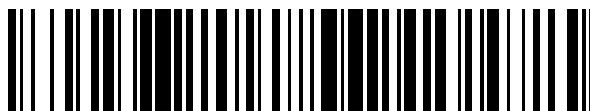


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 823**

51 Int. Cl.:

**C08F 2/50** (2006.01)

**C09D 4/06** (2006.01)

**C09D 171/00** (2006.01)

**C09D 151/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2009 PCT/EP2009/052918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09112548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09718754 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2252661**

54 Título: **Recubrimiento hidrófilo**

30 Prioridad:

**12.03.2008 WO PCT/EP2008/052942**

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

**17.04.2017**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**ROOIJMANS, MARNIX;  
GELLING, ONKO JAN y  
ZWAAG, VAN DER, JITSKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 608 823 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Recubrimiento hidrófilo

Esta invención se refiere a una formulación de recubrimiento para preparar un recubrimiento hidrófilo. La invención se refiere adicionalmente a un recubrimiento hidrófilo, un recubrimiento untuoso, un artículo y un método de formación de un recubrimiento hidrófilo sobre un sustrato.

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

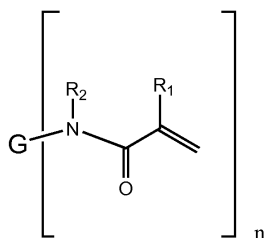
Para la mayoría de las aplicaciones médicas, la robustez del recubrimiento es uno de los requisitos más importantes. Con el fin de lograr una robustez suficiente, se aplican con frecuencia a la formulación de recubrimiento compuestos polimerizables multifuncionales que se polimerizan tras el curado en presencia de un iniciador. Aparte de una robustez mejorada, el uso de un compuesto polimerizable multifuncional puede ofrecer una red controlable que permitirá una liberación equilibrada de sustancias activas, por ejemplo, agentes antimicrobianos y fármacos.

Los autores de la invención han encontrado que muchos recubrimientos que comprenden un compuesto polimerizable multifuncional muestran un comportamiento inferior del recubrimiento. Típicamente, este tipo de recubrimientos tienden a degradarse dentro de un tiempo dado, particularmente en un entorno hidratado, provocando un incremento en componentes extraíbles o lixiviables. Tales componentes extraíbles o lixiviables pueden comprender compuestos de bajo peso molecular y/o poliméricos y/o partículas que pueden ser vitales para la función del recubrimiento. Los componentes extraíbles o lixiviables pueden tener, por ejemplo, una función antimicrobiana, anti-trombogénica, formadora de imágenes, bioactiva y/o de señalización. La degradación de dichos recubrimientos resulta, típicamente, en una pérdida de propiedades tales como una capacidad de hidratar y mantener la hidratación, una pérdida de propiedades lubricantes, una pérdida del confort del paciente, una pérdida de las propiedades formadoras de imágenes, un riesgo de infección incrementado debido al residuo que queda sobre la superficie del tejido, problemas de una liberación incontrolada y de co-elución para componentes biológicamente activos y/o una carencia de robustez mecánica, tal como se demuestra por el hecho de que partes del recubrimiento son fácilmente separadas del artículo recubierto tras frotamiento. Además de los problemas de degradación, los recubrimientos untuosos son propensos, a menudo, a desgastarse y, como tales, pueden perder material de recubrimiento en el recorrido tortuoso (p. ej., en un vaso sanguíneo).

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un recubrimiento robusto y consistente con una resistencia mejorada al desgaste.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que un recubrimiento untuoso, robusto y consistente, con una resistencia mejorada al desgaste puede obtenerse por utilización de una formulación de recubrimiento para preparación de un recubrimiento hidrófilo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en donde la formulación de recubrimiento hidrófilo comprende

- (a) al menos un compuesto polimerizable multifuncional de acuerdo con la fórmula (1)



en donde G es un residuo de un compuesto polifuncional que tiene al menos n grupos funcionales; en donde cada uno de R<sub>1</sub> y cada uno de R<sub>2</sub>, independientemente, representa hidrógeno o un grupo seleccionado de hidrocarburos sustituidos y no sustituidos, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos, preferiblemente hidrógeno, o un hidrocarburo C1-C20, más preferiblemente hidrógeno, o un alquilo C1-C20; y en donde n es un número entero que tiene un valor de al menos 2, preferiblemente 2-100, más preferiblemente 2-8, en particular 2 ó 3;

- (b) al menos un fotoiniciador Norrish Tipo I; y
- (c) al menos un fotoiniciador Norrish Tipo II.

