizan en esta aplicación, en correspondencia con las definiciones proporcionadas en la norma ISO 4287:1997. con el título de "Geometrical Product Specifications (GSP) - Surface texture: Profile method - Terms, definitions and texture parameters". Esta definición está también generalmente en línea con definiciones similares proporcionadas en la norma ISO 11562:1996 titulada "Geometrical Product Specifications (GSP) - Surface texture: Profile methods - Metrological characteristics of fase correct filters" y la norma ISO 4288:1996 titulada "Geometrical Product Specifications (GSP) - Surface texture: Profile methods - Rules and procedures for the assessment of surface texture".

20 Los presentes inventores han descubierto de manera sorprendentemente que la retención de agua de un revestimiento superficial hidrofílico se mejora de manera significativa cuando el revestimiento hidrofílico se aplica a un sustrato con una textura superficial aumentada o rugosidad superficial. Esto puede, al menos parcialmente, ser debido a una adherencia aumentada del sustrato, que a su vez puede ser debida a una exposición aumentada de las zonas de unión entre el revestimiento y el sustrato. Sin embargo, la presente patente no se adhiere a ninguna teoría específica del origen de la reseñable mejora que está demostrada por medio de la presente invención.

25 El revestimiento aplicado en sustratos de acuerdo con la presente invención se adhiere también más fuerte al sustrato por lo que se reduce el riesgo de que el revestimiento se desprenda o se deteriore de manera significativa durante su uso. Este efecto, es por ejemplo evidente a partir del hecho de que se experimentan mejoras similares en la retención de agua incluso después de la percolación del sustrato revestido.

30 Se ha observado que al menos hasta niveles excesivos, la mejora en la retención de agua aumenta incluso más cuando la textura del sustrato tiene un Ra que excede 4,0 y preferiblemente excede 5,0. De manera similar, la textura de superficie preferiblemente tiene una Rdc (1-99%) que excede 20, y preferiblemente que excede 25. Sin embargo, como límite superior, la textura superficial tiene una Ra que es menor de 20,0, y más preferiblemente menor de 15,0, y más preferiblemente igual o menor que 10,0. De manera similar, la textura superficial tiene una Rdc (1-99%) que es menor que 75, y preferiblemente menor que 60 y más preferiblemente igual o menor que 50.

35 Aunque se espera que estén presentes efectos positivos similares en muchos tipos de materiales de sustrato, se ha demostrado que el efecto es particularmente pronunciado en sustratos fabricados de un material plástico, y en particular cuando el sustrato comprende un material seleccionado a partir del grupo formado por: poliéster bloque amida, poli cloruro de vinilo (PVC), y polipropileno, polietileno poliamida y copolímero de estireno-etén/buten-estireno.

De manera similar, mediante la presente invención se ha encontrado que las mejoras son particularmente reseñables para revestimientos hidrofílicos que comprendes polivinilpirrolidona.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un dispositivo médico con un revestimiento superficial hidrofílico, que comprende las etapas de:

proporcionar un material de sustrato que tiene una textura superficial con una desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) de al menos 3 µm y/o una diferencia de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) de al menos 18 µm.

revestir dichos material de sustrato con un revestimiento superficial hidrofílico.

45 De acuerdo con este aspecto de la invención, se alcanzan ventajas similares a las expuestas anteriormente con relación al primer aspecto de la invención.

Preferiblemente, tanto los criterios de Ra como la Rdc (1-99%) se cumplen mediante la textura del material del sustrato.

El revestimiento hidrofílico preferiblemente forma una red de poliurea, por lo que dicha red de poliurea forma un enlace covalente con dichos grupos de hidrógeno activo del sustrato. Alternativamente, el revestimiento hidrofílico puede formar un enlace de éster o un enlace de epoxy con dichos grupos de hidrógeno activo en el sustrato.

5 La etapa de revestir del material de sustrato preferiblemente comprende las sub-etapas de: aplicar secuencialmente al sustrato del primer sustrato una solución que está compuesta de entre 0,05 a 40% (peso a volumen) de un compuesto de isocianato y después una solución que contiene entre 0,5 y 50% (peso a volumen) de polivinilpirrolidona y curra a elevada temperatura.

