

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 448**

51 Int. Cl.:

C08G 18/28 (2006.01)

C08G 18/12 (2006.01)

C09D 175/02 (2006.01)

C09D 175/04 (2006.01)

C08G 18/44 (2006.01)

A61L 29/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2009 E 09721595 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2257581**

54 Título: **Soluciones de poliuretano hidrófilas**

30 Prioridad:

20.03.2008 EP 08153055

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.10.2015

73 Titular/es:

**COVESTRO DEUTSCHLAND AG (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 60
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

KÖCHER, JÜRGEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 448 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

Soluciones de poliuretano hidrófilas

5 La presente invención se refiere a una composición de revestimiento en forma de una solución de poliuretano, que puede usarse para la preparación de revestimientos hidrófilos. Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de una correspondiente composición de revestimiento así como el uso de la composición de revestimiento, en particular para el revestimiento de aparatos médicos.

10 El uso de aparatos médicos, por ejemplo de catéteres, puede mejorarse mucho mediante el acabado con superficies hidrófilas. La colocación y el desplazamiento de catéteres urinarios o para vasos sanguíneos se vuelve más fácil debido a que las superficies hidrófilas adsorben una película de agua en contacto con la sangre o la orina. Mediante esto se reduce el rozamiento de la superficie de catéter contra las paredes vasculares, de modo que puede colocarse y moverse más fácilmente el catéter. También puede realizarse un riego directo de 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 el riesgo de lesiones de las paredes vasculares se reduce debido a ello. Además, con el uso de catéteres existe siempre el riesgo de que se formen coágulos.

15 Para la preparación de las correspondientes superficies básicamente son adecuados revestimientos de poliuretano que pueden prepararse partiendo de soluciones o dispersiones de correspondientes poliuretanos.

20 Así, el documento US 5.589.563 describe el uso de revestimientos con grupos terminales de superficie modificada para polímeros usados en el sector de la biomedicina, que pueden usarse también para el revestimiento de aparatos médicos. Los revestimientos resultantes se preparan partiendo de soluciones o dispersiones y los revestimientos poliméricos comprenden distintos grupos terminales, que se seleccionan de aminas, alcanoles fluorados, polidimetilsiloxanos y poli(óxidos de etileno) con amina terminal. Sin embargo, estos polímeros no presentan propiedades satisfactorias como revestimiento para aparatos médicos, en particular con respecto a la hidrofilia necesaria.

25 Un inconveniente de las dispersiones acuosas, tal como se han descrito entre otras cosas en el documento US 5.589.563, es además que mediante el tamaño de las partículas dispersadas los revestimientos son relativamente rugosos. Además, los revestimientos resultantes de dispersiones acuosas no están configurados en general de manera suficientemente estable. Por tanto existe una necesidad respectivamente de sistemas de revestimiento hidrófilo que presenten una hidrofilia excelente y al mismo tiempo una superficie relativamente lisa y una estabilidad alta. Las soluciones de poliuretano se conocen en sí por el estado de la técnica, sin embargo no se han usado (con excepción de las soluciones de poliuretano ya mencionadas de acuerdo con el documento US 5.589.563) para el revestimiento de aparatos médicos.

30 Así describe por ejemplo el documento DE 22 21 798 A un procedimiento para la preparación de soluciones estables y fotorresistentes de poliuretano-ureas a partir de prepolímeros con grupos isocianato terminales y diaminas en disolventes poco polares, en el que se hacen reaccionar prepolímeros de

- 35 a) esencialmente compuestos de polihidroxilo lineales con pesos moleculares de aproximadamente 500 a 5000,
 b) dado el caso compuestos de dihidroxilo de bajo peso molecular y
 c) diisocianatos alifáticos o cicloalifáticos, encontrándose la proporción molar de grupos hidroxilo e isocianato entre aproximadamente 1:1,5 y 1:5,

40 en un (una mezcla de) disolvente(s) de hidrocarburos aromáticos dado el caso clorados y/o alifáticos clorados y alcoholes alifáticos y/o cicloalifáticos primarios, secundarios y/o terciarios con diaminas como agente alargador de cadena, siendo al menos el 80 % en mol del agente alargador de cadena 1,4-diamino-ciclohexano con una proporción de isómeros cis/trans entre 10/90 y 60/40. Estas soluciones de poliuretano-urea se usan para la fabricación de láminas y revestimientos resistentes a la luz.

45 Además, el documento DE 22 52 280 A describe un procedimiento para el revestimiento de bases textiles según el procedimiento de inversión con capas adhesivas y de cubierta de soluciones de elastómeros de poliuretano alifáticos, segmentados que contienen policarbonato.

Además, el documento EP O 125 466 A describe un procedimiento para el revestimiento por inversión de múltiples capas de bases textiles, preferentemente en forma de tiras, para la fabricación de cuero sintético a partir de al menos una solución de capa de cubierta y al menos una solución de capa adhesiva a base de poliuretanos.

50 Ninguno de estos documentos describe una solución de resina de poliuretano hidrófila que se usa para fines de revestimiento de aparatos médicos y cumple los requerimientos definidos anteriormente.

El objetivo de la presente invención es por consiguiente la facilitación de una composición que sea adecuada para el revestimiento de aparatos médicos con superficies hidrófilas. Dado que estas superficies se usan con frecuencia en contacto con la sangre, deben tener las superficies de estos materiales también una buena compatibilidad con la

sangre y deben reducir en particular el riesgo de formación de coágulos. Además, los revestimientos resultantes deben ser lisos y presentar una estabilidad alta.

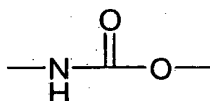
Son objeto de esta invención composiciones de revestimiento en forma de soluciones de poliuretano especiales.

5 Las soluciones de poliuretano de acuerdo con la invención comprenden al menos una poliuretano-urea, que está terminada con una unidad copolimérica de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

De acuerdo con la invención se encontró que las composiciones de estas poliuretano-ureas especiales en soluciones son adecuadas de manera excelente para la preparación de revestimientos sobre aparatos médicos, dotan a éstos de un revestimiento hidrófilo excelente, forman superficies lisas, presentan una alta estabilidad y al mismo tiempo reducen el riesgo de la formación de coágulos durante el tratamiento con el aparato médico.

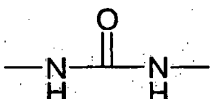
10 Las poliuretano-ureas en el sentido de la presente invención son compuestos poliméricos que presentan

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



y

(b) al menos una unidad de repetición que contiene grupos urea



15 Las composiciones de revestimiento que van a usarse de acuerdo con la invención en forma de una solución se basan en poliuretano-ureas, que no presentan esencialmente ninguna modificación iónica. Por esto se entiende en el contexto de la presente invención que las poliuretano-ureas que van a usarse de acuerdo con la invención no presentan esencialmente ningún grupo iónico, tal como en particular grupos sulfonato, carboxilato, fosfato y fosfonato.

