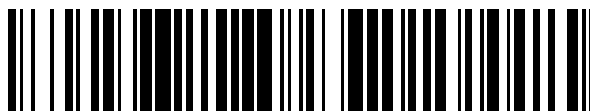


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 699**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08717200 .3**  
96 Fecha de presentación: **27.02.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2114477**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Recubrimiento hidrófilo**

30 Prioridad:  
**28.02.2007 EP 07004101**  
**11.04.2007 US 907607 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.09.2012**

73 Titular/es:  
**DSM IP ASSETS B.V.**  
**HET OVERLOON 1**  
**6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:  
**ROOIJMANS, Marnix**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 387 699 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

Recubrimiento hidrófilo.

5 Esta invención se refiere a una formulación de recubrimiento para preparar un recubrimiento hidrófilo. La invención se refiere adicionalmente a un sistema de recubrimiento, un recubrimiento hidrófilo, un recubrimiento untuoso, al uso de un fotoiniciador Norrish Tipo I y un fotoiniciador Norrish Tipo II en un recubrimiento untuoso, un artículo, un dispositivo o componente médico y un método de formación de un recubrimiento hidrófilo sobre un sustrato.

10 Muchos dispositivos médicos, tales como alambres de guía, catéteres urinarios y cardiovasculares, jeringuillas, y membranas precisan tener un lubricante aplicado a la superficie exterior y/o interior a fin de facilitar la inserción en y la retirada del cuerpo y/o facilitar el drenaje de fluidos del cuerpo. Se requieren también propiedades de untuosidad a fin de minimizar posibles lesiones de los tejidos blandos durante la inserción o la retirada. Especialmente, para propósitos de lubricación, tales dispositivos médicos pueden tener un recubrimiento o capa hidrófilo en su superficie que se vuelve untuoso y alcanza propiedades de fricción baja al mojarse, es decir al aplicar un fluido humectante durante cierto periodo de tiempo antes de la inserción del dispositivo en el cuerpo de un paciente. Un recubrimiento o capa que se vuelve untuoso después del mojado se designa en lo sucesivo en esta memoria como un recubrimiento hidrófilo. Un recubrimiento obtenido después del mojado se designa en lo sucesivo en esta memoria como un recubrimiento untuoso.

Se ha observado ahora que tales recubrimientos untuosos son propensos con frecuencia a desgastarse, y debido a ello pueden perder sus propiedades de untuosidad durante el uso.

20 Por esta razón, es un objeto de la presente invención proporcionar un recubrimiento untuoso que exhibe una resistencia mejorada al desgaste además de una untuosidad alta.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que un recubrimiento untuoso con una resistencia mejorada al desgaste puede obtenerse por utilización de una formulación de recubrimiento para preparación de un recubrimiento hidrófilo, en donde la formulación de recubrimiento hidrófilo comprende:

- (a) un polímero hidrófilo,
- 25 (b) un polímero de soporte que comprende una cadena principal y al menos dos restos reactivos capaces de experimentar reacciones de polimerización, en donde el polímero de soporte tiene un peso molecular medio numérico comprendido en el intervalo de 750-20.000 g/mol, preferiblemente 1.000-15.000 g/mol, más preferiblemente 1.100-10.000 g/mol, en particular 1.200-7.000, y de modo más particular 1.400-5.000 g/mol;
- 30 (c) un fotoiniciador Norrish Tipo I; y
- (d) un fotoiniciador Norrish Tipo II.

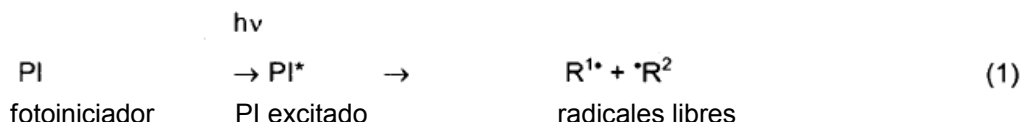
35 Adicionalmente, se ha encontrado que los recubrimientos hidrófilos que pueden obtenerse por curado de la formulación de recubrimiento hidrófila de acuerdo con la invención son extremadamente resistentes al desgaste en ensayos de torsión enrevesada comparados con recubrimientos similares conocidos en la técnica. Como consecuencia, la untuosidad de los recubrimientos hidrófilos se conserva a pesar de frotamientos repetitivos en el test de frotamiento con gasa, que se describe en la sección experimental. Esto es particularmente ventajoso para aplicaciones cardiovasculares tales como alambres de guía y catéteres, en los cuales el recubrimiento hidrófilo sufre una torsión importante.

40 Dentro del contexto de la invención, "untuoso" se define como aquello que tiene una superficie resbaladiza. Un recubrimiento en la superficie exterior o interior de un dispositivo médico, tal como un catéter, se considera untuoso si (cuando está mojado) puede insertarse en la parte del cuerpo deseada sin conducir a lesiones y/o causar niveles inaceptables de molestia al individuo. En particular, un recubrimiento se considera untuoso si tiene una fricción tal como se mide en un Aparato de Ensayos de Fricción Harland FTS5000 (HFT) de 20 g o menos, preferiblemente de 15 g o menos, para una fuerza de apriete de 300 g, una velocidad de tracción de 1 cm/s, y una temperatura de 22°C. El protocolo es como se indica en los Ejemplos.

45 El término "mojado" es conocido generalmente en la técnica y - en sentido amplio - significa "que contiene agua". En particular, el término se utiliza en esta memoria para describir un recubrimiento que contiene suficiente agua para ser untuoso. En términos de la concentración de agua, usualmente un recubrimiento mojado contiene al menos 10% en peso de agua, basado en el peso seco del recubrimiento, preferiblemente al menos 50% en peso, basado en el peso seco del recubrimiento, más preferiblemente al menos 100% en peso basado en el peso seco del recubrimiento. Por ejemplo, en una realización particular de la invención, es factible una absorción de agua de aproximadamente 300-500% en peso de agua. Ejemplos de fluidos humectantes son agua tratada o sin tratar, mixturas que contienen agua con, por ejemplo, disolventes orgánicos o soluciones acuosas que comprenden por ejemplo sales, proteínas o polisacáridos. En particular, un fluido humectante puede ser un fluido corporal.

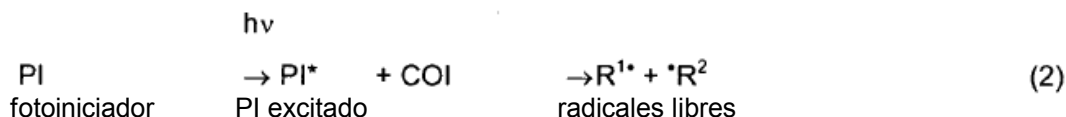
Los fotoiniciadores Norrish Tipo I y Norrish Tipo II se utilizan para curar la formulación de recubrimiento hidrófila de acuerdo con la invención, por ejemplo utilizando luz visible o UV, haces electrónicos, o radiación gamma para formar el recubrimiento hidrófilo. En este caso, tanto los fotoiniciadores Norrish Tipo I como los fotoiniciadores Norrish Tipo II son fotoiniciadores de radicales libres, pero se distinguen por el proceso según el cual se forman los radicales iniciadores. Los compuestos que sufren escisión del enlace unimolecular del cromóforo como resultado de la irradiación para generar los radicales que inician la polimerización se denominan fotoiniciadores Norrish Tipo I o fotoiniciadores homolíticos. Un fotoiniciador Norrish Tipo II genera radicales indirectamente por sustracción de hidrógeno de un agente sinérgico adecuado, que puede ser un compuesto de peso molecular bajo o un polímero.

Los compuestos que sufren escisión del enlace unimolecular por irradiación se denominan fotoiniciadores Norrish Tipo I u homolíticos, como se muestra por la fórmula (1):



Dependiendo de la naturaleza del grupo funcional y su localización en la molécula con relación al grupo carbonilo, la fragmentación puede tener lugar en un enlace adyacente al grupo carbonilo (escisión  $\alpha$ ), en un enlace en la posición  $\beta$  (escisión  $\beta$ ) o, en el caso de enlaces particularmente débiles (como enlaces C-S o enlaces O-O), en cualquier otro lugar en una posición alejada. La fragmentación más importante en las moléculas fotoiniciadoras es la escisión  $\alpha$  del enlace carbono-carbono entre el grupo carbonilo y el residuo alquilo en las alquil-aril-cetonas, que se conoce como una reacción Norrish Tipo I.