10 Sin embargo son también posibles otros revestimientos hidrofílicos, tales como un revestimiento que comprende polímeros hidrofílicos con enlace cruzado directamente al sustrato. El enlace cruzado puede ser realizado por medio de irradiación, por ejemplo rayos de electrones o luz UV.

Estos y otros aspectos del concepto de la invención serán evidentes a partir de las realizaciones descritas a continuación.

#### Descripción de las realizaciones preferidas

15 En la siguiente descripción detallada se describirán las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, se ha de entender que las características de las diferentes realizaciones son intercambiables entre las realizaciones y pueden ser combinadas de diferente manera a menos que se indique específicamente otra cosa. Los catéteres hidrofílicos se puede utilizar para muchos fines diferentes, y para la inserción en diversos tipos de cavidades corporales. Sin embargo, la siguiente descripción se refiere particularmente al campo de uso de catéteres urinarios, aunque la invención no se limita a este tipo particular de catéteres. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que el concepto de la invención no se limita a este tipo de dispositivos, sino que también podría utilizarse en muchos otros tipos de dispositivos médicos.

20 Un catéter urinario normalmente comprende un extremo de drenaje, a menudo provisto de una parte trasera acampanada, y un vástago alargado o tubo que sobresale hacia delante desde la parte trasera. Un lumen interno de extremo abierto se extiende desde el extremo trasero de la parte posterior hasta la abertura de drenaje en una punta redondeada del tubo alargado. La parte trasera puede funcionar como un conector del catéter, siendo conectable a otros dispositivos, tales como una bolsa de recogida de orina, un tubo de drenaje o similar.

25 Al menos parte del tubo alargado forma una longitud insertable para ser insertada a través de una abertura corporal del usuario, tal como la uretra en el caso de un catéter urinario. Normalmente el contexto de catéter hidrofílico se entiende por longitud insertable la longitud del tubo alargado que está revestida con un material hidrofílico, por ejemplo PVP, y que es insertable en la uretra del paciente. Típicamente, serán 80-140 mm para un paciente hembra y 200-350 mm para un paciente varón.

30 El vástago/tubo alargado del catéter esta hecho de un material sustrato. Los sustratos pueden estar hechos a partir de cualquier material polímero, que son bien conocido en el campo técnico y a los que se adhieren los citados polímeros hidrofílicos, tales como poliuretanos, gomas de látex, otros cauchos, policloruro de vinilo, otros polímeros de vinilo, poliésteres y poliácridatos. Sin embargo, preferiblemente el sustrato está hecho de un mezcla de polímeros que comprende una poliolefina y una composición que tiene moléculas con grupos hidrógeno activos, y preferiblemente una composición que tiene moléculas con grupos de hidrógeno activo. La poliolefina puede comprender al menos un polímero seleccionado del grupo: polipropeno, y copolímero de bloque-estireno (SCBS). La composición que tiene moléculas con grupos de hidrógeno activo puede ser un polímero que tenga grupos de hidrógeno activo unidos al polímero a través del nitrógeno, tal como la poliamida o el poliuretano.

35 El revestimiento hidrofílico está dispuesto en al menos parte del sustrato que forma el vástago del catéter. El revestimiento de polímero hidrofílico puede comprender material seleccionado a partir de compuestos de polivinilo, polisacáridos, poliuretanos, poliácridatos o copolímeros de compuestos de vinilo y acrilatos o anhídridos, especialmente óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, heparina, dextrano, goma de Xanthan, polivinilo alcohol, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímero de vinilpirrolidona y hidroxietil acrilato o copolímero de poli(metilvinil éter) y anhídrido de ácido maleico. El polímero hidrofílico preferido es polivinilpirrolidona.

40 El revestimiento puede comprender un compuesto aumentador de osmosis como se expone por ejemplo, en el documento EP 0 217 771.