20 Por el término "esencialmente ningún grupo iónico" se entiende en el contexto de la presente invención que el revestimiento resultante de la poliuretano-urea presenta grupos iónicos con una proporción de en general como máximo el 2,50 % en peso, en particular como máximo el 2,00 % en peso, preferentemente como máximo el 1,50 % en peso, de manera especialmente preferente como máximo el 1,00 % en peso, especialmente como máximo el 0,50 % en peso, aún más especialmente no presenta grupos iónicos. Con ello se prefiere en particular que la poliuretano-urea no presente grupos iónicos, dado que la alta concentración de iones en solución orgánica conduce a que el polímero ya no sea lo suficientemente soluble y por consiguiente no pueden obtenerse soluciones estables. En el caso de que el poliuretano usado de acuerdo con la invención presente grupos iónicos, entonces se trata preferentemente de carboxilatos.

30 La composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución comprende poliuretanos que preferentemente son esencialmente moléculas lineales, sin embargo pueden ser también ramificadas, lo que es sin embargo menos preferente. Por esencialmente moléculas lineales se entiende en el contexto de la presente invención sistemas ligeramente reticulados que presentan un componente polioliol con una funcionalidad hidroxilo promedio de preferentemente 1,7 a 2,3, en particular de 1,8 a 2,2, de manera especialmente preferente de 1,9 a 2,1.

35 El peso molecular promediado en número de las poliuretano-ureas usadas preferentemente de acuerdo con la invención asciende preferentemente a de 1000 a 200000, de manera especialmente preferente a de 5000 a 100000. A este respecto se mide el peso molecular promediado en número frente a poliestireno como patrón en dimetilacetamida a 30 °C.

Poliuretano-ureas

40 A continuación se describen en más detalle los sistemas de revestimiento que van a usarse de acuerdo con la invención a base de poliuretano-ureas.

45 Las composiciones de revestimiento que contienen poliuretano de acuerdo con la invención en forma de una solución se preparan mediante reacción de componentes estructurales que comprenden al menos un componente policarbonatopolioliol, al menos un componente poliisocianato, al menos un componente polioxialquilenéter, al menos un componente diamina y/o aminoalcohol y dado el caso otro componente polioliol.

A continuación se describen en más detalle ahora los componentes estructurales individuales.

(a) Policarbonatopoliol

La composición de revestimiento de acuerdo con la invención a base de poliuretano-urea en forma de una solución presenta unidades que tienen su origen en al menos un policarbonato que contiene grupos hidroxilo.

5 Básicamente, para la introducción de unidades a base de un policarbonato que contiene grupos hidroxilo son adecuados compuestos de polihidroxilo con una funcionalidad hidroxilo promedio de 1,7 a 2,3, preferentemente de 1,8 a 2,2, de manera especialmente preferente de 1,9 a 2,1.

10 Como policarbonatos que presentan grupos hidroxilo se tienen en cuenta policarbonatos del peso molecular determinado mediante índice de OH de preferentemente 400 g/mol a 6000 g/mol, de manera especialmente preferente de 500 g/mol a 5000 g/mol, en particular de 600 g/mol a 3000 g/mol, que pueden obtenerse por ejemplo mediante reacción de derivados de ácido carboxílico, tales como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno, con polioles, preferentemente dioles. Como dioles de este tipo se tienen en cuenta 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, sin embargo también dioles modificados con lactona.

15 Preferentemente, el componente diol contiene del 40 % al 100 % en peso de hexanodiol, preferentemente 1,6-hexanodiol y/o derivados de hexanodiol, preferentemente aquéllos que presentan además de grupos OH terminales grupos éter o éster, por ejemplo productos que se obtuvieron mediante reacción de 1 mol de hexanodiol con al menos 1 mol, preferentemente de 1 a 2 mol de caprolactona o mediante eterificación de hexanodiol consigo mismo para dar el di- o trihexilenglicol. También pueden usarse poliéter-policarbonatodioles. Los hidroxilpolicarbonatos debían ser esencialmente lineales. Sin embargo éstos pueden ramificarse ligeramente, dado el caso mediante la introducción de componentes polifuncionales, en particular polioles debajo peso molecular. Para esto son adecuados por ejemplo glicerina, trimetilolpropano, hexanotriol-1,2,6, butanotriol-1,2,4, trimetilolpropano, pentaeritritol, quitinol, manitol, sorbitol, metilglucósido o 1,3,4,6-dianhidrohexitol. Se prefieren aquellos policarbonatos a base de hexanodiol-1,6, así como co-dioles de acción modificadora tales como por ejemplo butanodiol-1,4 o también de ϵ -caprolactona. Otros policarbonatodioles preferentes son aquéllos a base de mezclas de hexanodiol-1,6 y butanodiol-1,4.

20 El policarbonato está configurado de manera preferente esencialmente de manera lineal y presenta sólo una reticulación tridimensional insignificante, de modo que se forman poliuretanos que presentan la especificación mencionada anteriormente.

(b) Poliisocianato

La composición de revestimiento de acuerdo con la invención a base de poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en al menos un poliisocianato como componente estructural.

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

40 Preferentemente se usan isocianatos de la serie de los representantes alifáticos o cicloalifáticos, presentando éstos una estructura base de carbono (sin los grupos NCO contenidos) de 3 a 30, preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono.

45 Los compuestos especialmente preferentes del componente (b) corresponden al tipo mencionado anteriormente con grupos NCO unidos de manera alifática y/o cicloalifática, tales como por ejemplo bis-(isocianatoalquil)éteres, bis- y tris-(isocianatoalquil)benzoles, -toluoles, así como -xiloles, propandiisocianatos, butandiisocianatos, pentandiisocianatos, hexandiisocianatos (por ejemplo hexametildiisocianato, HDI), heptandiisocianatos, octandiisocianatos, nonandiisocianatos (por ejemplo trimetil-HDI (TMDI) por regla general como mezcla de los isómeros 2,4,4 y 2,2,4), nonantriisocianatos (por ejemplo 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato), decandiisocianatos, decantriisocianatos, undecandiisocianatos, undecantriisocianatos, dodecandiisocianatos, dodecantriisocianatos, 1,3- así como 1,4-bis-(isocianatometil)ciclohexanos (H_6XDI), 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (isoforondiisocianato, IPDI), bis-(4-isocianatociclohexil)metano ($H_{12}MDI$) o bis-(isocianatometil)norborno (NBDI).