Si el fotoiniciador, mientras se encuentra en estado excitado, interacciona con una segunda molécula (un coiniador COI) para generar radicales en una reacción bimolecular como se muestra por la fórmula (2), el fotoiniciador se conoce como un fotoiniciador Norrish Tipo II. En general, los dos caminos de reacción principales para los fotoiniciadores Norrish Tipo II son sustracción de hidrógeno por el iniciador excitado o transferencia fotoinducida de electrones, seguido por fermentación. La sustracción de hidrógeno es una reacción típica de las diaril-cetonas excitadas. La transferencia fotoinducida de electrones es un proceso más general, que no se limita a una determinada clase de compuestos:



Ejemplos de fotoiniciadores Norrish Tipo I o fotoiniciadores de radicales libres adecuados son derivados de benzoína, metilolbenzoína y derivados de 4-benzoil-1,3-dioxolano, bencilcetales,  $\alpha,\alpha$ -dialcoxiacetofenonas,  $\alpha$ -hidroxi-alquilfenonas,  $\alpha$ -aminoalquilfenonas, óxidos de acilfosfina, óxidos de bisacilfosfina, sulfuros de acilfosfina, derivados halogenados de acetofenona, y análogos. Ejemplos comerciales de fotoiniciadores Norrish Tipo I son Irgacure 2959 (2-hidroxi-4'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-propiofenona), Irgacure 651 (bencildimetil-cetal o 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletanona, Ciba-Geigy), Irgacure 184 (1-hidroxi-ciclohexil-fenil-cetona como el componente activo, Ciba-Geigy), Darocur 1173 (2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropan-1-ona como el componente activo, Ciba-Geigy), Irgacure 907 (2-metil-1-[4-(metiltio)fenil]-2-morfolino-propan-1-ona, Ciba-Geigy), Irgacure 369 (2-bencil-2-dimetilamino-1-(4-morfolinofenil)-butan-1-ona como el componente activo Ciba-Geigy), Esacure KIP 150 (poli-{2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-metilvinil)fenil]propan-1-ona}, Fratelli Lamberti), Esacure KIP 100F (mezcla de poli-{2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-metilvinil)fenil]propan-1-ona} y 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propan-1-ona, Fratelli Lamberti), Esacure KTO 46 (mezcla de poli-{2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-metilvinil)fenil]propan-1-ona}, óxido de 2,4,6-trimetilbenzoildifenilfosfina y derivados de metilbenzofenona, Fratelli Lamberti), óxidos de acilfosfina tales como Lucirin TPO (óxido de 2,4,6-trimetilbenzoil-difenil-fosfina, BASF), Irgacure 819 (óxido de bis(2,4,6-trimetilbenzoil)-fenil-fosfina, Ciba-Geigy), Irgacure 1700 (mezcla 25:75% de óxido de bis(2,6-dimetoxibenzoil)2,4,4-trimetil-pentil-fosfina y 2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propan-1-ona, Ciba-Geigy), y análogos. Pueden utilizarse también mezclas de fotoiniciadores Tipo I.

Ejemplos de fotoiniciadores Norrish Tipo II que pueden utilizarse en la formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención incluyen cetonas aromáticas tales como benzofenona, xantona, derivados de benzofenona (v.g. clorobenzofenona), mezclas de benzofenona y derivados de benzofenona (v.g. Photocure 81, una mezcla 50/50 de 4-metil-benzofenona y benzofenona), Cetona de Michler, Etil-Cetona de Michler, tioxantona y otros derivados de xantona como Quantacure ITX (isopropil-tioxantona), benzilo, antraquinonas (v.g. 2-etil-antraquinona), cumarina, o derivados químicos o combinaciones de estos fotoiniciadores.

Se prefieren fotoiniciadores Norrish Tipo I y Norrish Tipo II que son solubles en agua o pueden ajustarse para hacerse solubles en agua, siendo también fotoiniciadores preferidos los fotoiniciadores polímeros o polimerizables.

Generalmente, la cantidad total de fotoiniciador en la formulación de recubrimiento hidrófilo está comprendida entre 0,2 y 10% en peso, preferiblemente entre 0,8 y 8% en peso basada en el peso total del recubrimiento seco.

5 En esta memoria, todos los porcentajes de componentes expresados en la solicitud están basados en lo sucesivo, en el peso total del recubrimiento seco, es decir el recubrimiento hidrófilo formado después de curado de la formulación de recubrimiento hidrófilo.

Típicamente, la ratio en peso fotoiniciador Norrish Tipo I:fotoiniciador Norrish Tipo II está comprendida entre 10:1 y 1:10, con preferencia entre 5:1 y 1:5.

WO 2006/056482 describe un proceso para proporcionar dispositivos médicos con recubrimientos untuosos, en los cuales se utiliza un fotoiniciador Norrish Tipo I para inducir reticulaciones entre dos polímeros.

10 US 2006/024060 describe mezclas de polímeros hidrófilos untuosos de poli(óxido de etileno) y amida con bloques poliéter con una resistencia mejorada a la abrasión física de una superficie.

En ninguna de las solicitudes de patente anteriores se describe el uso simultáneo de un fotoiniciador Norrish Tipo I y Norrish Tipo II.

La formulación de recubrimiento de acuerdo con la invención comprende también un polímero hidrófilo.

15 Dentro del contexto de la invención, el término polímero se utiliza para una molécula que comprende dos o más unidades que se repiten. En particular, el mismo puede estar compuesto de dos o más monómeros que pueden ser iguales o diferentes. Como se utiliza en esta memoria, el término incluye oligómeros y prepolímeros. Usualmente, los polímeros tienen un peso medio numérico ( $M_n$ ) de aproximadamente 500 g/mol o más, en particular de aproximadamente 1000 g/mol o más, aunque el  $M_n$  puede ser menor en el caso de que el polímero esté compuesto de unidades monómeras relativamente pequeñas. En esta memoria y en lo sucesivo, el  $M_n$  se define como el  $M_n$  tal como se determina por dispersión de la luz, opcionalmente en combinación con Cromatografía de Exclusión de Tamaños (SEC).

25 Debe entenderse que un polímero hidrófilo es un polímero lineal de peso molecular alto, ramificado o reticulado compuesto de macromoléculas que comprenden unidades constitutivas. El polímero hidrófilo es capaz de proporcionar carácter hidrófilo a un recubrimiento y puede ser sintético o bio-derivado, pudiendo tratarse también de mezclas o copolímeros de ambos. El polímero hidrófilo puede ser no iónico o iónico. En la formulación de recubrimiento hidrófilo, pueden aplicarse uno o más polímeros hidrófilos no iónicos o iónicos, o una combinación de uno o más polímeros hidrófilos no iónicos e iónicos.

30 Los polímeros hidrófilos no iónicos incluyen, pero sin carácter limitante, poli(lactamas), por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo- y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, poli(alcohol vinílico), poliviniléteres, copolímeros basados en anhídrido maleico, poliésteres, vinilaminas, polietileniminas, poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), poli(ácidos carboxílicos), poliamidas, polianhídridos, polifosfacenos, compuestos celulósicos, por ejemplo metil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroximetil-celulosa, e hidroxipropilcelulosa, heparina, dextrano, polipéptidos, por ejemplo colágenos, fibrinas, y elastina, polisacáridos, por ejemplo quitosano, ácido hialurónico, alginatos, gelatina, y quitina, poliésteres, por ejemplo polilactidas, poliglicolidas, y policaprolactonas, polipéptidos, por ejemplo colágeno, alúmina, oligopéptidos, polipéptidos, péptidos de cadena corta, proteínas, y oligonucleótidos.

40 Generalmente, el polímero hidrófilo no iónico tiene un peso molecular comprendido en el intervalo de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 5.000.000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 3.000.000 g/mol y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 200.000 y aproximadamente 2.000.000 g/mol.

45 Los polímeros hidrófilos iónicos incluyen por ejemplo polielectrólitos. Dentro del contexto de la invención, debe entenderse que un polielectrólito es un polímero lineal de peso molecular alto, ramificado o reticulado, compuesto de macromoléculas que comprenden unidades constitutivas, en las cuales entre 1 y 100% de las unidades constitutivas contienen grupos ionizados cuando el polielectrólito se encuentra en el recubrimiento untuoso. En este caso, debe entenderse que una unidad constitutiva es por ejemplo una unidad repetitiva, por ejemplo un monómero. En esta memoria, un polielectrólito puede hacer referencia a un solo tipo de polielectrólito compuesto de un solo tipo de macromoléculas, pero puede hacer referencia también a dos o más tipos diferentes de polielectrólitos compuestos de diferentes tipos de macromoléculas.