45 El sustrato está además provisto de una textura superficial pronunciada o rugosidad superficial en su superficie que va a ser cubierta por el revestimiento hidrofílico. Tal rugosidad/textura superficial pronunciada se puede producir fácilmente controlado adecuadamente el proceso de extrusión durante la fabricación de los vástagos del sustrato. Específicamente, en el quipo de extrusión que tiene varias zonas de temperatura, a menudo es posible incrementar la rugosidad superficial incrementando la temperatura en las etapas tempranas del proceso de extrusión, y bajando la temperatura en las etapas más posteriores, o realizando una disminución global de las temperaturas. Sin embargo, lo ajustes de temperatura requeridos para obtener una textura superficial adecuada difieren entre los diferentes materiales, y también varían significativamente entre diferentes equipos de extrusión, como sabrán los expertos en la técnica. Alternativa o adicionalmente, también es posible obtener una adecuada textura superficial

mediante un tratamiento superficial después de la extrusión, tal como mediante generación de rugosidad mecánicamente en la superficie, ataque químico, tratamiento superficie de plasma, por ejemplo, deposición de plasma, tecnología de rayo de electrones, generación de textura de crepitación de rayo, ataque químico, por ejemplo ataque con iones, radiación de microondas, crepitación, sinterización, molienda, pulido, molido, fotolitografía, tratamiento de láser, microexplosiones, etc.

La textura superficial es producida para tener al menos uno, o preferiblemente ambos, perfiles superficiales (Ra) iguales a o superiores a 3  $\mu\text{m}$  y una diferencia de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) igual o que excede de 18  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, Ra excede de 4,0 y preferiblemente excede de 5,9. De manera similar, la textura superficial preferiblemente tiene una Rdc (1-99%) que excede de 20, y preferiblemente excede de 25. Sin embargo, como límite superior preferido, la textura superficial tiene un Ra que es menor de 20,0, y más preferiblemente menor que 15,0, y más preferiblemente igual o menor que 10,0. De manera similar, la textura de superficie preferiblemente tiene una Rdc (1-99%) que es menor que 75, y preferiblemente menor de 60, y más preferiblemente igual o menor que 50.

Los presentes inventores han encontrado que, de manera sorprendente, la retención de agua de un revestimiento superficial hidrofílico es significativamente mejorado cuando se aplica un revestimiento hidrofílico a un sustrato con tal textura superficial incrementada o rugosidad superficial.

Algunos ejemplos preferidos de métodos para aplicar un revestimiento hidrofílico al sustrato serán expuestos con más detalle. Sin embargo, se ha de observar que el material de sustrato anteriormente expuesto que tiene una rugosidad superficial incrementada puede ser utilizado también para otros muchos métodos de revestimiento para obtener un revestimiento superficial hidrofílico mejorado.

Un método preferido para el revestimiento del sustrato se expondrá a continuación con más detalle. La superficie exterior del vástago alargado es preferiblemente revestida con un revestimiento hidrofílico estable aplicando secuencialmente a la superficie del sustrato primero una solución que comprende entre 0,05 a 40% (peso a volumen) de un compuesto de isocianato y después una solución que contiene entre 0,5 y 50% (peso a volumen) de polivinilpirrolidona y curarla a una temperatura elevada. La solución de isocianato puede contener de manera ventajosa entre 0,5 y 10% (peso a volumen) de compuesto de isocianato, y puede contener preferiblemente entre 1 y 6% (peso en volumen) de compuesto de isocianato. Generalmente, la solución de isocianato sólo necesita estar en contacto con la superficie brevemente, por ejemplo entre 5 y 60 segundos.

La aplicación de una solución de isocianato a la superficie del sustrato da lugar a un revestimiento que tiene grupos de isocianato que no han reaccionado que están formados en la superficie del sustrato. La aplicación de la solución de polivinilpirrolidona a la superficie del sustrato entonces da lugar a que se forme un revestimiento de interpolímero de polivinilpirrolidona-poliurea hidrofílico. El curado de este revestimiento hidrofílico une los compuestos de isocianato juntos para formar una red no reactiva estable que une la polivinilpirrolidona hidrofílica. Como ventaja, el curado tiene lugar en presencia de gas que contiene agua, por ejemplo el aire ambiente, para hacer posible que los grupos reactiven con el agua para producir una amina que rápidamente reacciona con los otros grupos de isocianato para formar un enlace cruzado de urea. Además, el método puede comprender las etapas de evaporar el solvente de la solución de isocianato antes de la aplicación de la solución de polivinilpirrolidona y evaporar el solvente de la solución de polivinilpirrolidona antes de curar el revestimiento hidrofílico. Esto se puede realizar, por ejemplo mediante secado al aire.

El compuesto de isocianato preferiblemente comprende al menos dos grupos de isocianato que no han reaccionado por molécula. El isocianato puede ser seleccionado a partir de 2,4-diisocianato de tolueno y 4,4' diisocianato de difenilmetano, o un pentámero de diisocianato de hexametileno y diisocianato de tolueno de tipo cianurato, o diisocianato de hexametileno trimerizado, alofanamida ("biuret") o mezclas de los mismos.