50 Los compuestos muy especialmente preferentes del componente (b) son hexametildiisocianato (HDI), trimetil-HDI (TMDI), 2-metilpentan-1,5-diisocianato (MPDI), isoforondiisocianato (IPDI), 1,3- así como 1,4-bis-(isocianatometil)ciclohexano (H_6XDI), bis(isocianatometil)norborno (NBDI), 3(4)-isocianatometil-1-metilciclohexilisocianato (IMCI) y/o 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ($H_{12}MDI$) o mezclas de estos isocianatos. Otros ejemplos son derivados de los diisocianatos mencionados anteriormente con estructura de uretdiona, isocianurato,

uretano, alofanato, biuret, iminooxadiazindiona y/u oxadiazintriona con más de dos grupos NCO.

La cantidad de parte constituyente (b) en la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención asciende preferentemente a de 1,0 mol a 3,5 mol, de manera especialmente preferente a de 1,0 mol a 3,3 mol, en particular a de 1,0 mol a 3,0 mol, respectivamente con respecto a la parte constituyente (a) de la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención.

(c) Polioxialquilenéter

La poliuretano-urea usada en la presente invención presenta unidades que tienen su origen en un copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) como componente estructural. Estas unidades de copolímero se encuentran como grupos terminales en la poliuretano-urea y producen una hidrofiliación de la composición de revestimiento de acuerdo con la invención.

Los compuestos de hidrofiliación no iónica (c) son por ejemplo polieteralcoholes de poli(óxido de alquileo) monohidroxilados, que presentan en media estadística de 5 a 70, preferentemente de 7 a 55 unidades de óxido de etileno por molécula, tal como son accesibles de manera en sí conocidas mediante alcoxilación de moléculas iniciadoras adecuadas (por ejemplo en Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 4ª edición, volumen 19, Verlag Chemie, Weinheim pág. 31-38).

Las moléculas iniciadoras adecuadas son por ejemplo monoalcoholes saturados tales 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 tetrahidrofurfúrico, dietilenglicol-monoalquiléteres, tales como por ejemplo dietilenglicolmonobutiléter, alcoholes insaturados tales como alcohol alílico, alcohol 1,1-dimetilalílico o alcohol oleínico, alcoholes aromáticos tales como fenol, los cresoles o metoxifenoles isoméricos, alcoholes aralífáticos tales como alcohol bencílico, alcohol anísico o alcohol cinámico, monoaminas secundarias tales como dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, bis-(2-etilhexil)-amina, N-metil- y N-etilciclohexilamina o dicitlohexilamina así como aminas secundarias heterocíclicas tales como morfina, pirrolidina, piperidina o 1H-pirazol. Las moléculas iniciadoras preferentes son monoalcoholes saturados. De manera especialmente preferente se usa dietilenglicolmonobutiléter como molécula iniciadora.

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

En los casos de los polieteralcoholes 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 preferentemente en al menos el 30 % en mol, de manera especialmente preferente en al menos el 40 % en mol por unidades de óxido de etileno. Los compuestos no iónicos preferentes son poliéteres de poli(óxido de alquileo) mixtos monofuncionales que presentan al menos el 40 % en mol de unidades de óxido de etileno y como máximo el 60 % en mol de unidades de óxido de propileno.

El peso molar promedio del polioxialquilenéter asciende preferentemente a de 500 g/mol a 5000 g/mol, de manera especialmente preferente a de 1000 g/mol a 4000 g/mol, en particular a de 1000 g/mol a 3000 g/mol.

La cantidad de parte constituyente (c) en la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención asciende preferentemente a de 0,01 mol a 0,5 mol, de manera especialmente preferente a de 0,02 mol a 0,4 mol, en particular a de 0,04 mol a 0,3 mol, respectivamente con respecto a la parte constituyente (a) de la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención pudo mostrarse que las poliuretano-ureas con grupos terminales que se basan en polioxialquilenéteres mixtos de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), son adecuadas en particular para generar revestimientos con una alta hidrofilia. Tal como se muestra a continuación en comparación con poliuretano-ureas que están terminadas sólo por poli(óxido de etileno), los revestimientos de acuerdo con la invención producen un ángulo de contacto claramente bajo y están configurados por consiguiente de manera hidrófila.

(d) Diamina o aminoalcohol

La solución de poliuretano-urea de acuerdo con la invención presenta unidades que tienen su origen en al menos una diamina o un aminoalcohol como componente estructural y sirven como los denominados agentes alargadores de cadena (d).

Tales agentes alargadores de cadena son por ejemplo di- o poliamina así como hidrazidas, por ejemplo hidrazina, 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, dietilentriamina, 1,3- y 1,4-xililendiamina, $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrametil-1,3- y -1,4-xililendiamina y 4,4'-diaminodicitlohexilmetano, dimetiletildiamina, hidrazina, dihidrazida de ácido adípico, 1,4-bis(aminometil)ciclohexano, 4,4'-diamino-3,3'-dimetildicitlohexilmetano y otros dialquil(C₁-C₄)- y tetraalquil(C₁-C₄)-dicitlohexilmetanos, por ejemplo 4,4'-diamino-3,5-dietil-3',5'-

diisopropildiciclohexilmetano.

5 Como diaminas o aminoalcoholes se tienen en consideración generalmente diaminas o aminoalcoholes de bajo peso molecular, que contienen hidrógeno activo con reactividad distinta en comparación con grupos NCO, tales como compuestos que presentan además de un grupo amino primario también grupos amino secundarios o además de un grupo amino (primario o secundario) también grupos OH. Ejemplos de esto son aminas primarias y secundarias, tales como 3-amino-1-metilaminopropano, 3-amino-1-etilaminopropano, 3-amino-1-ciclohexilaminopropano, 3-amino-1-metilaminobutano, además aminoalcoholes, tales como N-aminoetiletanolamina, etanolamina, 3-aminopropanol, neopentanolamina y de manera especialmente preferente dietanolamina.

10 La parte constituyente (d) de la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención puede usarse en su preparación como agente alargador de cadena.

La cantidad de parte constituyente (d) en la solución de acuerdo con la invención de la composición de revestimiento asciende preferentemente a de 0,1 mol a 1,5 mol, de manera especialmente preferente a de 0,2 mol a 1,3 mol, en particular de 0,3 mol a 1,2 mol, respectivamente con respecto a la parte constituyente (a) de la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención.

15 **(e) Polioles**

En otra forma de realización, la composición de revestimiento de acuerdo con la invención formada como solución comprende unidades adicionales que tienen su origen en al menos otro poliol como componente estructural.

20 Los polioles (e) de bajo peso molecular adicionales usados para la construcción de las poliuretano-ureas producen por regla general un refuerzo y/o una ramificación de la cadena de polímero. El peso molecular asciende preferentemente a de 62 g/mol a 500 g/mol, de manera especialmente preferente de 62 g/mol a 400 g/mol, en particular de 62 g/mol a 200 g/mol.