50 Para algunas aplicaciones puede ser particularmente ventajoso utilizar un polielectrólito como el polímero hidrófilo, sea solo o en combinación con un polímero hidrófilo no iónico, a fin de obtener un tiempo de secado más favorable. En esta memoria, el tiempo de secado se define como el periodo durante el cual el recubrimiento untuoso mantiene su untuosidad después que el dispositivo se ha retirado del fluido humectante en el que ha permanecido almacenado y/o mojado. Esto es particularmente ventajoso dado que un problema bien reconocido encontrado cuando se utilizan recubrimientos untuosos ha sido el hecho de que los recubrimientos pueden perder agua y secarse antes de inserción en el cuerpo, o en el cuerpo cuando el mismo está en contacto con v.g. una membrana mucosa o una

vena. Naturalmente, esto afecta a la untuosidad y las propiedades de fricción baja del recubrimiento untuoso, y puede dar como resultado complicaciones cuando el dispositivo que comprende el recubrimiento untuoso se inserta en el cuerpo o se retira del cuerpo. El tiempo de secado puede determinarse por medida de la fricción en gramos en función del tiempo que el catéter ha estado expuesto al aire en el HFT (véase más adelante).

- 5 Consideraciones en cuanto a la selección de un polielectrólito adecuado son su solubilidad y su viscosidad en medios acuosos, su peso molecular, su densidad de carga, su afinidad con el retículo de soporte del recubrimiento y su biocompatibilidad. En esta memoria, biocompatibilidad significa compatibilidad biológica por no producir una respuesta tóxica, lesiva o inmunológica en un tejido vivo de mamífero.

- 10 Para una susceptibilidad de migración reducida, el polielectrólito es preferiblemente un polímero que tiene un peso molecular medio ponderal de al menos aproximadamente 1000 g/mol, como se determina por dispersión de la luz, opcionalmente en combinación con cromatografía de exclusión de tamaños. Un polielectrólito de peso molecular relativamente bajo se prefiere para aumento del tiempo de secado y/o migración reducida del recubrimiento. El peso molecular medio ponderal del polielectrólito es preferiblemente al menos 20.000 g/mol, más preferiblemente al menos 100.000 g/mol, aún más preferiblemente al menos 150.000 g/mol, en particular aproximadamente 200.000 g/mol, o mayor. Para facilidad de aplicación del recubrimiento, se prefiere que el peso medio sea 1.000.000 g/mol o menor, en particular 500.000 g/mol o menor, y de modo más particular 300.000 g/mol o menor.

- 20 Ejemplos de grupos ionizados que pueden estar presentes en el polielectrólito son grupos amonio, grupos fosfonio, grupos sulfonio, grupos carboxilato, grupos sulfato, grupos sulfínicos, grupos sulfónicos, grupos fosfato, y grupos fosfónicos. Tales grupos son muy eficaces en la fijación de agua. En una realización de la presente invención, el polielectrólito comprende también iones metálicos. Los iones metálicos, cuando se disuelven en agua, se complejan con las moléculas de agua para formar iones aquo  $[M(H_2O)_x]^{n+}$ , en donde x es el número de coordinación y n la carga del ion metálico, y por tanto son particularmente eficaces en la fijación de agua. Iones metálicos que pueden estar presentes en el polielectrólito son por ejemplo iones de metal alcalino, tales como  $Na^+$ ,  $Li^+$ , o  $K^+$ , o iones de metal alcalinotérreo, tales como  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ . En particular, cuando el polielectrólito comprende sales de aminas cuaternarias, por ejemplo grupos amonio cuaternarios, pueden estar presentes aniones. Tales aniones pueden ser por ejemplo halogenuros, tales como  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  y  $F^-$ , así como sulfatos, nitratos, carbonatos y fosfatos.

- 30 Polielectrólitos adecuados son por ejemplo sales de homo- y copolímeros de ácido acrílico, sales de homo- y copolímeros de ácido metacrílico, sales de homo- y copolímeros de ácido maleico, sales de homo- y co-polímeros de ácido fumárico, sales de homo- y co-polímeros de monómeros que comprenden grupos ácido sulfónico, homo- y copolímeros de monómeros que comprenden sales de amonio cuaternario y mezclas y/o derivados de los mismos. Ejemplos de polielectrólitos adecuados son sales de poli(acrilamida-co-ácido acrílico), por ejemplo sal de sodio de poli(acrilamida-co-ácido acrílico), sales de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico); por ejemplo sal de sodio de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico), sales de poli(metacrilamida-co-ácido acrílico), por ejemplo sal de sodio del ácido poli(metacrilamida-co-ácido metacrílico), sales de poli(metacrilamida-co-ácido metacrílico), por ejemplo sal de sodio de poli(metacrilamida-co-ácido metacrílico), sales de poli(ácido acrílico), por ejemplo sal de sodio de poli(ácido metacrílico), sales de poli(ácido acrílico-ácido co-maleico), por ejemplo sal de sodio de poli(ácido acrílico-co-ácido maleico), sales de poli(ácido metacrílico-ácido co-maleico), por ejemplo sal de sodio de poli(ácido metacrílico-co-ácido maleico), sales de poli(acrilamida-co-ácido maleico), por ejemplo sal de sodio de poli(acrilamida-co-ácido maleico), sales poli(metacrilamida)-co-ácido maleico, por ejemplo ... sal de sodio de poli(metacrilamida-co-ácido maleico), sales de poli(acrilamido-ácido 2-metil-1-propanosulfónico), sales de poli(ácido 4-estirenosulfónico), poli(acrilamida-co-cloruro de dialquilamonio), poli[bis-(2-cloroetil)éter-alt-1,3-bis[3-(dimetilamino)propil]urea] cuaternizada, fosfato de polialilamonio, poli(cloruro de dialildimetilamonio), poli(trimetileno-oxietileno sulfonato de sodio), poli(bromuro de dimetildodecil(2-acrilamidoetil) amonio), poli(2-N-metilpiridinioetileno-yodo), ácidos polivinilsulfónicos, y sales de poli(vinil)piridinas, polietileniminas, y polilisininas.

- 50 Los electrolitos particularmente adecuados son polielectrólitos copolímeros, que pueden ser copolímeros aleatorios o copolímeros de bloques, en los cuales dicho polielectrólito copolímero es un copolímero que comprende al menos dos tipos diferentes de unidades constitutivas, en las cuales al menos un tipo de unidades constitutivas comprende grupos ionizables o ionizados y al menos un grupo de unidades constitutivas carece de grupos ionizables o ionizados. En esta memoria, debe entenderse que "ionizable" significa una unidad que puede ionizarse en soluciones acuosas neutras, es decir soluciones que tienen un pH entre 6 y 8. Un ejemplo de un polielectrólito copolímero de este tipo es una sal poli(acrilamida-co-ácido acrílico).

- 55 En una realización de la invención, la composición de recubrimiento hidrófila comprende un polielectrólito. Si es éste el caso, la formulación de recubrimiento hidrófila comprende típicamente 1-90% en peso, 3-50% en peso, 5-30% en peso, o 10-20% en peso de polielectrólito basado en el peso total del recubrimiento seco.

El polímero hidrófilo no iónico o iónico puede utilizarse en proporción superior a 1% en peso, por ejemplo más de 10% en peso, más de 20% en peso, o más de 30% en peso, basada en el peso total del recubrimiento seco. El polímero hidrófilo puede estar presente en proporción de hasta 95% en peso; sin embargo, en la mayoría de los casos el polímero hidrófilo se utilizará hasta 50, 60, 70 u 80% en peso, basado en el peso total del recubrimiento seco.

La formulación de recubrimiento hidrófila comprende también un polímero de soporte que comprende una cadena principal y al menos dos restos reactivos capaces de sufrir reacciones de polimerización. En este caso, el polímero de soporte puede contener también grupos funcionales hidrófilos.

5 Un retículo de soporte puede formarse después del curado de dicho polímero de soporte. El resto reactivo del polí-  
 10 mero de soporte puede seleccionarse del grupo constituido por grupos radicalmente reactivos, tales como alquenos, amino, amido, sulfhidrilo (SH), ésteres insaturados, tales como acrilato y metacrilato, éteres insaturados, amidas insaturadas, y resinas alquídicas secas. El polímero de soporte tiene una cadena principal y al menos uno de los restos reactivos arriba mencionados. La cadena principal del polímero de soporte puede seleccionarse del grupo constituido por poliéteres, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), poliepóxidos, poliamidas, poliacrilamidas, poli(met)acrílicos, polioxazolidonas, poli(alcoholes vinílicos, poli(etilen-iminas), poliésteres tales como poliortoésteres y copolímeros alquídicos, polipéptidos, o polisacáridos tales como celulosa y almidón o cualquier combinación de los anteriores. En particular, pueden utilizarse adecuadamente en la invención polímeros con ésteres insaturados, amidas o éteres, o grupos tiol o mercaptano.