El solvente para el compuesto de isocianato es preferiblemente uno que no reaccione con los grupos de isocianato. El solvente preferido es cloruro de metileno pero también es posible utilizar etilacetato, acetona, cloroformo, metiletilcetona y dicloruro de etileno, por ejemplo.

Con el fin de acortar los tiempos de reacción y los tiempos de curado necesarios se pueden añadir catalizadores para curar el isocianato. Estos catalizadores pueden estar disueltos o bien en la solución de isocianato, o bien en la solución de polivinilpirrolidona pero están preferiblemente disueltos en esta última. Son especialmente útiles diferentes tipos de aminas, por ejemplo diaminas, pero también, por ejemplo, trietilenodiamina. Preferiblemente, se emplea una amina alifática que es volátil a las temperaturas de secado y curado utilizadas para el revestimiento, y que además no es tóxica. Ejemplos de aminas adecuadas son N, N' dietililenamina, hexametilendiamina, etilendiamina, paradiaminobenceno, ácido diéster 1,3-propandiol-para-aminobenzoico y diaminobiciclo-octano.

La polivinilpirrolidona utilizada preferiblemente tiene un peso molecular medio de entre  $10^4$  y  $10^7$  estando el peso molecular más preferido entre aproximadamente  $10^5$ . La polivinilpirrolidona que tiene tal peso molecular está comercialmente disponible por ejemplo bajo la marca comercial Kollidon(R) (BASF). Ejemplos de solventes adecuados para la polivinilpirrolidona que se pueden utilizar son cloruro de metileno (preferido), etilacetato, acetona, cloroformo, metiletilcetona y dicloruro de etileno. La proporción de polivinilpirrolidona en solución está preferiblemente entre 0,5 y 10% (peso a volumen) y más preferiblemente entre 2 y 8% (peso a volumen). La

polivinilpirrolidona en el solvente se aplica mediante inmersión, rociado o similar durante un periodo de tiempo de, por ejemplo 5 a 50 segundos.

El curado del revestimiento se realiza preferiblemente a una temperatura de entre 50 y 130 grados C, en por ejemplo un horno, durante entre 5 y 300 minutos.

- 5 En una realización preferida el revestimiento hidrofílico contiene un compuesto que aumenta la osmosis, por ejemplo una sal inorgánica seleccionada a partir de cloruros de sodio y potasio, yoduros, citratos y benzoatos. El compuesto que aumenta la osmosis puede ser aplicado de la manera detallada en el documento EP 0217 771 del mismo solicitante.

Experimentos

- 10 En ensayos experimentales, se utilizaron sustratos fabricados a partir de los siguientes materiales de sustrato:

- Ex A: Polieter-bloque-amida (Pebax)
- Ex A': Polieter-bloque-amida (Pebax)
- Ex B: Poli cloruro de vinilo (PVC)
- Ex B': Poli cloruro de vinilo (PVC)

- 15 - Ex C: Una combinación de materiales Polipropeno, Polieten Poliamida y copolímero de Estiren-eten/buten-estiren, vendido bajo el nombre comercial Meliflex

- Ex C': Meliflex

- 20 Los materiales de Ex A y Ex A' son idénticos, y la única diferencia entre los sustratos es que el Ex A está extruido de tal manera que tiene la rugosidad aumentada en comparación con el Ex A'. De la misma manera, los materiales de Ex B y B' y de Ex C y C', respectivamente, son también idénticos, residiendo la única diferencia en la rugosidad superficial.

- 25 Los sustratos fueron revestidos con un revestimiento hidrofílico idéntico, de acuerdo con el método expuesto anteriormente. Consiguientemente, los catéteres fueron preparados sumergiendo los sustrato en una primera solución que comprende diisocianato (denominada Desmodur IL), que está disuelto en cloruro de metileno a una concentración del 2% (peso/volumen) durante 15 segundos. Los catéteres fueron después secados a temperatura ambiente durante 60 segundos, y fueron después sumergidos durante 3 segundos en una solución que contenía un 6% (peso/volumen) de polivinil-pirrolidona (PVP K90) disuelta en cloruro de metileno, Los catéteres se lavaron a 35 °C durante 30 minutos, y después se curaron durante 60 minutos a 80 grados C, y finalmente se dejaron enfriar a temperatura ambiente y enjuagados en agua.

