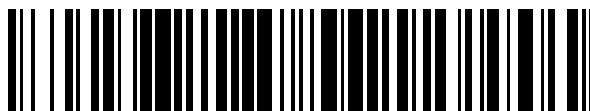


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 826**

51 Int. Cl.:
A61L 29/08 (2006.01) **C09D 175/04** (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/12 (2006.01)
C08G 18/28 (2006.01)
C08G 18/44 (2006.01)
C08G 18/66 (2006.01)
C08G 18/72 (2006.01)
C08G 18/75 (2006.01)
C09D 175/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09723136 .9**
96 Fecha de presentación: **16.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2265296**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **Aparatos médicos con recubrimientos hidrófilos**

30 Prioridad:
20.03.2008 EP 08153059

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
Bayer MaterialScience AG
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:
KÖCHER, Jürgen

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 388 826 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

Aparatos médicos con recubrimientos hidrófilos

5 La invención se refiere a aparatos médicos con recubrimientos hidrófilos y compatibles con la sangre de poliuretano. Estos aparatos médicos con calidad superficial mejorada ofrecen ventajas en la aplicación debido a un menor rozamiento y por su capacidad para reducir el riesgo de coágulos de sangre en contacto con la sangre.

10 El uso de aparatos médicos, por ejemplo de catéteres, puede mejorarse enormemente equipándolos con superficies hidrófilas. El uso y el desplazamiento de catéteres urinarios o para vasos sanguíneos se facilitan por el hecho de que las superficies hidrófilas adsorben una película de agua en contacto con sangre u orina. Mediante esto se reduce el rozamiento de la superficie del catéter con las paredes de los vasos, de manera que el catéter puede colocarse y moverse más fácilmente. También pueden mojarse directamente los aparatos antes de la intervención para reducir el rozamiento mediante la formación de una película de agua homogénea. Los pacientes afectados tienen menos dolores, y de esta manera se reduce el riesgo de lesionar las paredes de los vasos. Además, en la aplicación de catéteres siempre existe el riesgo de que se formen coágulos de sangre.

Por el estado de la técnica se conocen en sí catéteres con superficies hidrofílicas.

15 Así, por ejemplo, el documento WO 99/38545 A1 describe catéteres que en una primera forma de realización están constituidos por un recubrimiento de base y un recubrimiento hidrófilo deslizante. Además, en este estado de la técnica también se describe una forma de realización en la que sólo se usa un recubrimiento deslizante, es decir, un sistema de recubrimiento sin recubrimiento de base. En este caso se usa un recubrimiento deslizante de un poliuretano.

20 Por el documento WO 2006/037321 A1 se conocen aparatos médicos con una superficie hidrófila humedecida que mejorará las propiedades de deslizamiento del aparato. La superficie se forma por una composición de recubrimiento con un polímero hidrófilo y un agente humectante que comprende agua y al menos un lubricante.

25 Por el documento US 2003/0203991 A1 se conocen materiales de recubrimiento hidrófilos que se basan en mezclas de polímeros hidrófobos con hidrófilos. Composiciones de recubrimiento correspondientes para aparatos médicos comprenden (a) una matriz polimérica acuosa; (b) un polímero hidrófilo; (c) un óxido metálico coloidal y (d) un reticulante. La hidrofilia necesaria del recubrimiento según el documento US 2003/0203991 A1 se consigue por el polímero (b) que está incorporado en la matriz polimérica correspondiente. Como matriz polimérica, pero no como polímero hidrófilo, también se usan, entre otras, dispersiones de poliuretano.

30 Las mezclas de poliuretano y polivinilpirrolidona como constituyente hidrofílico se describen además en el documento US 5.061.424. Además, los documentos US 5.041.100 y US 2005/054774 A1 describen respectivamente composiciones de recubrimiento que contienen poliuretano con poli(óxido de etileno) (documento US 5.041.100) o acrilatos (US 2005/054774) como constituyentes hidrofílicos.

35 El documento US 2006/040253 A1 describe el recubrimiento hidrófilo de aparatos médicos para mejorar las propiedades de deslizamiento, presentando la composición al menos un polímero deslizante soluble en agua y un polímero insoluble. El polímero deslizante soluble en agua se selecciona, entre otros, del grupo constituido por poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(alcohol etilvinílico), poli(acetato de etilvinilo) y polivinilpirrolidona, mientras que el polímero insoluble se forma, entre otros, por poliuretanos, poliésteruretanos y poliéteruretanos.

Los poliéterpoliuretanos alifáticos para recubrimientos hidrófilos también pueden obtenerse comercialmente, así, por ejemplo, Tecogel[®] (Thermedics Polymer Products) o Hydroslip[®] (CardioTech International Inc.).

40 Tanto las mezclas descritas en la bibliografía como también los poliéterpoliuretanos que pueden obtenerse comercialmente presentan distintas desventajas. Las mezclas son sistemas de varios componentes y, por tanto, son de preparación compleja, especialmente también aquellos sistemas que se sintetizan mediante enlace covalente de dos polímeros (véase el documento US 2003/0203991 A1).

45 Como alternativa a los sistemas de recubrimiento a partir de una solución orgánica también son concebibles poliuretanos dispersos en medio acuoso. Una desventaja de aquellas dispersiones acuosas es que, debido al tamaño de las partículas dispersadas, los recubrimientos son relativamente rugosos. Las películas de polímeros de dispersión normalmente tampoco son suficientemente estables. Por tanto, al igual que antes existe la necesidad de sistemas de recubrimiento hidrófilos que se preparen a partir de poliuretano.

50 En este contexto, el documento US 5.589.563 recomienda el uso de recubrimientos con grupos terminales modificados en la superficie para polímeros usados en el sector de la biomedicina y los recubrimientos poliméricos comprenden diferentes grupos terminales que se seleccionan de aminas, alcoholes fluorados, polidimetilsiloxanos y

poli(óxido de etileno) terminados con amina. Sin embargo, estos polímeros no presentan propiedades satisfactorias como recubrimiento para aparatos médicos, especialmente en cuanto a la hidrofilia requerida.

5 Por tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar inicialmente aparatos médicos con superficies hidrófilas. Como estas superficies se usan frecuentemente en contacto con sangre, las superficies de estos materiales también poseerán una buena compatibilidad con la sangre y especialmente reducirán el riesgo de formación de coágulos de sangre.

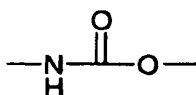
Es objeto de esta invención el uso de una solución que contiene al menos una poliuretanoarea, estando la poliuretanoarea terminada con una unidad copolimérica de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), para la preparación de un recubrimiento para un aparato médico.

10 Los aparatos médicos comprenden al menos un recubrimiento que contiene al menos una poliuretanoarea que está terminada con una unidad copolimérica de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

15 Según la invención se encontró que las composiciones de estas poliuretanoareas especiales en soluciones son excelentemente adecuadas para la preparación de recubrimientos sobre aparatos médicos, proveen a éstos de un recubrimiento deslizante excelente y al mismo tiempo reducen el riesgo de formación de coágulos de sangre durante el tratamiento con el aparato médico.

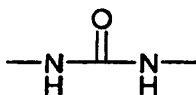
Las poliuretanoareas en el sentido de la presente invención son compuestos poliméricos que presentan

(a) al menos dos unidades de repetición que contienen grupos uretano de la siguiente estructura general



y

20 al menos una unidad de repetición que contiene grupos urea



25 Las composiciones de recubrimiento que van a usarse según la invención se basan en poliuretanoareas que esencialmente no presentan modificación iónica. En el marco de la presente invención se entiende por esto que las poliuretanoareas que van a usarse según la invención no presentan esencialmente grupos iónicos como especialmente grupos sulfonato, carboxilato, fosfato y fosfonato.