25 Los polioles adecuados pueden contener grupos alifáticos, alicíclicos o aromáticos. Se mencionan en este caso por ejemplo los polioles de bajo peso molecular con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono por molécula, tales 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, hidroquinonadihidroxiéter, bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano), bisfenol A hidrogenado (2,2-bis(4-hidroxiciclohexil)propano), así como trimetilolpropano, glicerol o pentaeritritol y mezclas de estos polioles y dado el caso también otros polioles de bajo peso molecular. También pueden usarse ésterdioles tales como por ejemplo éster de ácido α -hidroxibutil- ϵ -hidroxiprónico, éster de ácido ω -hidroxihexil- γ -hidroxibutírico, adipato de β -hidroxietilo o tereftalato de bis(β -hidroxietilo).

30 La cantidad de parte constituyente (e) en la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención asciende preferentemente a de 0,05 mol a 1,0 mol, de manera especialmente preferente a de 0,05 mol a 0,5 mol, en particular de 0,1 mol a 0,5 mol, respectivamente con respecto a la parte constituyente (a) de la composición de revestimiento que va a usarse de acuerdo con la invención.

(f) Otros módulos que contienen amina y/o hidroxilo (componente estructural)

35 La reacción del componente (b) que contiene isocianato con los compuestos con funcionalidad hidroxilo o amino (a), (c), (d) y dado el caso (e) se realiza habitualmente con mantenimiento de un ligero exceso de NCO en comparación con los compuestos de hidroxilo o amino reactivos. Al final de la reacción mediante obtención de una viscosidad objetivo 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 la reticulación tridimensional y gelificación de la mezcla de reacción. El procesamiento de una solución de revestimiento de este tipo ya no es posible. Habitualmente, las mezclas de reacción contienen altas cantidades de alcoholes. Estos alcoholes bloquean los grupos isocianato que aún quedan en el intervalo de varias horas de reposo o agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

45 Si se quiere bloquear rápidamente sin embargo el contenido de isocianato residual que aún queda, las composiciones de revestimiento de poliuretano-ureas previstas de acuerdo con la invención en forma de una solución contienen también monómeros (f) como componentes estructurales que se encuentran respectivamente en los extremos de cadena y terminan éstos.

50 Estos componentes estructurales se derivan por un lado de compuestos monofuncionales, reactivos con grupos NCO, tales como monoaminas, en particular monoaminas secundarias o monoalcoholes. Se mencionan en este caso por ejemplo etanol, n-butanol, etilenglicolmonobutiléter, 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.

55 Dado que los módulos (f) se usan esencialmente en la composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución para eliminar el exceso de NCO, la cantidad necesaria depende esencialmente de la cantidad

del exceso de NCO y no puede especificarse generalmente.

Preferentemente se prescinde de estos módulos durante la síntesis. El isocianato que aún no ha reaccionado se hace reaccionar a este respecto preferentemente mediante los alcoholes disolventes contenidos en concentraciones muy grandes para dar uretanos terminales.

5 **(g) Otras partes constituyentes**

Las soluciones previstas de acuerdo con la invención de la composición de revestimiento de poliuretano-urea pueden contener además otras partes constituyentes y aditivos habituales para el fin pretendido. Un ejemplo de ello son principios activos farmacológicos, fármacos y aditivos que fomentan la liberación de principios activos farmacológicos ("*drug-eluting-Additive*", aditivos de elución de fármaco).

10 Los principios activos farmacológicos o fármacos que pueden usarse en los revestimientos de acuerdo con la invención sobre los aparatos médicos y con ello pueden estar contenidos en las soluciones de acuerdo con la invención son por ejemplo agentes tromborresistentes, agentes antibióticos, agentes antitumorales, hormonas de crecimiento, agentes antivirales, agentes antiangiogénicos, agentes angiogénicos, agentes antimitóticos, agentes antiinflamatorios, agentes de regulación del ciclo celular, agentes genéticos, hormonas, así como sus homólogos, derivados, fragmentos, sales farmacéuticas y combinaciones de los mismos.

20 Los ejemplos específicos de tales principios activos farmacológicos o fármacos incluyen por consiguiente agentes tromborresistentes (no trombogénicos) u otros agentes para la eliminación de una trombosis aguda, estenosis o restenosis posterior de las arterias, por ejemplo heparina, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular, agente anti-tromboxano-B2; anti-B-tromboglobulina, prostaglandina-E, aspirina, dipiridimol, agente anti-tromboxano-A2, anticuerpos monoclonales murinos 7E3, triazolopirimidina, ciprosteno, hirudina, ticlopidina, nicorandilo etc. Un factor de crecimiento puede usarse igualmente como un fármaco para suprimir la hiperplasia fibromuscular subintimal en el sitio de estenosis arterial, o puede usarse cualquier otro inhibidor discrecional del crecimiento celular en el sitio de estenosis.

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

30 El agente terapéutico puede ser además un agente antineoplásico tal como 5-fluorouracilo, preferentemente con un vehículo de liberación controlada para el agente (por ejemplo para la administración de un agente antineoplásico de liberación controlada continuada en un sitio tumoral).

35 El agente terapéutico puede ser un antibiótico, preferentemente en combinación con un vehículo de liberación controlada para la liberación continuada del revestimiento de un aparato médico en un foco de infección localizado dentro del organismo. De manera similar puede contener el agente terapéutico esteroides para el fin de la supresión de una inflamación en tejido localizado o por otros motivos.

Los 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, incluyendo urocinasa y estreptocinasa, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados y sales farmacéuticas de los mismos;

40 (b) agentes antibióticos tales como penicilina, cefalosporina, vacomicina, aminoglicósido, quinolona, polimxina, eritromicina; tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, sulfonamida, sus homólogos, análogos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos;

45 (c) paclitaxel, docetaxel, inmunosupresores tales sirolimus o everolimus, agentes de alquilación incluyendo mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano y ifosfamida; antimetabolitos incluyendo metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo y citarabina; alcaloides vegetales incluyendo vinblastina; vincristina y etopósido; antibióticos incluyendo doxorubicina, daunomicina, bleomicina y mitomicina; nitrosurea incluyendo carmustina y lomustina; iones inorgánicos incluyendo cisplatino; modificadores biológicos de reacción incluyendo interferón; agentes angiostatínicos y agentes endostatínicos; enzimas incluyendo asparaginasa; y hormonas incluyendo tamoxifeno y flutamida, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos;

50 (d) agentes antivirales tales como amantadina, rimantadina, rabavirina, idoxuridina, vidarabina, trifluridina, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, fosfonoformatos, interferonas, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos; y

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

En una forma de realización preferente, la composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución comprende una poliuretano-urea que al menos se constituye por

- a) al menos un policarbonatopoliol;
- b) al menos un poliisocianato;
- 5 c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional;
- d) al menos una diamina o un aminoalcohol.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, la composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución comprende una poliuretano-urea que al menos se constituye por

- a) al menos un policarbonatopoliol;
- 10 b) al menos un poliisocianato;
- c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional;
- d) al menos una diamina o un aminoalcohol; y
- e) al menos un polioliol.