15 El polímero de soporte tiene un peso molecular medio numérico comprendido en el intervalo de aproximadamente 750 a aproximadamente 20.000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 15.000 g/mol, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1.100 a aproximadamente 10.000 g/mol, en particular en el intervalo de aproximadamente 1.200 a aproximadamente 7.000 g/mol, de modo más particular en el intervalo de aproximadamente 1.400 a aproximadamente 5.000 g/mol. La ventaja de la utilización de un polímero de soporte de peso molecular relativamente alto, es decir que tenga un peso molecular mayor que aproximadamente 750 g/mol, preferiblemente mayor que aproximadamente 1.000 g/mol, es que se formará un retículo de soporte relativamente abierto. Un retículo de soporte relativamente abierto de este tipo se hinchará más fácilmente y proporcionará con ello al recubrimiento una mayor untuosidad y un tiempo de secado más largo.

25 El número medio de restos reactivos por molécula del grupo de soporte está comprendido preferente en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 64, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 16, y muy preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 8. Esto significa que aparte de las moléculas de polímero de soporte que comprenden al menos dos restos reactivos, pueden estar presentes también moléculas de polímeros de soporte que comprenden un solo resto reactivo, es decir polímeros monofuncionales. Los polímeros de soporte monofuncionales pueden formar parte también del retículo de soporte formado.

30 El polímero de soporte puede utilizarse en proporción mayor que 1% en peso basada en el peso total del recubrimiento seco, por ejemplo más de 10%, más de 20%, más de 30% o más de 40% en peso. El polímero de soporte puede estar presente en la formulación de recubrimiento hidrófilo hasta 90% en peso; sin embargo, en la mayoría de los casos el polímero de soporte se utilizará en proporción de hasta 50 ó 60% en peso, basada en el peso total del recubrimiento seco.

35 En la formulación de recubrimiento hidrófilo, la ratio en peso de polímero hidrófilo a polímero de soporte puede variar por ejemplo entre 10:90 y 90:10, tal como entre 25:75 y 75:25, o tal como entre 60:40 y 40:60.

40 La invención se refiere a una formulación de recubrimiento hidrófilo que, cuando se aplica a un sustrato y se cura da como resultado un recubrimiento hidrófilo. En esta memoria, una formulación de recubrimiento hidrófilo se refiere a una formulación de recubrimiento hidrófila líquida, v.g. una solución o una dispersión que comprende un medio líquido. En esta memoria, sería suficiente cualquier medio líquido que permita aplicación de la formulación de recubrimiento hidrófilo sobre la superficie. Ejemplos de medios líquidos son alcoholes, como metanol, etanol, propanol, butanol o los isómeros respectivos y mixturas acuosas de los mismos o acetona, metiletil-cetona, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, y mixturas o emulsiones acuosas de los mismos, o agua. La formulación de recubrimiento hidrófila comprende adicionalmente componentes que, una vez curados, se convierten en el recubrimiento hidrófilo, y permanecen así en el recubrimiento hidrófilo después del curado. En esta memoria, debe entenderse que el término curado hace referencia a endurecimiento o solidificación física o química por cualquier método, por ejemplo calentamiento, enfriamiento, secado, cristalización o curado como resultado de una reacción química, tal como curado por radiación o curado térmico. En el estado curado, la totalidad o parte de los componentes en la formulación de recubrimiento hidrófilo pueden estar reticulados formando enlaces covalentes entre la totalidad o parte de los componentes, por ejemplo utilizando UV o radiación de haces electrónicos. Sin embargo, en estado curado, la totalidad o parte de los componentes pueden estar también unidos iónicamente, unidos por interacciones de tipo dipolo-dipolo, o unidos por fuerzas de Van der Waals o enlaces de hidrógeno.

50 El término "curar" incluye cualquier forma de tratamiento de la formulación tal que la misma forma un recubrimiento firme o sólido. En particular, el término incluye un tratamiento por el cual el polímero hidrófilo se polimeriza ulteriormente, se provee de injertos tales que el mismo forma un polímero de injerto y/o se reticula, de tal modo que forma un polímero reticulado.

La invención se refiere también a un recubrimiento hidrófilo que puede obtenerse por aplicación de la formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención a un sustrato y curado del mismo. La invención se refiere adicionalmente a un recubrimiento untuoso que puede obtenerse por aplicación de un fluido humectante a dicho recubri-

miento hidrófilo, y al uso de un fotoiniciador Norrish Tipo I y un fotoiniciador Norrish Tipo II en un recubrimiento untuoso a fin de mejorar su resistencia al desgaste. Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo, en particular un dispositivo médico o un componente de dispositivo médico que comprende al menos un recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención y a un método para formación sobre un sustrato del recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención.

El recubrimiento hidrófilo comprende el polímero hidrófilo y un retículo de soporte, que puede ser un retículo de soporte hidrófilo, y que está formado por el polímero hidrófilo y el polímero de soporte. Dicho recubrimiento hidrófilo se forma por curado de una formulación de recubrimiento hidrófilo que comprende el polímero hidrófilo, el polímero de soporte, el fotoiniciador Norrish Tipo I y el fotoiniciador Norrish Tipo II. Preferiblemente, el polímero hidrófilo y/o el retículo hidrófilo de soporte están enlazados covalentemente y/o unidos físicamente uno a otro y/o atrapados para formar un retículo de polímero después del curado.

El hecho de que el polímero hidrófilo y/o el polímero de soporte estén unidos covalente y/o físicamente en el recubrimiento hidrófilo como parte de un retículo de polímero presenta la ventaja de que el polímero hidrófilo experimentará difícilmente fugas al ambiente del recubrimiento hidrófilo, por ejemplo cuando se aplica el mismo como recubrimiento en un dispositivo médico. Esto es particularmente útil cuando el dispositivo único se encuentra en el interior del cuerpo humano o animal.

En una realización de la invención, está presente un polielectrolito en un fluido humectante y se introduce en el recubrimiento hidrófilo cuando se moja el recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención. Esto es particularmente útil para dispositivos médicos con un recubrimiento hidrófilo que está empaquetado en un fluido, o en los casos en que el recubrimiento hidrófilo se moja en un fluido humectante separado que contiene el polielectrolito. La invención se refiere también por tanto a un sistema de recubrimiento para preparar un recubrimiento untuoso, comprendiendo dicho sistema de recubrimiento la formulación de recubrimiento de acuerdo con la invención y un fluido humectante que comprende un polielectrolito.

En una realización de la invención, la formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención comprende adicionalmente al menos un agente tensioactivo, que puede mejorar las propiedades superficiales del recubrimiento. Los agentes tensioactivos constituyen el grupo más importante de componentes detergentes. Generalmente, éstos son agentes tensioactivos solubles en agua que comprenden una porción hidrófoba, usualmente una cadena alquílica larga, unida a grupos funcionales hidrófilos o mejoradores de la solubilidad en agua. Los agentes tensioactivos pueden clasificarse de acuerdo con la carga presente en la porción hidrófila de la molécula (después de disociación en solución acuosa): agentes tensioactivos iónicos, por ejemplo agentes tensioactivos aniónicos o catiónicos, y agentes tensioactivos no iónicos. Ejemplos de agentes tensioactivos iónicos incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS), colato de sodio (sal de sodio de bis(2-etilhexil)sulfosuccinato, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), óxido de lauril-dimetilamina (LDAO), sal de sodio de N-lauroilsarcosina y desoxicolato de sodio (DOC). Ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos incluyen alquil-poliglucósidos tales como TRITON™ BG-10 Surfactant y TRITON CG-110 Surfactant, Etoxilatos Ramificados de Alcoholes Secundarios tales como TERGITOL™ TMN Series, Copolímeros Óxido de Etileno/ Óxido de Propileno, tales como TERGITOL L Series, y TERGITOL XD, XH, y XJ Surfactants, Etoxilatos de Nonilfenol tales como TERGITOL NP Series, Etoxilatos de Octilfenol, tales como TRITON X Series, Etoxilatos de Alcoholes Secundarios, tales como TERGITOL 15-S Series y Alcoxilatos Especiales, tales como TRITON CA Surfactant, TRITON N-57 Surfactant, TRITON X-207 Surfactant, y Tween, por ejemplo Tween 80 o Tween 20.

En la realización anterior, puede aplicarse típicamente 0,001 a 1% en peso de agente tensioactivo, preferiblemente 0,05-0,5% en peso, basado en el peso total del recubrimiento seco.

En una realización de la invención, la formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención comprende adicionalmente al menos un agente plastificante, que puede mejorar la flexibilidad del recubrimiento, lo cual puede ser preferible cuando el objeto a recubrir es probable que se flexione durante su utilización. Dicho agente plastificante puede incluirse en la formulación de recubrimiento hidrófilo en una concentración comprendida entre aproximadamente 0,01% en peso y aproximadamente 15% en peso, basada en el peso total del recubrimiento seco, con preferencia desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 5,0% en peso. Plastificantes adecuados son compuestos que hierven a temperatura elevada, preferiblemente con un punto de ebullición a la presión atmosférica > 200°C, y con tendencia a mantenerse homogéneamente disueltos y/o dispersados en el recubrimiento después del curado. Ejemplos de plastificantes adecuados son mono- y polialcoholes y poliéteres, tales como decanol, glicerol, etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol y/o copolímeros con propilenglicol y/o ácidos grasos.