30 Por el término "esencialmente ningún grupo iónico" se entiende en el marco de la presente invención que el recubrimiento resultante de la poliuretanoarea presenta grupos iónicos con una proporción de en general como máximo del 2,50 % en peso, especialmente como máximo del 2,00 % en peso, preferiblemente como máximo del 1,50 % en peso, con especial preferencia como máximo del 1,00 % en peso, especialmente como máximo del 0,50 % en peso, todavía más especial ningún grupo iónico. Por tanto, se prefiere especialmente que la poliuretanoarea no presente grupos iónicos, ya que la alta concentración de iones en solución orgánica conduce además a que el polímero ya no sea suficientemente soluble y, por tanto, no puedan obtenerse soluciones estables. En caso de que el poliuretano usado según la invención presente grupos iónicos, entonces se trata preferiblemente de carboxilatos.

35 Las poliuretanoareas previstas según la invención para el recubrimiento de aparatos médicos son preferiblemente esencialmente moléculas lineales, pero también pueden ser ramificadas, lo que sin embargo se prefiere menos. Por moléculas esencialmente lineales se entiende sistemas ligeramente reticulados que presentan un poliolicarbonato con una funcionalidad hidroxilo promedio de preferiblemente 1,7 a 2,3, especialmente de 1,8 a 2,2, con especial preferencia de 1,9 a 2,1.

40 El peso molecular numérico medio de las poliuretanoareas preferiblemente usadas según la invención asciende preferiblemente a 1000 a 200000, con especial preferencia a 5000 a 100000. A este respecto, el peso molecular numérico medio se mide contra poliestireno como patrón en dimetilacetamida a 30 °C.

Poliuretanoareas

A continuación se describen más detalladamente los sistemas de recubrimiento a base de poliuretanoareas que van a usarse según la invención.

Las poliuretanoideas usadas según la invención en los recubrimientos de aparatos médicos se forman mediante reacción de al menos un componente de poliolicarbonato, al menos un componente de poliisocianato, al menos un éter de polioxialquileo, al menos una diamina y/o un aminoalcohol y dado el caso un componente de polioli.

(a) Poliolicarbonato

5 La composición del recubrimiento previsto según la invención de una poliuretanoidea presenta unidades que tienen su origen en al menos un policarbonato.

El componente de poliolicarbonato usado a este respecto en una forma de realización es un policarbonato que contiene grupos hidroxilo.

10 En principio, para la introducción de unidades basadas en un policarbonato que contiene grupos hidroxilo son adecuados compuestos polihidroxílicos con una funcionalidad hidroxilo promedio de 1,7 a 2,3, preferiblemente de 1,8 a 2,2, con especial preferencia de 1,9 a 2,1.

15 Como policarbonatos que presentan grupos hidroxilo se consideran policarbonatos del peso molecular determinado por el índice de OH de preferiblemente 400 a 6000 g/mol, con especial preferencia de 500 a 5000 g/mol, especialmente de 600 a 3000 g/mol, que pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de derivados de ácido carbónico como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno con polioles, preferiblemente dioles. Como dioles de este tipo se consideran, por ejemplo, etilenglicol, 1,2- y 1,3-propanodiol, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentilglicol, 1,4-bishidroximetilciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetilpentano-1,3-diol, di-, tri- o tetraetilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A, tetrabromobisfenol A, pero también dioles modificados con lactona.

20 El componente de diol contiene preferiblemente del 40 al 100 % en peso de hexanodiol, preferiblemente de 1,6-hexanodiol y/o derivados de hexanodiol, preferiblemente aquellos que, además de grupos OH terminales, presentan grupos éter o éster, por ejemplo, productos que se obtuvieron mediante reacción de 1 mol de hexanodiol con al menos 1 mol, preferiblemente 1 a 2 moles, de caprolactona o por eterificación de hexanodiol consigo mismo dando di- o trihexilenglicol. También pueden usarse poliéter-polidiolcarbonatos. Los policarbonatos de hidroxilo serán esencialmente lineales. Sin embargo, dado el caso pueden ramificarse ligeramente por la incorporación de componentes polifuncionales, especialmente polioles de bajo peso molecular. Para esto son adecuados, por ejemplo, glicerina, trimetilolpropano, 1,2,6-hexanotriol, 1,2,4-butanotriol, trimetilolpropano, pentaeritritol, qunitol, manitol, sorbitol, metilglucósido o 1,3,4,6-dianhidrohexitoles. Se prefieren aquellos policarbonatos a base de 1,6-hexanodiol, así como co-dioles de acción modificadora como, por ejemplo, 1,4-butanodiol o también de ϵ -caprolactona. Otros polidiolcarbonatos preferidos son aquellos a base de mezclas de 1,6-hexanodiol y 1,4-butanodiol.

25 El policarbonato está construido preferiblemente esencialmente lineal y sólo presenta una reticulación insignificadamente tridimensional, de manera que se forman poliuretanos que presentan la especificación previamente mencionada.

(b) Poliisocianato

35 La composición del recubrimiento previsto según la invención de una poliuretanoidea presenta unidades que tienen su origen en al menos un poliisocianato.

40 Como poliisocianatos (b) pueden usarse todos los isocianatos aromáticos, aralifáticos, alifáticos y cicloalifáticos conocidos para el experto de una funcionalidad NCO promedio ≥ 1 , preferiblemente ≥ 2 , por separado o en mezclas discretionales entre sí, siendo irrelevante si éstos se prepararon según el procedimiento con fosgeno o libre de fosgeno. Éstos también pueden presentar estructuras de iminoxadiazindiona, isocianurato, uretdiona, uretano, alofanato, biuret, urea, oxadiazintriona, oxazolidinona, acilurea y/o de carbodiimida. Los poliisocianatos pueden usarse por separado o en mezclas discretionales entre sí.

45 Preferiblemente se usan isocianatos de la serie de los representantes alifáticos o cicloalifáticos, presentando éstos un esqueleto básico de carbono (sin los grupos NCO contenidos) de 3 a 30, preferiblemente de 4 a 20 átomos de carbono.

50 Compuestos especialmente preferidos del componente (b) se corresponden con el tipo previamente mencionado con grupos NCO alifática y/o cicloalifáticamente unidos como, por ejemplo, éter bis-(isocianatoalquílico), bis- y tris-(isocianatoalquil)bencenos, bis- y tris-(isocianatoalquil)toluenos, así como bis- y tris-(isocianatoalquil)xilenos, propanodiisocianatos, butanodiisocianatos, pentanodiisocianatos, hexanodiisocianatos (por ejemplo, hexametilendiisocianato, HDI), heptanodiisocianatos, octanodiisocianatos, nonanodiisocianatos (por ejemplo, trimetil-HDI (TMDI) generalmente como mezcla de los isómeros 2,4,4 y 2,2,4), nonanotriisocianatos (por ejemplo, 4-

isocianatometil-1,8-octanodiisocianato), decanodiisocianatos, decanotriisocianatos, undecanodiisocianatos, undecanotriisocianatos, dodecanodiisocianatos, dodecanotriisocianatos, 1,3-, así como 1,4-bis(isocianatometil)ciclohexanos (H₆XDI), 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (isoforondiisocianato, IPDI), bis-(4-isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) o bis-(isocianatometil)norbornano (NBDI).

- 5 Compuestos muy especialmente preferidos del componente (b) son hexametilendiisocianato (HDI), trimetil-HDI (TMDI), 2-metilpentano-1,5-diisocianato (MPDI), isoforondiisocianato (IPDI), 1,3-, así como 1,4-bis(isocianatometil)ciclohexano (H₆XDI), bis(isocianatometil)norbornano (NBDI), 3(4)-isocianatometil-1-metilciclohexilisocianato (IMCI) y/o 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) o mezclas de estos isocianatos. Otros ejemplos son derivados de los diisocianatos anteriores con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminoxadiazindiona y/o de oxadiazintriona con más de dos grupos NCO.