15 En otra forma de realización preferente de la presente invención, la composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución comprende una poliuretano-urea que al menos se constituye por

- a) al menos un policarbonatopoliol;
- b) al menos un poliisocianato;
- c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional;
- d) al menos una diamina o un aminoalcohol;
- 20 e) al menos un polioliol;
- f) al menos otro módulo que contiene amina y/o hidroxilo.

Las composiciones de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución comprenden preferentemente poliuretano-ureas que al menos se constituyen por

- a) al menos un policarbonatopoliol con un peso molar promedio entre 400 g/mol y 6000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,7 a 2,3 o por mezclas de tales policarbonatopoliolios;
- 25 b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de tales poliisocianatos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 1,0 mol a 3,5 mol;
- c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional o una mezcla de tales poliéteres con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,01 mol a 0,5 mol;
- 30 d) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol como los denominados agentes alargadores de cadena o mezclas de tales compuestos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,1 mol a 1,5 mol;
- 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 policarbonatopoliol de 0,05 mol a 1 mol; y
- 35 f) dado el caso módulos que contienen amina u OH que se encuentran en los extremos de cadena polimérica y terminan éstos.

De acuerdo con la invención más preferentemente en la composición de revestimiento en forma de una solución se usan poliuretano-ureas que al menos se constituyen por

- a) al menos un policarbonatopoliol con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,8 a 2,2 o por mezclas de tales policarbonatopoliolios;
- 40 b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de tales poliisocianatos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 1,0 mol a 3,3 mol;
- c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional o una mezcla de tales poliéteres con un peso molar promedio

entre 1000 g/mol y 4000 g/mol en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,02 mol a 0,4 mol;

d) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol como los denominados agentes alargadores de cadena o mezclas de tales compuestos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,2 mol a 1,3 mol;

5 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 policarbonatopoliol de 0,05 mol a 0,5 mol; y

f) dado el caso módulos que contienen amina u OH que se encuentran en los extremos de cadena polimérica y terminan éstos.

10 De acuerdo con la invención aún más preferentemente se usan poliuretano-ureas en la solución de revestimiento que al menos se constituyen por

a) al menos un policarbonatopoliol con un peso molar promedio entre 600 g/mol y 3000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,9 a 2,1 o por mezclas de tales policarbonatopoliolos;

b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de tales poliisocianatos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 1,0 mol a 3,0 mol;

15 c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional o una mezcla de tales poliéteres con un peso molar promedio entre 1000 g/mol y 3000 g/mol en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,04 mol a 0,3 mol, prefiriéndose en particular una mezcla de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno); y

20 d) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol como los denominados agentes alargadores de cadena o mezclas de tales compuestos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,3 mol a 1,2 mol; y

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 policarbonatopoliol de 0,1 mol a 0,5 mol.

Uso de la composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución

25 La composición de revestimiento de acuerdo con la invención en forma de una solución puede usarse para formar un revestimiento sobre un aparato médico.

30 La designación "aparato médico" ha de entenderse ampliamente en el contexto de la presente invención. Ciertos ejemplos no limitativos adecuados de aparatos médicos (incluyendo instrumentos) son lentes de contacto; cánulas; catéteres, por ejemplo, catéteres urológicos tales como catéteres urinarios o catéteres ureterales; catéteres venosos centrales; catéteres venosos o catéteres de entrada o salida; balones 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 de balón u otros aparatos médicos expansibles; endoscopios; laringoscopios; aparatos traqueales tales como tubos endotraqueales, respiradores y otros aparatos de aspiración traqueal; catéteres de lavado broncoalveolar; catéteres que se usan en la angioplastia coronaria; varillas 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 guía.

35 Además, las soluciones de revestimiento de acuerdo con la invención pueden usarse para la preparación de revestimientos protectores, por ejemplo, para guantes, prótesis endovasculares y otros implantes; tubos para sangre extracorpórea (fuera del cuerpo) (tubos de conducción de sangre); membranas, por ejemplo, para diálisis; filtros para sangre; aparatos para fomentar la circulación; material de vendaje para el cuidado de heridas; bolsas de orina y 40 bolsas colectoras para estoma. También se incluyen implantes que contienen un agente médicamente eficaz tales como agentes médicamente eficaces para prótesis endovasculares o para superficies de balones 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.

45 Como sustrato de la superficie que va a revestirse se tienen en cuenta muchos materiales, tales como metales, materiales textiles, cerámicas o plásticos, prefiriéndose el uso de plásticos para la fabricación de aparatos médicos.

50 De acuerdo con la invención se encontró que pueden generarse aparatos médicos con superficies muy hidrófilas y con ello deslizables, compatibles con la sangre, usándose para el revestimiento de los aparatos médicos dispersiones de poliuretano acuosas, estabilizadas no iónicamente del tipo descrito anteriormente. Las composiciones de revestimiento descritas anteriormente se obtienen preferentemente como solución orgánica y se aplican sobre la superficie de los aparatos médicos.

A este respecto se prefieren en particular soluciones de revestimiento que estén constituidas por una mezcla de policarbonatopolioles y un poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)-alcohol monofuncional.

Preparación de las solución de revestimiento

5 En el contexto de la presente invención se prefiere en particular que los revestimientos de los aparatos médicos se preparen partiendo de soluciones de la composición de revestimiento descrita en más detalle anteriormente.

De acuerdo con la invención ha resultado que se diferencian los revestimientos resultantes sobre aparatos médicos dependiendo de si la composición de revestimiento descrita anteriormente se prepara partiendo de una dispersión o de una solución.

10 A este respecto, los revestimientos de acuerdo con la invención sobre aparatos médicos presentan ventajas cuando éstos se obtienen partiendo de soluciones de las composiciones de revestimiento descritas anteriormente.

15 Sin querer estar unido a ninguna teoría se supone de acuerdo con la invención que debido a la estructura particular de los poliuretanos en dispersión acuosa no es completa la formación de película de los polímeros. En las películas pueden distinguirse aún las estructuras de partículas por regla general, por ejemplo mediante microscopia de fuerza atómica (AFM). Los poliuretanos a partir de solución proporcionan revestimientos más finos. Debido al enganche y al enlace íntimo de las moléculas de poliuretano en solución orgánica son también las películas secadas más resistentes a la tracción y son resistentes frente al almacenamiento en agua.