La invención se refiere también a un recubrimiento untuoso de acuerdo con la invención que tiene una untuosidad inicial tal como se mide en un Analizador de Fricción FTS Harly de 20 g o menos.

El recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención puede aplicarse como recubrimiento sobre un artículo. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse como recubrimiento sobre un sustrato que puede seleccionarse de una gama de geometrías y materiales. El sustrato puede tener una textura que puede ser porosa, no porosa, lisa, rugosa, regular o irregular. El sustrato soporta el recubrimiento hidrófilo en su superficie. El recubrimiento hidrófilo puede encontrarse en todas las áreas del sustrato o en áreas seleccionadas. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse a una diversidad de formas físicas, que incluyen films, hojas, varillas, tubos, piezas moldeadas (de forma regular o irregu-

lar), fibras, telas y materiales particulados. Superficies adecuadas para uso en la invención son superficies que proporcionan las propiedades deseadas tales como porosidad, carácter hidrófobo, carácter hidrófilo, susceptibilidad de coloración, solidez, flexibilidad, permeabilidad, resistencia a la abrasión por elongación, y resistencia al desgarro. Ejemplos de superficies adecuadas son por ejemplo superficies que consisten en o comprenden metales, plásticos, materiales cerámicos, vidrio y/o materiales compuestos. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse directamente a dichas superficies o puede aplicarse a una superficie pretratada o recubierta en la que el tratamiento o recubrimiento está diseñado para favorecer la adhesión del recubrimiento hidrófilo al sustrato.

En una realización de la invención, el recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención se aplica en forma de capa sobre un sustrato biomédico. Un sustrato biomédico hace referencia, en parte, a los campos de la medicina y al estudio de las células y sistemas vivos. Estos campos incluyen diagnóstico, terapéutico, y medicina humana experimental, medicina veterinaria, y agricultura. Ejemplos de campos médicos incluyen oftalmología, ortopedia, y dispositivos protésicos, inmunología, dermatología, farmacología, y cirugía; ejemplos no limitantes de campos de investigación incluyen biología celular, microbiología, y química. El término "biomédico" se refiere también a productos químicos y composiciones de productos químicos, cualquiera que sea su procedencia, que (i) median una respuesta biológica in vivo, (ii) son activos en un ensayo in vitro u otro modelo, v.g., un ensayo inmunológico o farmacológico, o (iii) pueden encontrarse dentro de una célula o un organismo. El término "biomédico" hace referencia también a las ciencias de separación, tales como aquéllas que implican procesos de cromatografía, ósmosis, ósmosis inversa, y filtración. Ejemplos de artículos biomédicos incluyen herramientas de investigación, industriales, y aplicaciones de consumidor. Artículos biomédicos incluyen artículos de separación, artículos implantables, y artículos oftálmicos. Los artículos oftálmicos incluyen lentes de contacto blandas y duras, lentes intraoculares, y fórceps, retractores, u otras herramientas quirúrgicas que están en contacto con el ojo o el tejido circundante. Un artículo biomédico preferido es una lente de contacto blanda hecha de un polímero de hidrogel que contiene silicona que es sumamente permeable al oxígeno. Los artículos de separación incluyen filtros, membranas de ósmosis y ósmosis inversa, y membranas de diálisis, así como bio-superficies tales como pieles artificiales u otras membranas. Los artículos implantables incluyen catéteres, y segmentos de hueso artificial, articulaciones, o cartílago. Un artículo puede encontrarse en más de una categoría, por ejemplo, una piel artificial es un artículo biomédico poroso. Ejemplos de artículos de cultivo de células son vasos de precipitados de vidrio, cápsulas Petri de plástico, y otros implementos utilizados en cultivo de células tisulares o procesos de cultivo de células. Un ejemplo preferido de un artículo de cultivo de células es un reactor micro-portador, una matriz de polímero de silicona utilizada en biorreactores de células inmovilizadas, donde la geometría, la porosidad, y densidad del micro-portador particulado puede controlarse para optimizar la eficiencia. Idealmente, el micro-portador es resistente a la degradación química o biológica, al estrés de impacto fuerte, al estrés mecánico (agitación) y a una esterilización repetida con vapor o productos químicos. Además de los polímeros de silicona, pueden ser adecuados también otros materiales. Esta invención puede aplicarse también en la industria alimentaria, la industria de impresión del papel, suministros hospitalarios, pañales y otros revestimientos, y otras áreas en las cuales se desean artículos hidrófilos, humectables, o artículos con efecto de mecha.

El dispositivo médico puede ser un dispositivo implantable o un dispositivo extracorpóreo. Los dispositivos pueden ser de uso temporal de corta duración o de implantación permanente de larga duración. En ciertas realizaciones, dispositivos adecuados son aquéllos que se utilizan típicamente para proporcionar terapia y/o diagnóstico médico en trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, enfermedad vascular, diabetes, enfermedades y trastornos neurológicos, ortopedia, neurocirugía, oncología, oftalmología, y cirugía ENT.

Ejemplos adecuados de dispositivos médicos incluyen, pero sin carácter limitante, un stent, injerto de stent, conector anastomótico, parche sintético, conducción, electrodo, aguja, alambre de guía, catéter, sensor, instrumento quirúrgico, balón de angioplastia, drenaje de herida, derivación, tubo, manguito de infusión, inserto uretral, pelet, implante, oxigenador de la sangre, bomba, injerto vascular, abertura de acceso vascular, válvula cardíaca, anillo de anuloplastia, sutura, pinza quirúrgica, grapa quirúrgica, marcapasos, desfibrilador implantable, neuroestimulador, dispositivo ortopédico, derivación del fluido cerebroespinal, bomba de fármaco implantable, jaula espinal, disco artificial, dispositivo de reemplazamiento para nucleus pulposus, tubo auditivo, lente intraocular y cualquier tubo utilizado en cirugía mínimamente invasiva.

Artículos que son particularmente adecuados para ser utilizados en la presente invención incluyen dispositivos o componentes médicos tales como catéteres, por ejemplo catéteres intermitentes, catéteres-balón, catéteres PTCA, catéteres de suministro de stent, alambres de guía, stents, jeringuillas, implantes metálicos y plásticos, lentes de contacto y tubos médicos.

La formulación de recubrimiento hidrófilo puede aplicarse al sustrato mediante, por ejemplo, recubrimiento por inmersión. Otros métodos de aplicación incluyen pulverización, lavado, deposición en fase vapor, aplicación a pincel, aplicación a rodillo y otros métodos conocidos en la técnica.

El espesor del recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención puede controlarse por alteración del tiempo de impregnación, la velocidad de estirado, la viscosidad de la formulación de recubrimiento hidrófilo, el número de pasos de recubrimiento y el contenido de sólidos. Típicamente, el espesor de un recubrimiento hidrófilo sobre un sustrato está comprendido entre 0,1 y 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 0,5-100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 1-30  $\mu\text{m}$ . Si está presente un polielectrolito en la composición de recubrimiento hidrófilo, la concentración de grupos iónicos o ioniza-



bles puede controlarse adicionalmente por alteración del tipo de polielectrólito o la concentración de polielectrólito en la formulación de recubrimiento hidrófilo.

La invención se refiere adicionalmente a un método de formación sobre un sustrato de un recubrimiento hidrófilo que tiene un coeficiente de fricción bajo cuando se moja con un líquido de base acuosa, comprendiendo el método aplicar una formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención a al menos una superficie del artículo y dejar que la formulación de recubrimiento hidrófilo se cure por exposición de la formulación a radiación electromagnética activando de este modo el iniciador.

Para aplicar el recubrimiento hidrófilo sobre el sustrato, puede utilizarse un recubrimiento de imprimación a fin de proporcionar una ligación entre el recubrimiento hidrófilo y el sustrato. A menudo se hace referencia al recubrimiento de imprimación como el recubrimiento primario, capa base o capa de unión. Dicho recubrimiento de imprimación es un recubrimiento que facilita la adhesión del recubrimiento hidrófilo a un sustrato dado, como se describe por ejemplo en WO 02/10059. La ligación entre el recubrimiento de imprimación y el recubrimiento hidrófilo puede producirse debido a enlaces covalentes o iónicos, enlaces de hidrógeno, fisisorción o enmarañamientos de polímero. Estos recubrimientos de imprimación pueden ser de base disolvente, de base acuosa (látices o emulsiones) o estar exentos de disolvente y pueden comprender componentes lineales, ramificados y/o reticulados. Recubrimientos de imprimación típicos que podrían utilizarse comprenden por ejemplo polieter-sulfonas, poliuretanos, poliésteres, con inclusión de poliacrilatos, como se describen por ejemplo en US 6.287.285, poliamidas, poliéteres, poliolefinas y copolímeros de los polímeros mencionados.