La cantidad de constituyente (b) en el recubrimiento según la invención asciende preferiblemente a 1,0 a 3,5 moles, con especial preferencia a 1,0 a 3,3 moles, especialmente a 1,0 a 3,0 moles, respectivamente referido al constituyente (a) del recubrimiento que va a usarse según la invención.

(c) Diamina o aminoalcohol

- 15 La composición del recubrimiento previsto según la invención de una poliuretanoúrea presenta unidades que tienen su origen en al menos una diamina o un aminoalcohol y que sirven de los llamados extensores de cadena (c).

Extensores de cadena de este tipo son, por ejemplo, di- o poliaminas, así como hidrazidas, por ejemplo, hidracina, etilendiamina, 1,2- y 1,3-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano, isoforondiamina, mezclas de isómeros de 2,2,4- y 2,4,4-trimetilhexametildiamina, 2-metilpentametildiamina, dietilentriammina, 1,3- y 1,4-xililendiamina, $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3- y -1,4-xililendiamina y 4,4-diaminodiecilohexilmetano, dimetiletildiamina, hidracina, dihidrazida de ácido adípico, 1,4-bis(aminometil)ciclohexano, 4,4'-diamino-3,3'-dimetildiecilohexilmetano y otros di- y tetraalquil (C₁-C₄)-diecilohexilmetanos, por ejemplo, 4,4'-diamino-3,5-dietil-3',5'-diisopropildiecilohexilmetano.

25 Como diaminas o aminoalcoholes se consideran en general diaminas o aminoalcoholes de bajo peso molecular que contienen hidrógeno activo con diferente reactividad hacia grupos NCO como compuestos que, además de un grupo amino primario, también presentan grupos amino secundarios, o además de un grupo amino (primario o secundario) también grupos OH. Ejemplos de éstas son aminas primarias y secundarias como 3-amino-1-metilaminopropano, 3-amino-1-etilaminopropano, 3-amino-1-ciclohexilaminopropano, 3-amino-1-metilaminobutano, además de aminoalcoholes como N-aminoetiletanolamina, etanolamina, 3-aminopropanol, neopentanolamina y con especial preferencia dietanolamina.

30 El constituyente (c) de la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención puede usarse en su preparación como extensor de cadena.

La cantidad de constituyente (c) en la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención asciende preferiblemente a 0,1 a 1,5 moles, con especial preferencia a 0,2 a 1,3 moles, especialmente a 0,3 a 1,2 moles, referidos respectivamente al constituyente (a) de la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención.

(d) Éter de polioxilalquileo

40 La poliuretanoúrea usada en la presente invención presenta unidades que tienen su origen en un copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Estas unidades de copolímeros están presentes en la poliuretanoúrea como grupos terminales y provocan una hidrofiliación de las composiciones de recubrimiento según la invención.

Compuestos no iónicamente hidrofiliantes (d) son, por ejemplo, poliéteralcoholes de poli(óxido de alquileo) monohidroxílicos que presentan de media estadística 5 a 70, preferiblemente 7 a 55, unidades de óxido de etileno por molécula como son accesibles de forma en sí conocida por alcoxilación de moléculas de iniciador adecuadas (por ejemplo, en Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 4ª edición, tomo 19, Verlag Chemie, Weinheim pág. 31-38).

50 Moléculas de iniciador adecuadas son, por ejemplo, monoalcoholes saturados como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, los pentanoles, hexanoles, octanoles y nonanoles isoméricos, n-decanol, n-dodecanol, n-tetradecanol, n-hexadecanol, n-octadecanol, ciclohexanol, los metilciclohexanoles isoméricos o hidroximetilciclohexano, 3-etil-3-hidroximetiloxetano o alcohol tetrahidrofurfurílico, éteres monoalquílicos de dietilenglicol como, por ejemplo, éter monobutílico de dietilenglicol, alcoholes insaturados como alcohol alílico, alcohol 1,1-dimetilalílico o alcohol oleico, alcoholes aromáticos como fenol, los cresoles o metoxifenoles isoméricos,

5 alcoholes aralifáticos como alcohol bencílico, alcohol anísico o alcohol cinámico, monoaminas secundarias como dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, bis-(2-etilhexil)-amina, N-metil- y N-etilciclohexilamina o dicitlohexilamina, así como aminas secundarias heterocíclicas como morfolina, pirrolidina, piperidina o 1H-pirazol. Las moléculas de iniciador preferidas son monoalcoholes saturados. Como molécula de iniciador se usa con especial preferencia éter monobutílico de dietilenglicol.

Los óxidos de alquileo óxido de etileno y óxido de propileno pueden usarse en orden discrecional o también en mezcla en la reacción de alcoxilación.

10 En el caso de los poliéteralcoholes de poli(óxido de alquileo) se trata de poliéteres de poli(óxido de alquileo) mixtos de óxido de etileno y óxido de propileno cuyas unidades de óxido de alquileo están constituidas preferiblemente por al menos el 30 % en moles, con especial preferencia por al menos el 40 % en moles, de unidades de óxido de etileno. Compuestos no iónicos preferidos son poliéteres de poli(óxido de alquileo) mixtos monofuncionales que presentan al menos el 40 % en moles de unidades de óxido de etileno y como máximo el 60 % en moles de unidades de óxido de propileno.

15 El peso molar promedio del éter de polioxialquileo asciende preferiblemente a 500 g/mol a 5000 g/mol, con especial preferencia a 1000 g/mol a 4000 g/mol, especialmente a 1000 a 3000 g/mol.

La cantidad de constituyente (d) en la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención asciende preferiblemente a 0,01 a 0,5 moles, con especial preferencia a 0,02 a 0,4 moles, especialmente a 0,04 a 0,3 moles, respectivamente referidos al constituyente (a) de la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención.

20 Además, según la invención pudo mostrarse que las poliuretanoideas con grupos terminales que se basan en éteres de polioxialquileo mixtos de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) son especialmente adecuadas para generar recubrimientos con una alta hidrofilia. Como se muestra más adelante en comparación con poliuretanoideas que sólo están terminadas con poli(óxido de etileno), los recubrimientos según la invención producen un ángulo de contacto claramente bajo y, por tanto, están configurados de forma más hidrófila.

25 **(e) Polioles**

En otra forma de realización, la composición del recubrimiento previsto según la invención de una poliuretanoidea comprende unidades adicionales que tienen su origen en al menos un poliol.

30 Los polioles de bajo peso molecular usados para la síntesis de las poliuretanoideas (e) producen generalmente un refuerzo y/o una ramificación de la cadena polimérica. El peso molecular asciende preferiblemente a 62 a 500 g/mol, con especial preferencia a 62 a 400 g/mol, especialmente a 62 a 200 g/mol.

35 Polioles adecuados pueden contener grupos alifáticos, alicíclicos o aromáticos. Aquí son de mencionar, por ejemplo, los polioles de bajo peso molecular con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono por molécula como, por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,3-butilenglicol, ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodimetanol, 1,6-hexanodiol, neopentilglicol, éter dihidroxietílico de hidroquinona, bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano), bisfenol A hidrogenado (2,2-bis(4-hidroxiciclohexil)propano), así como trimetilolpropano, glicerina o pentaeritritol y mezclas de éstos, y dado el caso también otros polioles de bajo peso molecular. También pueden usarse ésterdioles como, por ejemplo, éster de ácido α -hidroxibutil- ϵ -hidroxi-caproico, éster de ácido ω -hidroxihexil- γ -hidroxibutírico, éster (β -hidroxietílico) de ácido adípico o éster bis(β -hidroxietílico) de ácido tereftálico.