20 Los aparatos médicos de acuerdo con la invención pueden revestirse a este respecto por medio de distintos procedimientos con las soluciones de poliuretano hidrófilas. Las técnicas de revestimiento adecuadas son para ello por ejemplo aplicación con rasqueta, impresión, revestimiento por transferencia, pulverización, revestimiento por centrifugación o inmersión.

Las soluciones de poliuretano orgánicas pueden prepararse según procedimientos discrecionales.

Como preferente ha resultado sin embargo el siguiente modo de procedimiento:

25 Para la preparación de las soluciones de poliuretano-urea que van a usarse para el revestimiento de acuerdo con la invención se hacen reaccionar preferentemente el policarbonatopoliol, el poliisocianato, el polieteralcohol monofuncional y dado el caso el poliol en la masa fundida o en solución entre sí, hasta que se hayan usado todos los grupos hidroxilo.

La estequiometría usada a este respecto entre los componentes estructurales que participan individualmente en la reacción resulta de las proporciones de cantidad mencionadas anteriormente.

30 La reacción se realiza a una temperatura de preferentemente entre 60 °C y 110 °C, de manera especialmente preferente de 75 °C a 110 °C, en particular de 90 °C a 110 °C, prefiriéndose temperaturas de aproximadamente 110 °C debido a la velocidad de la reacción. Pueden usarse igualmente temperaturas más altas, sin embargo existe entonces en el caso particular y dependiendo de las partes constituyentes usadas individuales el riesgo de que se produzcan procesos de descomposición y descoloramientos en el polímero producido.

35 En el prepolímero de isocianato y todos los componentes que presentan grupos hidroxilo se prefiere la reacción en masa fundida, sin embargo existe el riesgo de que se produzcan viscosidades altas de las mezclas completamente curadas. En estos casos se recomienda también añadir disolventes. Sin embargo debía estar contenido a ser posible no más de aproximadamente el 50 % en peso de disolvente, dado que en caso contrario la dilución ralentiza claramente la velocidad de reacción.

40 En la reacción de isocianato y los componentes que presentan grupos hidroxilo puede realizarse la reacción en la masa fundida en un espacio de tiempo de 1 hora a 24 horas. Una baja adición de cantidades de disolvente conduce a una ralentización, encontrándose los espacios de tiempo de reacción sin embargo en los mismos espacios de tiempo.

45 El orden de la adición o la reacción de las partes constituyentes individuales puede desviarse del orden indicado anteriormente. Éste puede ser en particular ventajoso cuando las propiedades mecánicas de los revestimientos resultantes deben variarse. Cuando se hacen reaccionar por ejemplo todos los componentes que presentan grupos hidroxilo al mismo tiempo, se produce una mezcla de segmentos duros y blandos. Cuando se añade por ejemplo el poliol de bajo peso molecular tras el componente de policarbonatopoliol, se obtienen bloques definidos, lo que puede conllevar a otras propiedades de los revestimientos resultantes. La presente invención no está limitada, por consiguiente, a un orden discrecional de adición o reacción de las partes constituyentes individuales del revestimiento de poliuretano.

50 Entonces se añade otro disolvente y se añaden la amina de alargamiento de cadena disuelta o el aminoalcohol de alargamiento de cadena disuelto (componente estructural (d)).

- 5 La adición adicional del disolvente se realiza preferentemente por etapas, para no ralentizar la reacción de manera innecesaria, lo que pasaría con una adición completa de la cantidad de disolvente por ejemplo al inicio de la reacción. Además, en caso de un alto contenido de disolvente al inicio de la reacción está unida una temperatura proporcionalmente baja, que contribuye a la decisión al menos del tipo de disolvente. También éste conduce a una ralentización de la reacción.
- Tras obtener la viscosidad objetivo pueden bloquearse los restos que aún quedan de NCO mediante una amina alifática monofuncional. Preferentemente se bloquean los grupos isocianato que aún quedan mediante reacción con los alcoholes contenidos en la mezcla de disolvente.
- 10 Como disolvente para la preparación y el uso de las soluciones de poliuretano-urea de acuerdo con la invención se tienen en cuenta todos los disolventes y mezclas de disolventes concebibles tales como dimetilformamida, N-metilacetamida, tetrametilurea, N-metilpirrolidona, disolventes aromáticos tales como tolueno, ésteres, éteres, cetonas y alcoholes lineales y cíclicos. Los ejemplos de ésteres y cetonas son por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo, acetona, γ -butirolactona, metiletilcetona y metilisobutilcetona.
- 15 Se prefieren mezclas de alcoholes con tolueno. Los ejemplos de los alcoholes que se usan conjuntamente con el tolueno, son etanol, n-propanol, iso-propanol y 1-metoxi-2-propanol.
- En general se usa en la reacción tanto disolvente de modo que se obtienen soluciones a aproximadamente del 10 % al 50 % en peso, de manera especialmente preferente soluciones a aproximadamente del 15 % al 45 % en peso, de manera especialmente preferente soluciones a aproximadamente del 20 % al 40 % en peso.
- 20 El contenido de sólidos de las soluciones de poliuretano se encuentra en general entre el 5 % y el 60 % en peso, preferentemente del 10 % al 40 % en peso. Para ensayos de revestimiento pueden diluirse las soluciones de poliuretano de manera discrecional con mezclas de tolueno/alcohol para poder ajustar de manera variable el espesor del revestimiento. Todas las concentraciones del 1 % al 60 % en peso son posibles, se prefieren concentraciones en el intervalo del 1 % al 40 % en peso.
- 25 A este respecto pueden conseguirse espesores de capas discrecionales, tales como por ejemplo de algunos 100 nm hasta algunos 100 μ m, siendo posible en el contexto de la presente invención también espesores más altos y más bajos.
- Pueden usarse igualmente otros aditivos tales como por ejemplo antioxidantes o pigmentos. Además pueden usarse dado el caso aún otros aditivos tales como coadyuvantes para el tacto, colorantes, agentes de mateado, estabilizadores UV, fotoestabilizadores, agentes de hidrofobización y/o agentes nivelantes.
- 30 Partiendo de estas soluciones se preparan entonces revestimientos médicos mediante los procedimientos descritos anteriormente.
- Pueden revestirse muchos tipos de sustratos tales como metales, materiales textiles, cerámicas y plásticos. Se prefiere el revestimiento de aparatos médicos que están fabricados de plástico o de metales. Como metales pueden mencionarse, 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 tales 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 pueden aplicarse aún otros revestimientos adecuados como sustrato antes de la aplicación de estos materiales de revestimiento hidrófilos.
- 35 40 Los aparatos médicos pueden revestirse mediante distintos procedimientos con las dispersiones de poliuretano hidrófilas. Las técnicas de revestimiento adecuadas son aplicación con rasqueta, impresión, revestimiento por transferencia, pulverización, revestimiento por centrifugación o inmersión.
- 45 Adicionalmente a las propiedades hidrófilas de la mejora de la capacidad de deslizamiento se caracterizan las composiciones de revestimiento previstas de acuerdo con la invención también por una alta compatibilidad con la sangre. Mediante esto es ventajoso también un trabajo con estos revestimientos especialmente en contacto con la sangre. Los materiales muestran en comparación con los polímeros del estado de la técnica una tendencia reducida a la coagulación en contacto con la sangre.
- 50 Las ventajas de los catéteres de acuerdo con la invención con los revestimientos de poliuretano hidrófilos se exponen mediante ensayos comparativos en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

La determinación del contenido de NCO de las resinas descritas en los ejemplos y ejemplos comparativos se realizó por valoración de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11909.