- 30 Además, el compuesto que aumenta la osmosis, aquí NaCl, fue posteriormente añadido de acuerdo con el proceso descrito en el documento EP 0 217 771.

Para todos los sustratos, se tomaron dos medidas de rugosidad superficial:

- el perfil superficial Ra [ $\mu\text{m}$ ], que proporciona una medida de la altura media en  $\mu\text{m}$  sobre la superficie de base.
- 35 - la diferencia de altura de sección de perfil Rdc (1-99%) [ $\mu\text{m}$ ] que proporciona una medida de la distancia vertical entre dos líneas de sección, estando dichas líneas de sección dispuestas a altura que estanco cubiertas por el 1,0% y el 99% del material, respectivamente.

Ra y Rdc fueron medidas por medio de un perfilómetro de ondas Hommel Tester T1000.

- 40 La retención de agua de los catéteres, difiriendo cada par sólo en la rugosidad superficial del sustrato que se está utilizando, fue entonces ensayada para la retención de agua al aire ambiente. Para este fin los catéteres fueron mojados durante 30 segundos, y el contenido en agua ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) en el revestimiento hidrofílico fue determinado después de 6 minutos. El contenido en agua se determina pesando los catéteres antes de mojarlos, para obtener un peso de referencia, y para medir los catéteres un cierto tiempo después del mojado, y restando el peso de referencia de esta medida. La diferencia de pesos obtenida es una medida del contenido de agua que ha quedado retenido en el revestimiento hidrofílico en el momento de la medida.

- 45 Los resultados de las medidas de textura superficial y las medidas de retención de agua se presentan a continuación en la Tabla 1.

*Tabla 1: Rugosidad superficial de sustratos y retención de agua [ $\text{mg}/\text{cm}^2$ ] del revestimiento*

Ejemplo	Material	Retención de agua después de 6 minutos [mg/cm <sup>2</sup> ]	Ra [μm]	Rdc [μm]
Ex A	Pebax	8,97 (± 0,39)	5,80 (± 0,70)	33,14 (± 3,69)
Ex A´	Pebax	7,59 (± 0,24)	0,15 (± 0,03)	0,88 (± 0,20)
Ex B	PVC	5,14 (± 0,39)	7,14 (± 0,82)	41,99 (± 4,36)
Ex B´	PVC	3,85 (± 0,32)	0,85 (± 0,31)	5,19 (± 1,81)
Ex C	Meliflex	5,50 (± 0,22)	3,27 (± 0,32)	18,88 (± 2,03)
Ex C´	Meliflex	4,62 (± 0,21)	1,04 (± 0,18)	5,79 (± 1,13)

Los datos del experimento expuesto anteriormente son valores medios de un cierto número de medidas, y la desviación estándar se añade entre paréntesis. De este modo, las diferencias expuestas a continuación son estadísticamente fiables, es decir, la desviación estándar es significativamente más pequeña que la diferencia deducida.

De esta tabla se deduce claramente que el EX A tiene una retención de agua mejorada con respecto a Ex A´ (Ex A: 8,97 mg/cm<sup>2</sup> y Ex A´: 7,59 mg/cm<sup>2</sup>), el experimento Ex B tiene una retención de agua mejorada respecto al Ex B´ (Ex B: 5,14 mg/cm<sup>2</sup> y Ex B´: 3,85 mg/cm<sup>2</sup>), el experimento C tiene una retención de agua significativamente mejorada respecto al experimento Ex C´ (Ex C: 5,50 mg/cm<sup>2</sup> y Ex C´ 4,62 mg/cm<sup>2</sup>). Estas mejoras se correlacionan con una rugosidad de textura superficial significativamente aumentada, y de este modo con valores significativamente más elevados en Ra y Rdc, en Ex A comparado con Ex A´, en Ex B comparado con Ex B´ y en EX C comparado con Ex C´.

En base a los experimentos expuestos anteriormente, por tanto es justo concluir que cuando se utiliza una superficie de sustrato con la rugosidad incrementada, en estos ejemplos con una Ra comprendido entre 3 y 8 μm y una Rdc (1-99%) comprendida entre 18- 42, la retención de agua del revestimiento fue mejorada significativamente respecto a idénticos sustratos pero con una superficie de sustrato más lisa, en estos ejemplos con una Ra comprendida entre 0,5-1 μm y una Rdc (1-99%) comprendida entre 0,5 y 6.