40 La cantidad de constituyente (e) en la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención asciende preferiblemente a 0,05 a 1,0 mol, con especial preferencia a 0,05 a 0,5 moles, especialmente a 0,1 a 0,5 moles, referidos respectivamente al constituyente (a) de la composición de recubrimiento que va a usarse según la invención.

(f) Otras unidades estructurales que contienen amina y/o hidroxil (componente estructural)

45 La reacción del componente que contienen isocianato (b) con los compuestos con funcionalidad hidroxil o amina (a), (c), (d) y dado el caso (e) se realiza normalmente manteniendo un ligero exceso de NCO en comparación con los compuestos hidroxílicos o de amina reactivos. En este caso, en el punto final de la reacción, al alcanzar una viscosidad objetiva siempre quedan todavía restos de isocianato activo. Estos restos deben bloquearse para que no tenga lugar una reacción con grandes cadenas poliméricas. Una reacción de este tipo conduce a reticulación tridimensional y gelificación del lote. El procesamiento de una solución de recubrimiento de este tipo sólo es posible limitadamente o ya no es posible. Los lotes contienen normalmente altas cantidades de alcoholes. En el transcurso de varias horas en reposo o al agitar el lote a temperatura ambiente, estos alcoholes bloquean los grupos isocianato

todavía presentes.

Pero si quiere bloquearse rápidamente el contenido de isocianato todavía restante, los recubrimientos de poliuretano previstos según la invención también pueden contener monómeros (f) que se encuentran respectivamente en los extremos de cadena y terminan éstas.

5 Estas unidades estructurales se derivan, por una parte, de compuestos monofuncionales reactivos con grupos NCO como monoaminas, especialmente aminas mono-secundarias, o monoalcoholes. Aquí son de mencionar, por ejemplo, etanol, n-butanol, éter monobutílico de etilenglicol, 2-etilhexanol, 1-octanol, 1-dodecanol, 1-hexadecanol, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, octilamina, laurilamina, estearilamina, isononiloxipropilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, N-metilaminopropilamina, dietil(metil)aminopropilamina, morfolina, piperidina y derivados sustituidos adecuados de los mismos.

10 Como las unidades estructurales (f) se usan esencialmente en los recubrimientos según la invención para destruir el exceso de NCO, la cantidad requerida depende esencialmente de la cantidad del exceso de NCO y no puede especificarse en general.

15 Preferiblemente, durante la síntesis se renuncia a estas unidades estructurales. A este respecto, el isocianato todavía no reaccionado se convierte preferiblemente en uretanos terminales mediante los alcoholes disolventes contenidos en concentraciones muy grandes.

(g) Otros constituyentes

20 Los recubrimientos de poliuretano previstos según la invención pueden contener además otros constituyentes habituales para el fin previsto como aditivos y cargas. Un ejemplo de éstos son principios activos farmacológicos, fármacos y aditivos que promueven la liberación de principios activos farmacológicos (aditivos eluyentes de fármacos, de "drug-eluting-additives").

25 Principios activos farmacológicos o fármacos que pueden usarse en los recubrimientos según la invención sobre los aparatos médicos son, en general, por ejemplo, agentes tromborresistentes, agentes antibióticos, agentes antitumorales, hormonas de crecimiento, agentes antivíricos, agentes antiangiogénicos, agentes angiogénicos, agentes antimitóticos, agentes antiinflamatorios, agentes reguladores del ciclo celular, agentes genéticos, hormonas, así como sus homólogos, derivados, fragmentos, sales farmacéuticas y combinaciones de los mismos.

30 Por tanto, ejemplos específicos de principios activos farmacológicos o fármacos de este tipo incluyen agentes tromborresistentes (no trombogénicos) u otros agentes para suprimir una trombosis aguda, estenosis o reestenosis tardía de las arterias, por ejemplo, heparina, estreptocinasa, urocinasa, activador del plasminógeno tisular, agente anti-tromboxano-B₂; agente anti-B-tromboglobulina, prostaglandina E, aspirina, dipiridimol, agente anti-tromboxano-A₂, anticuerpo monoclonal murino 7E3, triazolopirimidina, ciprosteno, hirudina, ticlopidina, nicorandilo, etc. Un factor de crecimiento también puede usarse como fármaco para suprimir hiperplasia fibromuscular en el sitio de estenosis arterial, o puede usarse cualquier otro inhibidor discrecional del crecimiento celular en el sitio de estenosis.

35 El principio activo farmacológico o el fármaco también puede estar constituido por un vasodilatador para contrarrestar vasoespasmos, por ejemplo, un agente antiespasmolítico como papaverina. El fármaco puede ser en sí un agente vasoactivo como antagonistas del calcio, o agonistas o antagonistas α - y β -adrenérgicos. Adicionalmente, el agente terapéutico puede ser un agente adherente biológico como cianoacrilato de calidad médica o fibrina que se usa, por ejemplo, para pegar una válvula de tejido a la pared de una arteria coronaria.

40 El agente terapéutico puede ser además un agente antineoplásico como 5-fluorouracilo, preferiblemente con un vehículo de liberación controlada para el agente (por ejemplo, para la aplicación de un agente antineoplásico de liberación controlada continua en un sitio de tumor).

45 El agente terapéutico puede ser un antibiótico, preferiblemente en combinación con un vehículo de liberación controlada para la liberación continua del recubrimiento de un aparato médico en un foco de infección localizado dentro del cuerpo. Similarmente, el agente terapéutico puede contener esteroides con el fin de suprimir una inflamación en tejido localizado o por otros motivos.

Ejemplos específicos de fármacos adecuados comprenden:

(a) heparina, sulfato de heparina, hirudina, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, agentes líticos, incluidos urocinasa y estreptocinasa, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados y sales farmacéuticas de los mismos;

50 (b) agentes antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, vacomicinas, aminoglucósidos, quinolonas,

polimixinas, eritromicinas; tetraciclinas, cloranfenicoles, clindamicinas, lincomicinas, sulfonamidas, sus homólogos, análogos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos;

5 (c) paclitaxel, docetaxel, inmunosupresores como sirolimus o everolimus, agentes alquilantes incluidos mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalan e ifosfamida; antimetabolitos incluidos metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo y citarabina; alcaloides de las plantas incluidos vinblastina; vincristina y etopósido; antibióticos incluidos doxorubicina, daunomicina, bleomicina y mitomicina; nitrosourea incluidos carmustina y lomustina; iones inorgánicos incluido cisplatino; modificadores de la reacción biológica incluido interferón; agentes angiostáticos y agentes endostáticos; enzimas incluida asparaginasa; y hormonas
10 incluidos tamoxifeno y flutamida, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos; y

(d) agentes antivíricos como amantadina, rimantadina, rabavirina, idoxuridina, vidarabina, trifluridina, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, fosfonoformiatos, interferones, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos; y

(e) agentes antiinflamatorios como, por ejemplo, ibuprofeno, dexametasona o metilprednisolona.

15 **Composición de recubrimiento**

En una forma de realización preferida, la composición de recubrimiento prevista según la invención comprende una poliuretanoúrea que se sintetiza a partir de

- a) al menos un poliolcarbonato;
- b) al menos un poliisocianato;
- 20 c) al menos una diamina o un aminoalcohol; y
- d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional como copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

En otra forma de realización de la presente invención, la composición de recubrimiento prevista según la invención comprende una poliuretanoúrea que se sintetiza a partir de

- 25 a) al menos un poliolcarbonato;
- b) al menos un poliisocianato;
- c) al menos una diamina o un aminoalcohol;
- d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional como copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); y
- 30 e) al menos un poliol.