En particular, el recubrimiento de imprimación comprende un retículo polímero de soporte, comprendiendo opcionalmente el retículo de soporte un polímero hidrófilo funcional enmarañado en el retículo del polímero de soporte como se describe en WO 2006/056482 A1. La información con respecto a la formulación del recubrimiento de imprimación se incorpora en esta memoria por referencia.

Una capa de imprimación como se ha descrito arriba es útil en particular para mejorar la adherencia de un recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo tal como una polilactama, en particular PVP y/u otro de los polímeros hidrófilos identificados anteriormente, en particular sobre poli(cloruro de vinilo) (PVC), silicona, poliamida, poliéster, poliolefina, tal como polietileno, polipropileno y caucho etileno-propileno (v.g. EPDM), o una superficie que tiene aproximadamente el mismo o menor carácter hidrófilo. En general, no hay restricción alguna en cuanto al espesor de la capa de imprimación, pero el espesor es típicamente menor que 5  $\mu\text{m}$ , menor que 2  $\mu\text{m}$  o menor que 1  $\mu\text{m}$ .

En una realización, la superficie del artículo se somete a tratamiento superficial oxidante, foto-oxidante y/o polarizante, por ejemplo, tratamiento en plasma y/o tratamiento corona a fin de mejorar la adherencia del recubrimiento que debe proporcionarse. Condiciones adecuadas se conocen en la técnica.

La aplicación de la formulación de la invención puede realizarse de cualquier manera. Las condiciones de curado pueden determinarse basándose en condiciones de curado conocidas para el fotoiniciador y el polímero, o determinarse rutinariamente.

En general, el curado puede realizarse a cualquier temperatura adecuada dependiendo del sustrato, con tal que las propiedades mecánicas u otra propiedad del artículo no se vean afectadas desfavorablemente en un grado inaceptable.

La intensidad y longitud de onda de la radiación electromagnética pueden seleccionarse rutinariamente basándose en el fotoiniciador de elección. En particular, puede utilizarse una longitud de onda adecuada en la parte UV, visible o IR del espectro.

La invención se ilustrará adicionalmente por los ejemplos siguientes.

### **Ejemplos**

Se preparó una formulación de recubrimiento de imprimación como se indica a continuación.

#### **Formulación del recubrimiento de imprimación (utilizada en los Ejemplos 1-3 y el Ejemplo Comparativo A)**

PTGL 1000 (T-H) <sub>2</sub> *	:	5,00% (p/p)
Irgacure 2959 (Aldrich)	:	0,20% (p/p)
Etanol (Merck, 96%, extrapuro PH EUR, BP)	:	94,8% (p/p)

\* Sintetizado como se describe a continuación

Los componentes arriba mencionados se añadieron a un matraz de vidrio de color pardo y se mezclaron durante una noche (~ 16 horas) a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la formulación de imprimación se había vuelto

un líquido homogéneo con una viscosidad de 6 mPa.s. En esta memoria, la viscosidad se midió en un viscosímetro Brookfield CAP1000, v.1.2 en combinación con un cono n°. 1 a 25°C.

La formulación del recubrimiento de imprimación anterior se aplicó a un alambre Nitinol con camisa de poliuretano que tenía un diámetro exterior de 0,031" (0,79 mm) utilizando un aplicador de recubrimiento Harland 175-24 PCX. Los parámetros de aplicación se muestran en la Tabla 1.

5

Tabla 1. Condiciones de aplicación de la formulación del recubrimiento de imprimación

Sólidos de la imprimación [p/p %]	5
Viscosidad [mPa.s]	6
Velocidad de estirado de la imprimación [cm/s]	4
Tiempo de curado de la imprimación [s]	15

#### Síntesis de PTGL 1000 (T-H)<sub>2</sub>

- 10 En una atmósfera inerte seca se pusieron tolueno-diisocianato (TDI o T, Aldrich, 95% de pureza, 87,1 g, 0,5 moles) Irganox 1035 (Ciba Specialty Chemicals, 0,58 g, 1% en peso con relación a acrilato de hidroxietilo (HEA o H)) y 2-etil-hexanoato de estaño (II) (Sigma, 95% de pureza, 0,2 g, 0,5 moles) en un matraz de 1 litro y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió gota a gota HEA (Aldrich, 96% de pureza, 58,1 g, 0,5 moles) en 30 min, después de lo cual se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción era completa. Se añadió gota a gota poli(2-metil-1,4-butanodiol)-alt-poli(tetrametilenglicol) (PTGL 1000, Hodgaya, M<sub>n</sub> = 1000 g/mol, 250 g, 0,25 moles) en 30 min.

15

Subsiguientemente, la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h, después de lo cual la reacción era completa como se indicaba por GPC (que demostraba el consumo completo de HEA), IR (que exhibía bandas no relacionadas con NCO) y titulación de NCO (contenido de NCO inferior a 0,02% en peso).

#### Ejemplos 1-3:

- 20 Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento hidrófilo (Ejemplos 1-3), todas las cuales comprendían un fotoiniciador Norrish Tipo I (Irgacure 2959) y un fotoiniciador Norrish Tipo II (benzofenona). Con relación al contenido total de sólidos, la formulación de recubrimiento hidrófilo del Ejemplo 2 comprendía dos veces más benzofenona comparada con la formulación de recubrimiento hidrófilo del Ejemplo 1. La formulación de recubrimiento hidrófilo del Ejemplo 3 tenía un contenido total de sólidos mayor que las formulaciones de recubrimiento hidrófilo de los Ejemplos 1 y 2, es decir 8% en peso frente a 4% en peso. Con relación al contenido total de sólidos, las formulaciones de recubrimiento hidrófilo del Ejemplo 2 y el Ejemplo 3 comprendían la misma cantidad de benzofenona.

25

#### Formulaciones de recubrimiento hidrófilo de los Ejemplos 1-3

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
PEG4000DA*	2,00% p	2,00% p	4,00% p
Polivinilpirrolidona (PVP, 1,3M, Aldrich)	2,00% p	2,00% p	4,00% p
Benzofenona (Aldrich)	0,08% p	0,16% p	0,32% p
Irgacure 2959	0,04% p	0,04% p	0,08% p
Tween 80 (agente tensioactivo, Merck)	0,04% p	0,04% p	0,08% p
Agua destilada	47,92% p	47,88% p	45,76% p
MeOH (Merck pa)	47,92% p	47,88% p	45,76% p

\* Sintetizado como se describe a continuación

- 30 Los componentes arriba mencionados se añadieron a matraces de vidrio de color pardo y se mezclaron durante una noche (~ 16 horas) a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente, las formulaciones de recubrimiento hidrófilo se habían vuelto líquidos homogéneos con las viscosidades que se indican en la Tabla 2. En este caso, la viscosidad se midió en un viscosímetro Brookfield CAP1000, v.1.2 en combinación con un cono n°. 1 a 25°C.

#### Experimento Comparativo A

- 35 Para comparación, se preparó una formulación de recubrimiento hidrófilo A sin el fotoiniciador Norrish Tipo II.

#### Formulación de recubrimiento hidrófilo del Experimento Comparativo A

PEG4000DA*	2,00% p
PVP 1,3M	2,00% p
Benzofenona	-

Irgacure 2959	0,04% p
Tween 80	0,04% p
Agua	47,96% p
MeOH	47,96% p

\* Sintetizado como se describe a continuación

5 Los componentes arriba mencionados se añadieron a un matraz de vidrio de color pardo y se mezclaron durante una noche (~ 16 horas) a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la formulación de recubrimiento hidrófilo se había vuelto un líquido homogéneo con la viscosidad que se indica en la Tabla 2. En este caso, la viscosidad de midió en un viscosímetro Brookfield CAP1000, v.1.2 en combinación con un cono n°. 1 a 25°C.

#### Síntesis de PEG4000DA

10 Se disolvieron 150 g (75 mmoles OH) de polietilenglicol (PEG4000, Biochemika Ultra de Fluka, valor OH 28,02 mg KOH/g, 499,5 mew/kg,  $M_n = 4004$  g/moles) en 350 ml de tolueno seco a 45°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,2 g (0,15% p) de Irganox 1035 como estabilizador de radicales. La solución resultante se destiló azeotrópicamente durante una noche (50°C, 70 mbar) haciendo pasar el tolueno condensado sobre tamices moleculares 4Å. Para cada lote de PEG, el valor OH se determinó exactamente por titulación de OH, que se realizó de acuerdo con el método descrito en la cuarta edición de la Farmacopea Europea, párrafo 2.5.3, Valor de Hidroxilo, página 105.