Mejoras similares en la retención de agua se experimentaron también en los catéteres sometidos a percolación durante cierto tiempo, tal como durante 6 minutos, Esto indica que el revestimiento sobre sustratos con rugosidad aumentada también mejora la adherencia del revestimiento con el sustrato.

En una línea adicional de experimentos, se realizaron ensayos similares en catéteres hidrofílicos con otro tipo de revestimiento hidrofílico. Este revestimiento hidrofílico fue enlazado cruzado al sustrato por medio de radiación UV.

Como en los ejemplos expuestos anteriormente, los materiales de los experimentos Ex D y Ex D´ son idénticos, y la única diferencia entre los sustratos es que en Ex D está extruido de tal manera que ha sido incrementada la rugosidad superficial en comparación con Ex D´. Además, el material de sustrato utilizado en Ex D y D´ es policloruro de vinilo (PVC), similar al material de Ex B y B´ expuesto anteriormente.

Más concretamente, los catéteres que tienen un revestimiento de PVP hidrofílico con enlace cruzado fueron preparados sumergiendo los sustratos de catéter de PVC en una primera solución que comprendía 4,9 partes de Plasdone K 90 (PVP K 90) y 0,1 partes del fotoiniciador ESACURE KIP 150 disuelto en 95 partes de una mezcla de solventes de etanol/gamma butirrolactona (85/15). Los catéteres se sumergieron en la primera solución con una velocidad de 20 mm/s proporcionando un tiempo de inmersión medio de aproximadamente 20 segundos. Posteriormente, los catéteres se secaron durante 1 minuto a temperatura ambiente (20 grados C).

Después, los catéteres fueron sumergidos en una solución de 4 partes de Plasdone K90 (PVP K 90) disuelta en 96 partes de una mezcla de solvente de etanol/gamma butirrolactona (85/15) con una velocidad de 20 mm/s, proporcionando un tiempo de inmersión medios de aproximadamente 20 segundos. Los catéteres fueron secados después durante 30 minutos a 70 grados C. Después del secado durante 30 minutos los catéteres fueron expuestos a luz UV durante 150 segundos. La fuente de UV utilizada emite una luz a una longitud de onda de 254 nm.

Estos catéteres de Ex D y D´ fueron, como se ha expuesto en ejemplos anteriores, ensayados con respecto al perfil superficial Ra y la diferencia de altura de sección de perfil Rdc (1-99%) [μm] por medio de un perfilómetro de ondas Hommole Tester T 1000. Además, la retención de agua de los catéteres fue ensayada para la retención de agua en el aire del ambiente, de la misma manera que se expuso anteriormente.

Los resultados de las medidas de textura y de las medidas de retención de agua se presentan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Rugosidad superficie de sustratos y retención de agua [mg/cm<sup>2</sup>] en el revestimiento

Ejemplo	Material	Retención de agua después de 6 minutos [mg/cm <sup>2</sup> ]	Ra [μm]	Rdc [μm]
Ex D	PVC	13,07 (± 0,18)	7,79 (± 1,76)	45,88 (± 9,97)
Ex D'	PVC	12,62 (± 0,26)	0,18 (± 0,03)	1,11 (± 0,29)

5 Los datos de medida anteriormente expuestos son valores medios de un cierto número de medidas, y la desviación estándar se añade entre paréntesis. De este modo, las diferencias expuestas en lo que sigue son estadísticamente fiables, es decir, la desviación estándar es significativamente menor que la diferencia deducida.

A partir esta tabla se deduce claramente que Ex D tiene una retención de agua significativamente mejorada con respecto a Ex D' (Ex D: 13,07 mg/cm<sup>2</sup> y Ex D' 12,62 mg/cm<sup>2</sup>). Esta mejora se correlaciona con la rugosidad de la textura superficial significativamente aumentada, y de este modo con los valores más elevados de Ra y Rdc (1-99%), en Ex D comparados con Ex D'.