En otra forma de realización de la presente invención, la composición de recubrimiento prevista según la invención comprende una poliuretanoúrea que se sintetiza a partir de

- a) al menos un poliolcarbonato;
- b) al menos un poliisocianato;
- 35 c) al menos una diamina o un aminoalcohol;
- d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional como copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno);
- e) al menos un poliol; y
- 40 f) al menos un monómero que contiene amina o hidroxilo que se encuentra en los extremos de cadena del polímero.

Según la invención, para el recubrimiento de aparatos médicos se usan con especial preferencia poliuretanoúreas que se sintetizan a partir de

- a) al menos un poliolcarbonato con un peso molar promedio entre 400 g/mol y 6000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,7 a 2,3, o a partir de mezclas de aquellos poliolcarbonatos;
- b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de aquellos poliisocianatos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 1,0 a 3,5 moles;
- 5 c) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol, como los llamados extensores de cadena, o mezclas de aquellos compuestos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,1 a 1,5 moles;
- d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional de óxido de etileno y óxido de propileno o una mezcla de aquellos poliéteres con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,01 a 0,5 moles;
- 10 e) dado el caso uno o varios polioles alifáticos de cadena corta con un peso molar entre 62 g/mol y 500 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,05 a 1 mol; y
- f) dado el caso unidades estructurales que contienen amina u OH que se encuentran en los extremos de cadenas del polímero y las terminan.
- 15 Según la invención, para el recubrimiento de aparatos médicos se usan más preferiblemente poliuretanoideas que se sintetizan a partir de
- a) al menos un poliolcarbonato con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,8 a 2,2, o a partir de mezclas de aquellos poliolcarbonatos;
- b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de aquellos poliisocianatos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 1,0 a 3,3 moles;
- 20 c) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol, como los llamados extensores de cadena, o mezclas de aquellos compuestos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,2 a 1,3 moles;
- d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional de óxido de etileno y óxido de propileno o una mezcla de aquellos poliéteres con un peso molar promedio entre 1000 g/mol y 4000 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,02 a 0,4 moles;
- 25 e) dado el caso uno o varios polioles alifáticos de cadena corta con un peso molar entre 62 g/mol y 400 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,05 a 0,5 moles; y
- f) dado el caso unidades estructurales que contienen amina u OH que se encuentran en los extremos de cadenas del polímero y las terminan.
- 30 Según la invención, para el recubrimiento de materiales de catéter se usan todavía más preferiblemente poliuretanoideas que se sintetizan a partir de
- a) al menos un poliolcarbonato con un peso molar promedio entre 600 g/mol y 3000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,9 a 2,1, o a partir de mezclas de aquellos poliolcarbonatos;
- 35 b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de aquellos poliisocianatos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 1,0 a 3,0 moles;
- c) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol, como los llamados extensores de cadena, o mezclas de aquellos compuestos en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,3 a 1,2 moles;
- 40 d) al menos un éter de polioxialquileno monofuncional de óxido de etileno y óxido de propileno o una mezcla de aquellos poliéteres con un peso molar promedio entre 1000 g/mol y 3000 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,04 a 0,3 moles, prefiriéndose especialmente una mezcla de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); y
- 45 e) dado el caso uno o varios polioles alifáticos de cadena corta con un peso molar entre 62 g/mol y 400 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,1 a 0,5 moles.

Aparato médico

El término "aparato médico" debe entenderse ampliamente en el marco de la presente invención. Ejemplos no limitantes adecuados de aparatos médicos (incluidos instrumentos) son lentes de contacto; cánulas; catéteres, por ejemplo, catéteres urológicos como catéteres urinarios o catéteres ureterales; catéteres venosos centrales; catéteres venosos o catéteres de entrada o salida; globos de dilatación; catéteres para angioplastia y biopsia; catéteres que se usan para introducir una prótesis endovascular, un filtro de embolia o un filtro en la vena cava; catéteres con globo u otros aparatos médicos expansibles; endoscopios; laringoscopios; aparatos traqueales como tubos endotraqueales, respiradores y otros aparatos de aspiración traqueal; catéteres de lavado broncoalveolar; catéteres que se usan en la angioplastia coronaria; varillas de guía, guías de inserción y similares; tapones vasculares; componentes de marcapasos; implantes cocleares; tubos de implante dental para la alimentación, tubos de drenaje; y alambres de guía.

Además, las soluciones de recubrimiento según la invención pueden usarse para la preparación de recubrimientos protectores, por ejemplo, para guantes, prótesis endovasculares y otros implantes; tubos para sangre extracorporeal (fuera del cuerpo) (tubos de conducción de sangre); membranas, por ejemplo, para diálisis; filtros para sangre; aparatos para apoyar la circulación; material de vendaje para el cuidado de heridas; bolsas de orina y bolsas colectoras para estoma. También se incluyen implantes que contienen un agente médicamente eficaz como agentes médicamente eficaces para prótesis endovasculares o para superficies de globos o para anticonceptivos.

Normalmente, el aparato médico está formado por catéteres, endoscopios, laringoscopios, tubos endotraqueales, sondas de alimentación, varillas de guía, prótesis endovasculares y otros implantes.

Como sustrato de la superficie que va a recubrirse se consideran numerosos materiales tales como metales, textiles, cerámicas o plásticos, prefiriéndose el uso de plásticos para la fabricación de aparatos médicos.

Según la invención se encontró que pueden generarse aparatos médicos con superficies compatibles con la sangre muy hidrófilas y, por tanto, deslizantes usando para el recubrimiento de los aparatos médicos soluciones de poliuretano estabilizadas no iónicas acuosas del tipo anteriormente descrito. Las composiciones de recubrimiento anteriormente descritas se obtienen preferiblemente como solución orgánica y se aplica sobre la superficie de los aparatos médicos.

A este respecto, especialmente se prefieren recubrimientos que están contruidos por una mezcla de poliocarbonatos y un poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)-alcohol monofuncional.

Preparación de los recubrimientos

En el marco de la presente invención se prefiere especialmente que los recubrimientos de los aparatos médicos se preparen a partir de soluciones de la composición de recubrimiento descrita más detalladamente anteriormente.

Según la invención se ha comprobado que los recubrimientos resultantes sobre los aparatos médicos se diferencian dependiendo de si la composición de recubrimiento anteriormente descrita se prepara a partir de una dispersión o de una solución.

A este respecto, los recubrimientos según la invención sobre aparatos médicos presentan ventajas cuando se obtienen a partir de soluciones de las composiciones de recubrimiento anteriormente descritas.

Sin embargo, sin querer vinculación con una teoría, según la invención se supone que, debido a la estructura particulada de los poliuretanos en dispersión acuosa, la formación de película de los polímeros no es completa. En las películas, las estructuras de partícula todavía pueden apreciarse generalmente, por ejemplo, por microscopía de fuerza atómica ("Atomic Force Microscopy") (AFM). Los poliuretanos a partir de la solución proporcionan recubrimientos más lisos. Debido al enganche y el enmarañado interno de las moléculas de poliuretano en solución orgánica, las películas secas también son más resistente a la tracción y más resistentes al almacenamiento en agua.

Por tanto, en otra configuración, la presente invención se refiere a un aparato médico con al menos un recubrimiento hidrófilo que contiene al menos una poliuretanoúrea que esencialmente no presenta ninguna modificación iónica, preparándose el recubrimiento a partir de una solución de poliuretanoúrea.

A este respecto, los aparatos médicos según la invención pueden recubrirse mediante distintos procedimientos con las soluciones de poliuretano hidrófilas. Técnicas de recubrimiento adecuadas para esto son, por ejemplo, aplicación con rasqueta, impresión, recubrimiento por transferencia, pulverización, recubrimiento por centrifugación o inmersión.