15 Esto hizo posible calcular la cantidad de cloruro de acrilato a añadir y determinar el grado de esterificación del acrilato durante la reacción. Se añadieron a la mixtura de reacción 9,1 g (90 mmoles) de trietilamina, seguidos por adición gota a gota de 8,15 g (90 mmoles) de cloruro de acrilato disueltos en 50 ml de tolueno en 1 hora. La trietilamina y el cloruro de acrilato eran líquidos incoloros. La mixtura de reacción se agitó durante 2 a 4 horas a 45°C en atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se mantuvo la temperatura a 45°C para prevenir la cristalización del PEG. Para determinar la conversión, se retiró una muestra de la mixtura de reacción, se secó y se disolvió en cloroformo deuterado. Se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA) y se registró un espectro  $^1\text{H-NMR}$ . TFAA reacciona con cualesquiera grupos hidroxilo remanentes para formar un éster trifluoroacético, lo cual puede detectarse fácilmente utilizando espectroscopia  $^1\text{H-NMR}$  (la señal de triplete de los protones metileno en la posición  $\alpha$  del grupo ácido trifluoroacético (g, 4,45 ppm) puede distinguirse claramente de la señal de los grupos metileno en la posición  $\alpha$  del éster acrilato (d, 4,3 ppm)). Para un grado de esterificación del acrilato menor que 98%, se añadieron 10 mmoles adicionales de cloruro de acrilato y trietilamina a la mixtura de reacción dejando que la misma reaccionara durante una hora. Para un grado de esterificación del acrilato > 98%, la solución caliente se filtró para eliminar las sales hidrocioruro de trietilamina.

20 Aproximadamente 300 ml de tolueno se eliminaron a vacío (50°C, 20 mbar). La solución remanente se mantuvo a 45°C en un embudo de goteo calentado y se añadió gota a gota a 1 litro de dietil-éter (enfriado en un baño de hielo). La suspensión de éter se enfrió durante una hora antes de obtener el producto PEG-diacrilato por filtración. El producto se secó durante una noche a la temperatura ambiente en atmósfera de aire a presión reducida (300 mbar). Rendimiento: 80-90% como cristales blancos.

25 Se aplicaron las formulaciones de recubrimiento hidrófilo 1, 2, A y 3 al alambre de Nitinol con camisa de poliuretano con recubrimiento de imprimación utilizando un aplicador Harland 175-24 PCX. Para cada combinación recubrimiento de imprimación/recubrimiento hidrófilo, se utilizaron tres velocidades de estirado diferentes a fin de variar el espesor del recubrimiento. La formulación de recubrimiento hidrófilo 3 comprendía 8% en peso de sólidos, lo cual aumenta adicionalmente el espesor de recubrimiento. Las condiciones relevantes de aplicación utilizadas se representan en la Tabla 2.

Tabla 2: Condiciones de aplicación para las formulaciones de recubrimiento hidrófilo 1, 2, A y 3

	1	2	A	3
Sólidos de la capa de acabado [% p]	4	4	4	8
Viscosidad [mPa.s]	15	17	18	35
Velocidad de estirado de la capa de acabado [cm/s]	4	4	4	2
Tiempo de curado de la capa de acabado [s]	360	360	360	360

40 La longitud de recubrimiento de los alambres Nitinol con camisa de poliuretano era 80 cm para el recubrimiento de imprimación y los recubrimientos hidrófilos. Por término medio, la intensidad de la luz UV en el aplicador de recubrimiento PCX es 60 mW/cm<sup>2</sup> entre 250 y 400 nm, medida con un fotómetro Harland UVR335 (IL1400) en combinación con un detector SED005#989 y un filtro WBS320#27794. El recubrimiento de imprimación se expuso a luz UV durante 15 segundos, mientras que el recubrimiento hidrófilo se expuso durante 360 segundos, correspondiendo a una dosis UV de 0,9 J/cm<sup>2</sup> y 21,6 J/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Para los parámetros de recubrimiento aplicados, véase la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de proceso utilizados en el aplicador de recubrimiento PCX

Tabla de selección de parámetros del Recubrimiento Harland			
Ciclo de Inmersión	Imprimación	Recubrimiento hidrófilo	Unidades
1) Seleccionar el ajuste del embudo	1	2	
2) Mover el portador del dispositivo a su posición	160	160	cm
Velocidad	6,5	6,5	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	s
3) Aviso al Operador	"Poner los dispositivos en el portador y limpiarlos con etanol"		
4) Aviso al Operador	"Retirar los alambres del portador y ponerlos manualmente en los tubos de solución "		
5) Mover el portador del dispositivo a su posición	2,1	2,1	cm
Velocidad	6,5	6,5	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	s
6) Aviso al Operador	"Fijar los alambres al portador del dispositivo"		
7) Pausa de tiempo	10	10	s
8) Desplazar el portador del dispositivo hacia arriba	83	83	
Velocidad	4,0	4,0 o 2,0	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	s
9) Desplazar el portador del dispositivo a su posición	174	174	cm
Velocidad	6,5	6,5	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	s
10) Aviso al Operador	"Cerrar las puertas"		
Ciclo de Curado			
1) Poner en marcha el rotor	4	4	rpm
2) Aplicar toda su potencia a las luces UV	A - D y H - K		
3) Abrir el obturador			
4) Pausa de tiempo	15	360	s
5) Cerrar el obturador			
6) Poner en espera la potencia de las luces UV	A — D y H - K		
7) Parar el rotor			

Tests de untuosidad:

- 5 Los alambres Nitinol con recubrimiento de camisa de poliuretano se sometieron a tests de untuosidad que se realizaron en el Aparato de Ensayos de Fricción Harland FTS5000 (HFT). La fricción en el HFT se midió contra almohadillas de silicona con valor durométrico Shore A60 que emergían en agua desmineralizada. Las condiciones de test se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de test en el aparato de ensayos de fricción Harland

Movimiento de transporte (cm)	10
Fuerza de apriete (g)	300
Velocidad de tracción (cm/s)	1
Tiempo de aceleración(s)	2
Carreras	25
Limpieza de las almohadillas entre las carreras	No

- 10 Después de testar las muestras en el HFT, los alambres Nitinol recubiertos se sometieron a un test más severo por frotamiento manual de las muestras con una gasa de compresas (Johnson & Johnson, almohadilla de gasa, 4 x 4", n°. de pedido 53053). Las muestras, así como las almohadillas de gasa, se impregnaron de agua desmineralizada antes del test de frotamiento. El exceso de agua se exprimió suavemente de la almohadilla de gasa y se envolvió la gasa alrededor de la muestra. La muestra y la gasa se prensaron fuertemente entre el dedo índice y el pulgar, y la
- 15 gasa se desplazó hacia abajo a lo largo de la muestra en una longitud de 20 cm. Esta secuencia se repitió 24 veces (25 frotamientos en total).

Después de los frotamientos con la gasa, las muestras se pusieron de nuevo en el HFT y se realizó un segundo test como se ha descrito en la Tabla 4 sobre las partes de la muestra expuestas a los frotamientos con la gasa.

- 5 Los resultados del test se dan en las Tablas 5, 6, 7 y 8 para los recubrimientos hidrófilos 1, 2, A, y 3, respectivamente. La fuerza de fricción después del test de frotamiento con gasa comparada con la fuerza de fricción antes del test de frotamiento con gasa es una medida de la untuosidad remanente (tanto mejor cuanto más baja se mantiene) y como tal, es una medida de la resistencia al desgaste en condiciones de test severas.

Tabla 5: Fuerza de fricción en HFT del recubrimiento hidrófilo 1 aplicada antes y después del test de frotamiento con gasa.

Fricción en el HFT [g]	
Ciclo 1º antes de los frotamientos con gasa	4,4
Ciclo 25º antes de los frotamientos con gasa	4,5
Ciclo 1º después de 25 frotamientos con gasa	13,1
Ciclo 25º después de 25 frotamientos con gasa	51,7

- 10 Tabla 6: Fuerza de fricción en HFT del recubrimiento hidrófilo 2 aplicada antes y después del test de frotamiento con gasa.

Fricción en el HFT [g]	
Ciclo 1º antes de los frotamientos con gasa	9
Ciclo 25º antes de los frotamientos con gasa	9,2
Ciclo 1º después de 25 frotamientos con gasa	9,7
Ciclo 25º después de 25 frotamientos con gasa	16,5

Tabla 7: Fuerza de fricción en HFT del recubrimiento hidrófilo A aplicada antes y después del test de frotamiento con gasa.