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

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

- 5 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 usadas y abreviaturas:

- 10 Desmophen C2200: policarbonatopoliol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular promediado en número 2000 g/mol (Bayer, MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
 Desmophen C1200: policarbonatopoliol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular promediado en número 2000 g/mol (Bayer MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
 15 Desmophen XP 2613: policarbonatopoliol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular promediado en número 2000 g/mol (Bayer MaterialScience AG, Leverkusen, DE)
 PolyTHF® 2000: politetrametilenglicolpolioliol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular promediado en número 2000 g/mol (BASF AG, Ludwigshafen, DE)
 20 Poliéter LB 25: (poliéter monofuncional a base de óxido de etileno/óxido de propileno, peso molecular promediado en número 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 poliuretano-urea de acuerdo con la invención.

- Se hicieron reaccionar 198,6 g de Desmophen C 2200, 23,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C en la masa fundida hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado (comprobación mediante medida de la viscosidad de una muestra extraída con el reómetro mencionado anteriormente) se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 927 g de una solución de poliuretano-urea al 30,4 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 19600 mPas a 22 °C.

Ejemplo 2:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea de acuerdo con la invención.

- Se hicieron reaccionar 195,4 g de Desmophen C 2200, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 930 g de una solución de poliuretano-urea al 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 38600 mPas a 22 °C.

Ejemplo 3:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea de acuerdo con la invención.

- Se hicieron reaccionar 195,4 g de Desmophen XP 2613, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 931 g de una solución de poliuretano-urea al 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 26500 mPas a 22 °C.

Ejemplo 4:

- 50 Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea de acuerdo con la invención.

Se hicieron reaccionar 198,6 g de Desmophen C 1200, 23,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 933 g de una solución de poliuretano-urea al 30,3 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 17800 mPas a 22 °C.

5 Ejemplo 5:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea de acuerdo con la invención.

Se hicieron reaccionar 195,4 g de Desmophen C 1200, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 931 g de una solución de poliuretano-urea al 30,7 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 23700 mPas a 22 °C.

15 Ejemplo 6:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea como producto comparativo con respecto al ejemplo 1 de acuerdo con la invención. El Desmophen C2200 se intercambia por el PolyTHF 2000.

Se hicieron reaccionar 194,0 g de PolyTHF 2000, 22,6 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 916 g de una solución de poliuretano-urea al 30,2 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 15200 mPas a 22 °C.

25 Ejemplo 7:

Este ejemplo describe la preparación de una solución de poliuretano-urea como producto comparativo con respecto al ejemplo 2 de acuerdo con la invención. El Desmophen C2200 se intercambia por el PolyTHF 2000.

Se hicieron reaccionar 190,6 g de PolyTHF 2000, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H₁₂MDI) a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 919 g de una solución de poliuretano-urea al 30,5 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 21000 mPas a 22 °C.

35 Ejemplo 8: preparación de los revestimientos y medición del ángulo de contacto estático

Los revestimientos para la medición del ángulo de contacto estático se prepararon sobre portaobjetos de vidrio de 25 x 75 mm de tamaño con ayuda de un aparato de revestimiento por centrifugación (RC5 Gyrset 5, Karl Süß, Garching, Alemania). Para esto, un portaobjetos se sujetó sobre la placa de muestra del aparato de revestimiento 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 del 35 % en peso de iso-propanol hasta obtener 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 revestimiento homogéneo que se secó durante 1 h a 100 °C y después durante 24 h a 50 °C. Los portaobjetos revestidos obtenidos se sometieron directamente a una medición del ángulo de contacto.

Se realizó una medición del ángulo de contacto estático de los revestimientos obtenidos sobre los portaobjetos. Por medio del aparato de medición del ángulo de contacto de vídeo OCA20 de la empresa Dataphysics con inyección controlada con ordenador, sobre la muestra se aplicaron 10 gotas de agua Millipore y se midió su ángulo de contacto de humectación estático. Previamente se eliminó la carga estática (en caso de que esté presente) sobre la superficie de la muestra mediante un secador antiestático.

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 Tal como muestra la tabla 1, los revestimientos que contienen policarbonato de los ejemplos 1-5 dan como resultado revestimientos extraordinariamente hidrófilos con ángulos de contacto estáticos $\leq 40^\circ$. Por el contrario, los revestimientos que contienen PolyTHF 7-9 son esencialmente no polares, aunque la composición de estos revestimientos es 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-urea, que en lugar del poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-alcohol monofuncional mixto LB 25 contiene la misma proporción molar de un poli(óxido de etileno)alcohol monofuncional puro. El polímero es idéntico al del ejemplo 1, sólo que contiene otro grupo terminal. La síntesis en tolueno y alcoholes tal como se describe en los ejemplos 1-7 no funciona con el uso de este alcohol. Por tanto se realiza la síntesis en dimetilformamida (DMF) pura.

15 Se hicieron reaccionar 198,6 g de Desmophen C 2200, 20,4 g de éter monometílico de polietilenglicol-2000 (fuente: Fluka, n.º de artículo 81321) y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano (H_{12} MDI) a 110°C en la masa fundida hasta obtener 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. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado (comprobación mediante medida de la viscosidad de una muestra extraída con el reómetro mencionado anteriormente) se añadió 1,0 g de n-butilamina, para bloquear el contenido de isocianato bajo que queda. Se obtuvieron 927 g de una solución de poliuretano-urea al 29,8 % en dimetilformamida con una viscosidad de 22700 mPas a 23°C .

Ejemplo 10:

Este ejemplo describe la síntesis de un polímero de poliuretano-urea de acuerdo con la invención en DMF como disolvente. El polímero es idéntico al del ejemplo 1, sin embargo se preparó por tanto en DMF para poder comparar sus propiedades físicas con el polímero del ejemplo 9.