Las soluciones de poliuretano orgánicas pueden prepararse según procedimientos discrecionales. Sin embargo, el siguiente modo de proceder ha resultado ser preferido:

Para la preparación de las soluciones de poliuretanoúrea que van a usarse según la invención para el recubrimiento,

el poliolcarbonato, el poliisocianato, el poliéteralcohol monofuncional y dado el caso el polioli se mezclan entre sí preferiblemente en la masa fundida o en solución hasta que se consumen todos los grupos hidroxilo.

La estequiometría usada a este respecto entre los componentes individuales que participan en la reacción resulta de las relaciones cuantitativas previamente mencionadas para el recubrimiento según la invención.

5 La reacción se realiza a una temperatura de preferiblemente entre 60 y 110 °C, con especial preferencia de 75 a 110 °C, especialmente de 90 a 110 °C, prefiriéndose temperaturas de 110 °C debido a la velocidad de la reacción. También pueden aplicarse mayores temperaturas, aunque en ese caso existe el riesgo, en ciertos casos y en función de los constituyentes individualmente usados, de que se produzcan procesos de descomposición y cambios en la coloración en el polímero formado.

10 En el prepolímero de isocianato y todos los componentes que presentan grupos hidroxilo se prefiere la reacción en masa fundida, aunque existe el riesgo de que se produzcan viscosidades demasiado altas de las mezclas completamente reaccionadas. En estos casos también se recomienda añadir disolventes. Pero a ser posible no estará contenido más de aproximadamente el 50 % en peso de disolvente, ya que en caso contrario la dilución ralentiza claramente la velocidad de reacción.

15 En la reacción de isocianato y los componentes que presentan grupos hidroxilo, la reacción en la masa fundida puede realizarse en un periodo de tiempo de 1 hora a 24 horas. Adiciones pequeñas de cantidades de disolvente conducen a una ralentización, encontrándose sin embargo los periodos de reacción en los mismos periodos.

20 El orden de adición o reacción de los constituyentes individuales puede diferir del orden previamente especificado. Entonces, éste puede ser especialmente ventajoso cuando deban cambiarse las propiedades mecánicas de los recubrimientos mecánicos. Si, por ejemplo, todos los componentes que presentan grupos hidroxilo se hacen reaccionar al mismo tiempo, se forma una mezcla de segmentos rígidos y blandos. Si, por ejemplo, el polioli de bajo peso molecular se añade después del componente de poliolcarbonato, se obtienen bloques definidos, lo que puede traer consigo otras propiedades de los recubrimientos resultantes. Por tanto, la presente invención no se limita a un orden discrecional de adición o reacción de los constituyentes individuales del recubrimiento de poliuretano.

25 Luego se añade más disolvente y se añaden la diamina de extensión de cadena dado el caso disuelta o el aminoalcohol de extensión de cadena disuelto (componente (c)).

30 La posterior adición del disolvente se realiza preferiblemente escalonadamente para no ralentizar innecesariamente la reacción, lo que pasaría en una adición completa de la cantidad de disolvente, por ejemplo, al principio de la reacción. Además, en el caso de un alto contenido de disolvente al principio de la reacción se está ligado a una temperatura relativamente baja que se determina al menos conjuntamente por el tipo de disolvente. Esto también conduce a una ralentización de la reacción.

Después de alcanzarse la viscosidad objetivo, los restos de NCO todavía restantes pueden bloquearse por una amina alifática monofuncional. Los grupos isocianato todavía restantes se bloquean preferiblemente mediante reacción con los alcoholes contenidos en la mezcla de disolventes.

35 Como disolventes para la preparación y la aplicación de las soluciones de poliuretano según la invención se consideran todos los disolventes y mezclas de disolventes posibles como dimetilformamida, N-metilacetamida, tetrametilurea, N-metilpirrolidona, disolventes aromáticos como tolueno, ésteres lineales y cíclicos, éteres, cetonas y alcoholes. Ejemplos de ésteres y cetonas son, por ejemplo, acetato de etilo, acrilato de butilo, acetona, γ -butirolactona, metiletilcetona y metilisobutilcetona.

40 Se prefieren mezclas de alcoholes con tolueno. Ejemplos de los alcoholes que se usan conjuntamente con el tolueno son etanol, n-propanol, iso-propanol y 1-metoxi-2-propanol.

En general, en la reacción se usa tal cantidad de disolvente que se obtenga aproximadamente del 10 al 50 % en peso de soluciones, con especial preferencia aproximadamente del 15 al 45 % en peso de soluciones, con especial preferencia aproximadamente del 20 al 40 % en peso de soluciones.

45 El contenido de sólidos de las soluciones de poliuretano se encuentra en general entre el 5 y el 60 % en peso, preferiblemente el 10 y el 40 % en peso. Para los experimentos de recubrimientos, las soluciones de poliuretano pueden diluirse discrecionalmente con mezclas de tolueno/alcohol para poder ajustar variablemente el espesor del recubrimiento. Son posibles todas las concentraciones del 1 al 60 % en peso, se prefieren concentraciones en el intervalo del 1 al 40 % en peso.

50 A este respecto pueden alcanzarse espesores de capa discrecionales como, por ejemplo, de algunos 100 nm hasta algunos 100 μ m, siendo también posibles en el marco de la presente invención espesores mayores y menores.

También pueden usarse otros aditivos como, por ejemplo, antioxidantes o pigmentos. Además, dado el caso todavía pueden usarse otros aditivos como coadyuvantes para el tacto, colorantes, agentes de mateado, estabilizadores de UV, fotoestabilizadores, agentes de hidrofobización, agentes de hidrofiliación y/o agentes nivelantes.

5 Entonces, los recubrimientos previstos según la invención se preparan a partir de estas soluciones mediante los procedimientos previamente descritos.

10 A este respecto pueden recubrirse muchos sustratos como metales, textiles, cerámicas y plásticos. Se prefiere el recubrimiento de aparatos médicos que están hechos de metales o plástico. Como metales son de mencionar, por ejemplo: acero inoxidable quirúrgico y aleaciones de níquel-titanio. Son concebibles muchos materiales poliméricos a partir de los cuales puede construirse el aparato médico, por ejemplo, poliamida; poliestireno; policarbonato; poliéter; poliéster; poli(acetato de vinilo); cauchos naturales y sintéticos; copolímeros de bloques de estireno y compuestos insaturados como etileno, butileno e isopreno; polietileno o copolímeros de polietileno y polipropileno; silicona; poli(cloruro de vinilo) (PVC) y poliuretanos. Para la mejor adhesión del poliuretano hidrófilo sobre el aparato médico, otros recubrimientos adecuados pueden aplicarse como sustrato antes de la aplicación de estos materiales de recubrimiento hidrófilos.

15 Los aparatos médicos según la invención pueden recubrirse mediante distintos procedimientos con las dispersiones de poliuretano hidrófilas. Técnicas de recubrimiento adecuadas son aplicación con rasqueta, impresión, recubrimiento por transferencia, pulverización, recubrimiento por centrifugación o inmersión.

20 Adicionalmente a las propiedades hidrófilas de la mejora de la capacidad de deslizamiento, las composiciones de recubrimiento previstas según la invención también destacan por una alta compatibilidad con la sangre. A causa de esto, un trabajo con estos recubrimientos también es especialmente ventajoso en contacto con la sangre. En comparación con los polímeros del estado de la técnica, los materiales muestran una tendencia a la coagulación reducida en contacto con la sangre.

Las ventajas de los catéteres según la invención con los recubrimientos de poliuretano hidrófilos se exponen en los siguientes ejemplos mediante ensayos comparativos.

25 **Ejemplos**

La determinación del contenido de NCO de las resinas descritas en los ejemplos y ejemplos de comparación se realizó por valoración según DIN EN ISO 11909.