Fricción en el HFT [g]	
Ciclo 1º antes de los frotamientos con gasa	3,3
Ciclo 25º antes de los frotamientos con gasa	3,8
Ciclo 1º después de 25 frotamientos con gasa	28,8
Ciclo 25º después de 25 frotamientos con gasa	>100

- 15 Por los resultados anteriores para el recubrimiento hidrófilo 1 (Ejemplo 1), el recubrimiento hidrófilo 2 (Ejemplo 2) y el recubrimiento hidrófilo A (Experimento Comparativo A) puede deducirse que el recubrimiento hidrófilo A (sin el fotoiniciador Norrish Tipo II) exhibe una resistencia al desgaste significativamente menor que los recubrimientos hidrófilos 1 y 2 (con el fotoiniciador Norrish Tipo II). Para el recubrimiento hidrófilo A, la fricción en el HFT después del test de frotamiento con gasa llega a ser muy alta y aumenta rápidamente con los ciclos múltiples en el HFT, mientras que la fricción después del test de la gasa para el recubrimiento hidrófilo 1 y en particular el recubrimiento hidrófilo 2 (mayor contenido de benzofenona) se halla todavía a un nivel aceptable.
- 20

En la Tabla 8, se da el resultado para el recubrimiento hidrófilo 3, que es un recubrimiento más grueso (debido al mayor contenido de sólidos de la formulación de recubrimiento hidrófilo).

- 25 Tabla 8: Fuerza de fricción en HFT del recubrimiento hidrófilo 3 aplicada antes y después del test de frotamiento con gasa.

Fricción en el HFT [g]	
Ciclo 1º antes de los frotamientos con gasa	5,8
Ciclo 25º antes de los frotamientos con gasa	5,9
Ciclo 1º después de 25 frotamientos con gasa	10,3
Ciclo 25º después de 25 frotamientos con gasa	10,0

Una comparación de los resultados del recubrimiento hidrófilo 3 con los del recubrimiento hidrófilo 2 (mismo contenido de benzofenona basado en sólidos) muestra que los recubrimientos más gruesos obtenidos a partir de una formulación de recubrimiento hidrófilo que comprende benzofenona proporcionan una resistencia al desgaste mayor aún.

5

## REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de recubrimiento para preparar un recubrimiento hidr3filo, en la cual la formulaci3n de recubrimiento hidr3filo comprende
- 5 (a) un pol3mero hidr3filo,  
 (b) un pol3mero de soporte que comprende una cadena principal y al menos dos restos reactivos capaces de experimentar reacciones de polimerizaci3n, en donde el pol3mero de soporte tiene un peso molecular medio num3rico comprendido en el intervalo de 750-20.000 g/mol, preferiblemente 1.000-15.000 g/mol, m3s preferiblemente 1.100-10.000 g/mol, en particular 1.200-7.000, y de modo m3s particular 1.400-5.000 g/mol;
- 10 (c) un fotoiniciador Norrish Tipo I; y  
 (d) un fotoiniciador Norrish Tipo II.
2. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la cual el fotoiniciador Norrish Tipo I se selecciona del grupo constituido por derivados de benzo3na, metilolbenzo3na y derivados de 4-benzoil-1,3-dioxolano, bencilcetales,  $\alpha,\alpha$ -dialcoxiacetofenonas,  $\alpha$ -hidroxi-alquilfenonas,  $\alpha$ -aminoalquilfenonas, 3xidos de acilfosfina, 3xidos de bisacilfosfina, sulfuros de acilfosfina y derivados halogenados de acetofenona.
- 15 3. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 2, en la cual el fotoiniciador Norrish Tipo II se selecciona del grupo constituido por cetonas arom3ticas tales como benzofenona, xantona, derivados de benzofenona (v.g. clorobenzofenona), mezclas de benzofenona y derivados de benzofenona (v.g. Photocure 81, una mezcla 50/50 de 4-metil-benzofenona y benzofenona), Cetona de Michler, Etil-Cetona de Michler, tioxantona y otros derivados de xantona como Quantacure ITX (isopropil-tioxantona), benzilo, antraquinonas (v.g. 2-etil-antraquinona), cumarina, o derivados qu3micos o combinaciones de estos fotoiniciadores.
- 20 4. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual la ratio en peso de fotoiniciador Norrish Tipo I a fotoiniciador Norrish Tipo II est3 comprendida entre 10:1 y 1:10, preferiblemente entre 5:1 y 1:5.
- 25 5. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la cual la cantidad total de fotoiniciador en la formulaci3n de recubrimiento est3 comprendida entre 0,2 y 10% en peso, preferiblemente entre 0,8 y 8% en peso, basado en el peso total del recubrimiento seco.
6. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual el pol3mero hidr3filo es un pol3mero hidr3filo no i3nico seleccionado del grupo constituido por poli(lactamas), por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo- y copol3meros de 3cido acr3lico y 3cido metacr3lico, poli(alcohol vin3lico), polivinil3teres, copol3meros basados en anh3drido maleico, poli3steres, vinilaminas, polietileniminas, poli(3xidos de etileno), poli(3xidos de propileno), poli(3cidos carbox3licos), poliamidas, polianh3dridos, polifosfacenos, compuestos celul3sicos, por ejemplo metil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroximetil-celulosa, e hidroxipropilcelulosa, heparina, dextrano, polip3ptidos, por ejemplo col3genos, fibrinas, y elastina, polisac3ridos, por ejemplo quitosano, 3cido hialur3nico, alginatos, gelatina, y quitina, poli3steres, por ejemplo polilactidas, poliglicolidas, y policaprolactonas, polip3ptidos, por ejemplo col3geno, 3lmina, oligop3ptidos, polip3ptidos, p3ptidos de cadena corta, prote3nas, y oligonucle3tidos.
- 30 7. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual el pol3mero hidr3filo es un polielectr3lito seleccionado del grupo constituido por homo- y co-pol3meros de 3cido acr3lico, sales de homo- y co-pol3meros de 3cido metacr3lico, sales de homo- y co-pol3meros de 3cido maleico, sales de homo- y co-pol3meros de 3cido fum3rico, sales de homo- y co-pol3meros de mon3meros que comprenden grupos 3cido sulf3nico, homo- y co-pol3meros de mon3meros que comprenden sales de amonio cuaternario y mixturas y/o derivados de los mismos.
- 40 8. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende a la vez un pol3mero no i3nico seleccionado del grupo definido en la reivindicaci3n 6 y un polielectr3lito seleccionado del grupo definido en la reivindicaci3n 7.
- 45 9. Formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la cual la cadena principal del pol3mero de soporte se selecciona del grupo constituido por poli3teres, polio3teres, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), poliep3xidos, poliamidas, poliacrilamidas, poli(met)acr3licos, polioxazolonas, poli(alcoholes vin3licos), poli(etilen-iminas), poli3steres como poliorto3steres y copol3meros alqu3dicos, polip3ptidos, y polisac3ridos tales como celulosa y almid3n o cualquier combinaci3n de los anteriores y en la cual los al menos 2 restos reactivos se seleccionan del grupo constituido por alquenos, amino, amido, sulfhidrilo (SH), 3steres insaturados tales como acrilato y metacrilato, 3teres insaturados, amidas insaturadas, y resinas alqu3dicas/secas.
- 50 10. Recubrimiento hidr3filo que puede obtenerse por curado de una formulaci3n de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 55 11. Recubrimiento untuoso que puede obtenerse por aplicaci3n de un fluido humectante a un recubrimiento hidr3filo de acuerdo con la reivindicaci3n 10.

12. Recubrimiento untuoso de acuerdo con la reivindicación 11 que tiene una untuosidad inicial después de 1 ciclo como se mide en un Aparato de Ensayos de Fricción Harland FTS de 20 g o menos.
13. Recubrimiento untuoso de acuerdo con la reivindicación 10 que tiene una resistencia al desgaste, como se mide en un Aparato de Ensayos de Fricción Harland FTS después de 25 frotamientos con gasa, de 60 g o menos para una fuerza de pinzamiento de 300 g.
14. Sistema de recubrimiento para preparación de un recubrimiento untuoso, comprendiendo dicho sistema de recubrimiento una formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un fluido humectante que comprende un polielectrolito.
15. Uso de un fotoiniciador Norrish Tipo I y un fotoiniciador Norrish Tipo II en un recubrimiento untuoso en el cual la resistencia al desgaste, como se mide en un Aparato de Ensayos de Fricción Harland FTS después de 25 frotamientos con gasa es 60 g o menos para una fuerza de pinzamiento de 300 g.
16. Artículo que comprende al menos un recubrimiento hidrófilo o recubrimiento untuoso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13.
17. Artículo de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual el artículo es un dispositivo o componente médico.
18. Dispositivo o componente médico de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende un catéter, un tubo médico, un alambre de guía, un stent, o una membrana.
19. Método de formación de un recubrimiento hidrófilo sobre un sustrato, comprendiendo el método
- aplicar una formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 a al menos una superficie del artículo;
  - y dejar que la formulación de recubrimiento se cure por exposición de la formulación a radiación electromagnética activando con ello el iniciador.