25 Se hicieron reaccionar 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) a 110°C en la masa fundida hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado comprobación mediante medida de la viscosidad de una muestra extraída con el reómetro mencionado anteriormente) se añadieron 0,5 g de n-butilamina, para bloquear el contenido de isocianato bajo que queda. Se obtuvieron 930 g de una solución de poliuretano-urea al 30,6 % en DMF con una viscosidad de 16800 mPas a 23°C .

Ejemplo 11:

35 Tal como se describe en el ejemplo 8, se prepararon con las soluciones de poliuretano de los ejemplos 9 y 10 películas sobre vidrio y se midieron los ángulos de contacto estáticos.

Tabla 2: ángulos de contacto estáticos dependiendo de los poliéteres monofuncionales usados

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

La película del ejemplo 10 preparada con el polieteralcohol monofuncional mixto (poli(óxido de etileno)/poli(óxido de propileno)) muestra con 36 ° un ángulo de contacto estático claramente más bajo que aquella película del ejemplo 9 (55 °), que contiene unidades puras de poli(óxido de etileno).

Ejemplo 12:

5 Este ejemplo describe la síntesis de un poliuretano de acuerdo con la invención en solución orgánica. Este producto se comparó con el poliuretano del ejemplo 13 preparado de manera correspondiente en dispersión acuosa (véase ejemplo 14).

10 Se hicieron reaccionar 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 a 110 °C hasta obtener 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-metoxipropanol-2. Tras terminar la formación del peso molar y obtener el intervalo de viscosidad deseado se agitó durante 4 horas, para bloquear el contenido de isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvieron 1442 g de una solución de poliuretano-urea al 28,6 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 17500 mPas a 23 °C.

Ejemplo 13:

15 Este ejemplo describe la síntesis del poliuretano del ejemplo 12 en dispersión acuosa. Éste está constituido por el mismo polímero tal como se describe en el ejemplo 12. Los dos polímeros se comparan entre sí en el ejemplo 14.

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

Ejemplo 14:

30 Los dos revestimientos del ejemplo 12 y 13 se aplicaron sobre papel separador con una rasqueta de 200 µm. El revestimiento del ejemplo 12 se aplicó en forma no diluida, la dispersión acuosa se mezcló antes de la preparación de película con el 2 % en peso de un espesante (Borchi Gel A LA, empresa Borchers, Langenfeld, Alemania) y se homogeneizó durante 30 min a TA mediante agitación. Las películas húmedas se secaron durante 15 min a 100 °C.

Se midieron la resistencia a la tracción y el alargamiento de rotura en el estado seco y tras 24 h de remojo de las películas. Los estudios se realizaron de acuerdo con la norma DIN 53504.

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

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

40 Los resultados de la tabla muestran que la tensión de rotura de las películas secadas para los dos poliuretanos, independientemente de la preparación como solución o como dispersión acuosa, coinciden en el contexto de la exactitud experimental. La película preparada a partir de solución orgánica del ejemplo 12 tiene sin embargo una elasticidad superior (700 % de alargamiento de rotura en comparación con un 550 % para el polímero a partir de dispersión acuosa). Además no se modifican la tensión de rotura y el alargamiento de rotura para la película preparada a partir de solución orgánica en el contexto de la exactitud de medición, mientras que la tensión de rotura y el alargamiento de rotura de la película preparada a partir de dispersión acuosa disminuyen claramente.

45

REIVINDICACIONES

1. Composición de revestimiento en forma de una solución, que contiene al menos una poliuretano-urea, **caracterizada porque** la poliuretano-urea está terminada con una unidad de copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).
- 5 2. Composición de revestimiento según la reivindicación 1, **caracterizada porque** la poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en al menos un policarbonato que contiene grupos hidroxilo.
3. Composición de revestimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** la poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en poliisocianatos alifáticos o cicloalifáticos.
- 10 4. Composición de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en al menos un polioliol.
5. Composición de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en al menos una diamina o un aminoalcohol.
6. Composición de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** la poliuretano-urea presenta unidades que tienen su origen en otros componentes estructurales que contienen hidroxilo y/o amina.
- 15 7. Composición de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la poliuretano-urea está constituida al menos por los siguientes componentes estructurales
- a) al menos un policarbonatopoliol;
 b) al menos un poliisocianato;
 20 c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional; y
 d) al menos una diamina o un aminoalcohol.
8. Composición de revestimiento según la reivindicación 7, **caracterizada porque** la poliuretano-urea comprende adicionalmente componentes estructurales de
- e) al menos un polioliol.
- 25 9. Composición de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** la poliuretano-urea está constituida al menos por los siguientes componentes estructurales:
- a) al menos un policarbonatopoliol con un peso molar promedio entre 400 g/mol y 6000 g/mol y una funcionalidad hidroxilo de 1,7 a 2,3 o por mezclas de tales policarbonatopoliolios;
 b) al menos un poliisocianato alifático, cicloalifático o aromático o mezclas de tales poliisocianatos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 1,0 mol a 3,5 mol;
 30 c) al menos un polioxialquilenéter monofuncional o una mezcla de tales poliéteres con un peso molar promedio entre 500 g/mol y 5000 g/mol en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,01 mol a 0,5 mol;
 d) al menos una diamina alifática o cicloalifática o al menos un aminoalcohol como los denominados agentes alargadores de cadena o mezclas de tales compuestos en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,1 mol a 1,5 mol; y
 35 e) dado el caso uno o varios poliolos alifáticos de cadena corta con un peso molar entre 62 g/mol y 500 g/mol en una cantidad por mol del policarbonatopoliol de 0,05 mol a 1,0 mol.
10. Procedimiento para la preparación de una solución de poliuretano-urea de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por** las siguientes etapas de procedimiento:
- 40 (I) hacer reaccionar el policarbonatopoliol, el poliisocianato y el polioxialquilenéter monofuncional y dado el caso el polioliol en la masa fundida o en presencia de un disolvente en solución, hasta que se hayan usado todos los grupos hidroxilo;
 (II) añadir otro disolvente y añadir la diamina disuelta o el aminoalcohol disuelto; y
 (III) dado el caso bloquear los restos de grupos NCO que aún quedan, tras obtener la viscosidad objetivo, mediante una amina alifática monofuncional.
- 45 11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado porque** el disolvente se selecciona del grupo que está constituido por N-etilpirrolidona, dimetilformamida, N-metilacetamida, tetrametilurea, N-metilpirrolidona, γ -butirolactona, disolventes aromáticos, ésteres, éteres, cetonas y alcoholes lineales y cíclicos y mezclas de los mismos.
- 50 12. Procedimiento según las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado porque** el contenido de sólidos de la solución de poliuretano asciende a entre el 5 % y el 60 % en peso.
13. Composición de revestimiento en forma de una solución, que puede obtenerse según una de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Uso de una solución de revestimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 o 13 para el revestimiento de al menos un aparato médico.