La determinación de los contenidos de sólidos se realizó según DIN-EN ISO 3251. Se secó 1 g de dispersión de poliuretano a 115 °C hasta constancia de peso (15-20 min) mediante un secadero por infrarrojos.

30 La medición del tamaño medio de partícula de las dispersiones de poliuretano se realiza con ayuda de un High Performance Particle Sizer (HPPS 3.3) de la empresa Malvern Instruments.

A menos que se observe de otro modo, los datos de cantidades especificados en % se entienden como % en peso y se refieren a la dispersión acuosa obtenida.

35 La determinación del contenido de NCO de las resinas descritas en los ejemplos y ejemplos de comparación se realizó por valoración según DIN EN ISO 11909.

La determinación de los contenidos de sólidos se realizó según DIN-EN ISO 3251. Se secó 1 g de dispersión de poliuretano a 115 °C hasta constancia de peso (15-20 min) mediante un secadero por infrarrojos.

La medición del tamaño medio de partícula de las dispersiones de poliuretano se realiza con ayuda de un High Performance Particle Sizer (HPPS 3.3) de la empresa Malvern Instruments.

40 A menos que se observe de otro modo, los datos de cantidades especificados en % se entienden como % en peso y se refieren a la dispersión acuosa obtenida.

Las mediciones de la viscosidad se realizaron con el reómetro Physics MCR 51 de la empresa Anton Paar GmbH, Ostfildern, Alemania.

Sustancias y abreviaturas usadas:

	Desmophen C2200:	poliolarcarbonato, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular numérico medio 2000 g/mol (Bayer, MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
5	Desmophen C1200:	poliolarcarbonato, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular numérico medio 2000 g/mol (Bayer MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
	Desmophen XP 2613:	poliolarcarbonato, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular numérico medio 2000 g/mol (Bayer MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
	PolyTHF® 2000:	poliol de tetrametilenglicol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular numérico medio 2000 g/mol (BASF AG, Ludwigshafen, DE)
10	Poliéter LB 25:	(poliéter monofuncional basado en óxido de etileno/óxido de propileno, peso molecular numérico medio 2250 g/mol, índice de OH 25 mg de KOH/g (Bayer MaterialScience AG, Leverkusen, DE)

Ejemplo 1:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoúrea según la invención.

15 198,6 g de Desmophen C 2200, 23,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C en la masa fundida hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 12,5 g de isoforondiamina en 95,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado (comprobación mediante medición de la viscosidad de una muestra
20 tomada con el reómetro anteriormente citado) se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 927 g de una solución de poliuretanoúrea del 30,4 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 19600 mPas a 23 °C.

Ejemplo 2:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoúrea según la invención.

25 195,4 g de Desmophen C 2200, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,3 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 12,7 g de isoforondiamina en 94,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se
30 obtuvieron 930 g de una solución de poliuretanoúrea del 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 38600 mPas a 23 °C.

Ejemplo 3:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoúrea según la invención.

35 195,4 g de Desmophen XP 2613, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 12,7 g de isoforondiamina en 95,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se
40 obtuvieron 931 g de una solución de poliuretanoúrea del 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 26500 mPas a 23 °C.

Ejemplo 4:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoúrea según la invención.

45 198,6 g de Desmophen C 1200, 23,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 13,2 g de isoforondiamina en 100,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 933 g de una solución de poliuretanoúrea del 30,3 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con

una viscosidad de 17800 mPas a 23 °C.

Ejemplo 5:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoarea según la invención.

5 195,4 g de Desmophen C 1200, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 11,8 g de isoforondiamina en 94,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 931 g de una solución de poliuretanoarea del 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 23700 mPas a 23 °C.

Ejemplo 6:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoarea como producto comparativo con el Ejemplo 1 según la invención. Se sustituye Desmophen C2200 por PolyTHF 2000.

15 194,0 g de PolyTHF 2000, 22,6 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,3 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 12,1 g de isoforondiamina en 89,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 916 g de una solución de poliuretanoarea del 30,2 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 15200 mPas a 23 °C.

Ejemplo 7:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretanoarea como producto comparativo con el Ejemplo 2 según la invención. Se sustituye Desmophen C2200 por PolyTHF 2000.

25 190,6 g de PolyTHF 2000, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,3 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350,0 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 12,1 g de isoforondiamina en 89,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 919 g de una solución de poliuretanoarea del 30,5 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 21000 mPas a 23 °C.

Ejemplo 8: Preparación de recubrimientos y medición del ángulo de contacto estático

35 Los recubrimientos para la medición del ángulo de contacto estático se prepararon sobre portaobjetos de vidrio de 25 x 75 mm de tamaño con ayuda de una recubridora por centrifugación (RC5 Gyrset 5, Karl Süß, Garching, Alemania). Para esto, un portaobjetos se sujetó sobre la placa de muestra de la recubridora por centrifugación y se cubrió homogéneamente con aproximadamente 2,5 - 3 g de solución de poliuretano al 15 % orgánica. Todas las soluciones de poliuretano orgánicas se diluyeron con una mezcla de disolventes del 65 % en peso de tolueno y el 35 % en peso de iso-propanol a un contenido de polímero del 15 % en peso. Mediante la rotación de la placa de muestra durante 20 s a 1300 revoluciones por minuto se obtuvo un recubrimiento homogéneo que se secó 1 h a 100 °C y después 24 h a 50 °C. Los portaobjetos recubiertos obtenidos se sometieron directamente a una medición del ángulo de contacto.

40 Se realiza una medición del ángulo de contacto estático de los recubrimientos obtenidos sobre los portaobjetos. Mediante el aparato de medición del ángulo de contacto de vídeo OCA20 de la empresa Dataphysics con inyección controlada con ordenador, sobre la muestra se aplican 10 gotas de agua Millipore y se mide su ángulo de contacto de humectación estático. Previamente se elimina la carga estática (en caso de que esté presente) sobre la superficie de la muestra mediante un secador antiestático.

45

Tabla 1: Mediciones del ángulo de contacto estático

PELÍCULA DE PU	Ángulo de contacto [°]
Ejemplo 1	32
Ejemplo 2	21
Ejemplo 3	38
Ejemplo 4	25
Ejemplo 5	25
Ejemplo 6 (ejemplo comparativo)	83
Ejemplo 7 (ejemplo comparativo)	82

5 Como muestra la Tabla 1, los recubrimientos que contienen policarbonato de los Ejemplos 1-5 dan recubrimientos extraordinariamente hidrófilos con ángulos de contacto estáticos $\leq 40^\circ$. Por el contrario, los recubrimientos 7-9 que contienen PolyTHF son esencialmente más apolares, aunque la composición de estos recubrimientos sea por lo demás idéntica a la de los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 9:

10 Este ejemplo comparativo describe la síntesis de un polímero de poliuretano que, en lugar del alcohol de poli(óxido de etileno-propileno) LB 25 monofuncional mixto, contiene la misma proporción molar de un alcohol de poli(óxido de etileno) monofuncional puro. El polímero es idéntico al del Ejemplo 1, sólo que contiene otro grupo terminal. Las síntesis en tolueno y alcoholes como se describen en los Ejemplos 1 a 7 no funciona en el uso de este alcohol. Por tanto, la síntesis se realiza en dimetilformamida (DMF) pura.

15 198,6 g de Desmophen C 2200, 20,4 g de éter monometílico de polietilenglicol 2000 (fuente: Fluka, artículo nº 81321) y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) se hicieron reaccionar a 110°C en la masa fundida hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 550 g de DMF. A temperatura ambiente se añadió una solución de 10,5 g de isoforondiamina en 100 g de DMF. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado (comprobación mediante medición de la viscosidad de una muestra tomada con el reómetro anteriormente citado) se añadió 1,0 g de n-butilamina para bloquear el pequeño contenido de isocianato restante. Se obtuvieron 927 g de una solución de poliuretano del 29,8 % en dimetilformamida con una viscosidad de 22700 mPas a 23°C .