10 En base a los experimentos anteriormente mencionados es por tanto justo concluir que esta mejora, como se ha expuesto anteriormente con relación a las Tablas 1 y 2, no depende del material particular del sustrato no tampoco depende de ningún tipo particular de revestimiento hidrofílico. Por el contrario, los experimentos anteriormente expuestos muestran que la mejora es claramente obtenible en diferentes materiales de sustrato, y para diferentes tipos de revestimiento hidrofílicos.

15 Conclusión y resumen

La invención ha sido ahora explicada con relación a diferentes realizaciones, Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que son posibles alternativas adicionales. Por ejemplo, las características de las diferentes realizaciones expuestas anteriormente se pueden combinar de muchas otras formas.

20 Además, es posible utilizar la invención para otros tipos de catéteres distintos de los catéteres urinarios, tales como los catéteres vasculares o similares. También es posible utilizar muchos tipos diferentes de revestimiento hidrofílicos. Muchos materiales diferentes se podrían utilizar también para diferentes partes del conjunto de catéter.

Los expertos en la técnica apreciarán que se podrían utilizar varias de tales alternativas sin salirse del campo de la invención, y tales modificaciones deberían estar consideradas como parte de la presente invención, como está definida en las reivindicaciones adjuntas.

25



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo médico que comprende un sustrato y un revestimiento superficial hidrofílico dispuesto sobre dicho sustrato, en el que el sustrato tiene, en su superficie subyacente dicho revestimiento superficial hidrofílico, una textura superficial con una desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) de acuerdo con la norma ISO 4287:1997 de al menos 3  $\mu\text{m}$  y/o una diferencia de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) de acuerdo con la norma ISO 4287:1997 de al menos 18  $\mu\text{m}$ .
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha textura superficial tiene una desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) de al menos 3  $\mu\text{m}$  y una diferencia de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) de al menos 18  $\mu\text{m}$ .
- 10 3. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha textura superficial tiene un Ra de al menos 4,0  $\mu\text{m}$  y preferiblemente de al menos 5,0  $\mu\text{m}$ .
4. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha textura superficial tiene un Ra que es menor que 20,0  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente menor que 15,0  $\mu\text{m}$  y más preferiblemente igual o menor que 10,0  $\mu\text{m}$ .
- 15 5. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha textura superficial tiene una Rdc (1-99%) de al menos 20  $\mu\text{m}$  y preferiblemente de al menos 25  $\mu\text{m}$ .
6. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha textura superficial tiene una Rdc (1-99%) que es menor que 75  $\mu\text{m}$  y preferiblemente menor que 60  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente igual o menor que 50  $\mu\text{m}$ .
- 20 7. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sustrato está fabricado de un material plástico.
8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el sustrato comprende un material seleccionado del grupo de comprende: polieter-bloque-amida, policloruro de vinilo (PVC) y polipropeno, polieten poliamida y copolímero estiren-eten/buten estireno.
- 25 9. el dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el revestimiento hidrofílico comprende polivinil-pirrolidona.
10. Un método para producir un dispositivo médico con un revestimiento superficial hidrofílico, que comprende las etapas de:
- 30 proporcionar un material de sustrato que tenga una textura superficial con una desviación media aritmética del perfil superficial (Ra) de acuerdo con la norma ISO 4287:1997 de la menos 3  $\mu\text{m}$  y/o una diferencia de altura de sección de perfil (Rdc (1-99%)) de acuerdo con la norma ISO 4287:1997 de al menos 18  $\mu\text{m}$ .
- revestir dicho material de sustrato con un revestimiento superficial hidrofílico.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el revestimiento hidrofílico forma una red de poliurea, por lo que dicha red de poliurea forma un enlace covalente con dichos grupos de hidrógeno activos del sustrato.
- 35 12. El método de la reivindicación 10, en el que el revestimiento hidrofílico tiene enlaces cruzados con dicho sustrato por medio de irradiación.
13. El método de la reivindicación 10, en el que el revestimiento hidrofílico forma una enlace de éster o un enlace epoxi con dichos grupos de hidrógeno activo del sustrato.
- 40 14. El método de la reivindicación 10, en el que la etapa de revestir el material de sustrato comprende las sub-etapas de aplicar secuencialmente a la superficie del sustrato primero una solución compuesta por entre 0,05 y 40% (peso a volumen) de un compuesto de isocianato y después una solución que contiene entre el 0,5 y el 50% (peso a volumen) de polivinilpirrolidona y curar a una temperatura elevada.