Ejemplo 10:

25 Este ejemplo describe la síntesis de un polímero poliuretano según la invención en DMF como disolvente. El polímero es idéntico al del Ejemplo 1, pero a pesar de esto se preparó en DMF para poder comparar sus propiedades físicas con el polímero del Ejemplo 9.

30 198,6 g de Desmophen C 2200, 23,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) se hicieron reaccionar a 110°C en la masa fundida hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 550 g de DMF. A temperatura ambiente se añadió una solución de 10,5 g de isoforondiamina en 100 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado (comprobación mediante medición de la viscosidad de una muestra tomada con el reómetro anteriormente citado) se añadieron 0,5 g de n-butilamina para bloquear el pequeño contenido de isocianato restante. Se obtuvieron 930 g de una solución de poliuretano del 30,6 % en DMF con una viscosidad de 16800 mPas a 23°C .

Ejemplo 11:

35 Como se describe en el Ejemplo 8, con las soluciones de poliuretano de los Ejemplos 9 y 10 se prepararon películas sobre vidrio y se midió el ángulo de contacto estático.

Tabla 2: Ángulo de contacto estático en función del poliéter monofuncional usado

PELÍCULA DE PU	Ángulo de contacto [°]
Ejemplo 9 (ejemplo comparativo)	55
Ejemplo 10 (ejemplo según la invención)	36

5 La película preparada con el poliéteralcohol monofuncional mixto (poli(óxido de etileno)/poli(óxido de propileno)) del Ejemplo 10 muestra con 36° un ángulo de contacto estático claramente más bajo que la película del Ejemplo 9 (55°) que contiene unidades de poli(óxido de etileno) puro.

Ejemplo 12:

Este ejemplo describe la síntesis de un poliuretano según la invención en solución orgánica. Este producto se comparó con el poliuretano preparado correspondientemente en dispersión acuosa del Ejemplo 13 (véase el Ejemplo 14).

10 277,2 g de Desmophen C 2200, 33,1 g de LB 25, 6,7 g de neopentilglicol, 71,3 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) y 11,9 g de isoforondiisocianato se hicieron reaccionar a 110 °C hasta un contenido de NCO constante del 2,4 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 500,0 g de tolueno y 350,0 g de iso-propanol. A temperatura ambiente se añadió una solución de 6,2 g de isoforondiamina en 186,0 g de 1-metoxipropan-2-ol. Después de terminar la formación del peso molar y de alcanzarse el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4
15 horas para bloquear el contenido de isocianato restante con iso-propanol. Se obtuvieron 1442 g de solución de poliuretano de 28,6 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropan-2-ol con una viscosidad de 17500 mPas a 23 °C.

Ejemplo 13:

Este ejemplo describe la síntesis del poliuretano del Ejemplo 12 en dispersión acuosa. Está constituido por el mismo polímero que se ha descrito en el Ejemplo 12. Ambos polímeros se comparan entre sí en el Ejemplo 14.

20 277,2 g de Desmophen C 2200, 33,1 g del poliéter LB 25 y 6,7 g de neopentilglicol se dispusieron a 65 °C y se homogeneizaron 5 min mediante agitación. A esta mezcla se añadieron a 65 °C en el transcurso de 1 min primero 71,3 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) y después 11,9 g de isoforondiisocianato. Se calentó a 110 °C hasta que se alcanzó un valor de NCO constante del 2,4 %. El prepolímero preparado se disolvió a 50 °C en 711 g de acetona y a continuación se dosificó en el transcurso de 10 min a 40 °C una solución de 4,8 g de etilendiamina en 16 g de agua. El tiempo de agitación ascendió a 5 min. A continuación se dispersó en el transcurso de 15 min
25 mediante la adición de 590 g de agua. Siguió la eliminación del disolvente mediante destilación a vacío. Se obtuvo una dispersión de poliuretano estable durante el almacenamiento con un contenido de sólidos del 40,7 % y un tamaño medio de partícula de 136 nm. El valor de pH de esta dispersión ascendió a 6,7.

Ejemplo 14:

30 Los dos recubrimientos del Ejemplo 12 y 13 se aplicaron sobre papel antiadherente con una rasqueta de 200 µm. El recubrimiento del Ejemplo 12 se aplicó en forma sin diluir, la dispersión acuosa se mezcló antes de la preparación de la película con 2 % en peso de un espesante (Borchi Gel A LA, empresa Borchers, Langenfeld, Alemania) y se homogeneizó 30 min a TA mediante agitación. Las películas húmedas se secaron 15 min a 100 °C.

35 Se miden la resistencia a la tracción y el alargamiento a la rotura en el estado seco y después de 24 h de exposición al agua de las películas. Las investigaciones se realizaron según DIN 53504.

Tabla 3: Comparación de los resultado de resistencia a la tracción para poliuretano a partir de solución orgánica y dispersión acuosa

Película	Tensión de rotura (N/mm ²) de la película seca	Tensión de rotura (N/mm ²) 24 h en agua	Alargamiento a la rotura (%) de la película seca	Alargamiento a la rotura (%) 24 h en agua
Ejemplo 12	25,3	24,9	700	700
Ejemplo 13	24,8	18,3	550	450

- Los resultados de la tabla muestran que la tensión de rotura de las películas secas coincide para ambos poliuretanos, independientemente de la preparación como solución o como dispersión acuosa, en el marco de la exactitud experimental. Pero la película preparada a partir de la solución orgánica del Ejemplo 12 posee una mayor elasticidad (700 % de alargamiento a la rotura en comparación con 550 % para el polímero de la dispersión acuosa).
- 5 Además, la tensión de rotura y el alargamiento a la rotura no cambian para la película preparada a partir de la solución orgánica en el marco de la exactitud de medición, mientras que la tensión de rotura y el alargamiento a la rotura de la película preparada a partir de la dispersión acuosa disminuye claramente.

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de una solución que contiene al menos una poliuretanoarea, en el que la poliuretanoarea está terminada con una unidad de copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) para la preparación de un recubrimiento para un aparato médico.
- 5 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la poliuretanoarea presenta unidades que tienen su origen en al menos un policarbonato que contiene grupos hidroxilo.
- 3.- Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la poliuretanoarea presenta unidades que tienen su origen en al menos un isocianato alifático, cicloalifático o aromático.
- 10 4.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la poliuretanoarea presenta unidades que tienen su origen en al menos una diamina o un aminoalcohol.
- 5.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el recubrimiento presenta una poliuretanoarea que se sintetiza a partir de
- 15 a) al menos un poliolcarbonato con un peso molar promedio entre 400 g/mol y 6000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,7 a 2,3 o a partir de mezclas de poliolcarbonatos de este tipo;
- b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de poliisocianatos de este tipo en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 1,0 a 3,5 moles
- c) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol, como los llamados extensores de cadena, o mezclas de compuestos de este tipo en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,05 a 3,0 moles;
- 20 d) al menos un éter de polioxialquileno mixto monofuncional de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) o una mezcla de poliéteres de este tipo con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,1 a 1,5 moles;
- e) dado el caso uno o varios polioles alifáticos de cadena corta con un peso molar entre 62 g/mol y 500 g/mol en una cantidad por mol del poliolcarbonato de 0,1 a 1,0 mol; y
- 25 f) dado el caso unidades estructurales que contienen amina u OH que se encuentran en los extremos de las cadenas del polímero y las terminan.
- 6.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el recubrimiento se aplica a partir de una solución de la poliuretanoarea mediante aplicación con rasqueta, impresión, recubrimiento por transferencia, pulverización, recubrimiento por centrifugación o inmersión sobre el aparato médico.