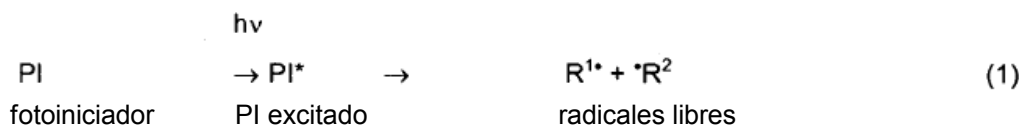
Se ha encontrado que los recubrimientos hidrófilos, de acuerdo con la reivindicación 10, que pueden obtenerse por curado de la formulación de recubrimiento hidrófila de acuerdo con la invención, son robustos y resistentes al desgaste en ensayos de torsión enrevesada comparados con recubrimientos similares conocidos en la técnica. Por ejemplo, someter los recubrimientos de acuerdo con la invención a un ensayo de liberación de materiales en partículas, tal como se describe en los ejemplos, resulta en un número sorprendentemente bajo de partículas liberadas del recubrimiento. Esto es particularmente ventajoso para aplicaciones cardiovasculares tales como alambres de guía y catéteres, en los cuales el recubrimiento hidrófilo sufre una torsión importante y no se tolera liberación de partícula alguna. Preferiblemente, una resistencia al desgaste, según se mide de acuerdo con el ensayo de liberación de materiales en partículas, correspondiente a menos de 3000, preferiblemente a menos de 2000, lo más preferiblemente a menos de 1000, en particular a menos de 500 partículas mayores que 10 µm.

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

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

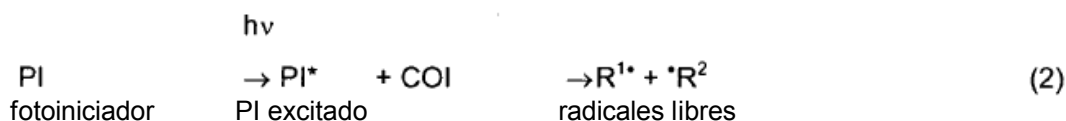
Los fotoiniciadores b) y c) Norrish Tipo I y Norrish Tipo II se utilizan para curar la formulación de recubrimiento hidrófila de acuerdo con la invención utilizando radiación electromagnética, por ejemplo utilizando luz visible o UV, haces electrónicos, o radiación gamma para formar el recubrimiento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

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



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

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



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

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

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

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

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

Típicamente, la ratio en peso fotoiniciador Norrish Tipo I:fotoiniciador Norrish Tipo II está comprendida entre 10:1 y 1:10, entre 7:1 y 1:7 o entre 5:1 y 1:5.

El compuesto polimerizable multifuncional (a) se puede utilizar en más de 0%, basado en el peso total del recubrimiento seco, por ejemplo, más de 1% o más de 2%. El compuesto polimerizable multifuncional puede estar presente en la formulación de recubrimiento hasta en un 100%, 90%, 80%, 70%, 60% o 50, basado en el peso total del recubrimiento seco. La persona experta puede variar la cantidad de compuesto polimerizable multifuncional dentro de los intervalos anteriores para obtener las propiedades deseadas para esta aplicación.

Generalmente, un compuesto polimerizable multifuncional (a) tiene un peso molecular medio numérico (Mn) de 500 g/mol o más, preferiblemente 750 g/mol o más, más preferiblemente 1000 g/mol o más. Generalmente, un compuesto polimerizable multifuncional (a) tiene un peso molecular medio numérico (Mn) de 100.000 g/mol o menos, preferiblemente 10.000 g/mol o menos, más preferiblemente 6.000 g/mol o menos, en particular 2.000 g/mol o menos. Compuestos polimerizables multifuncionales con un Mn dentro de los intervalos preferidos muestran una densidad de reticulación favorable, es decir, lo suficientemente abierta como para dar espacio a componentes funcionales, y lo suficientemente densa como para proporcionar una robustez mecánica suficiente.

Aparte del compuesto polimerizable multifuncional (a) según se define arriba, es decir, con  $n \geq 2$ , la composición puede comprender también especies de acuerdo con la fórmula (1) en donde  $n = 1$ , es decir, moléculas que comprenden sólo un resto reactivo. Estas moléculas monofuncionales también pueden ser parte de la red formada después del curado. El número medio de restos reactivos por molécula de acuerdo con la fórmula (1) está preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 64, más preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 16, lo más preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 8.

En una realización de la invención, el compuesto polimerizable multifuncional (a) es soluble en un disolvente polar. Dentro del contexto de la invención, esto significa que de acuerdo con esta realización al menos 1 g, preferiblemente al menos 3 g, lo más preferiblemente al menos 5 g, en particular al menos 10 g de compuesto polimerizable multi-

funcional (a) se pueden disolver en 100 g del disolvente polar a 25°C. Ejemplos de disolventes polares adecuados incluyen agua y alcoholes C1-C6, en particular metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol y t-butanol.

- 5 En una realización de la invención, G comprende al menos un resto que contiene un heteroátomo. Dentro del contexto de la invención, se entiende que un heteroátomo es un átomo no carbono y no hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos adecuados incluyen átomos de oxígeno (O), átomos de nitrógeno (N), átomos de azufre (S) y átomos de fósforo (P).

- 10 En una realización de la invención G es un residuo de un compuesto polifuncional hidrófilo, preferiblemente elegido del grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliuretanos, poliepóxidos, poliamidas, poli(met)acrilamidas, compuestos poli(met)acrílicos, polioxazolidonas, poli(alcoholes vinílicos), polietileniminas, polipéptidos y polisacáridos tales como celulosa o almidón, o cualquier combinación de los anteriores, más preferiblemente un polímero que comprende al menos un bloque de polietilenglicol o polipropilenglicol. El uso de un compuesto polifuncional hidrófilo es particularmente ventajoso si el recubrimiento necesita tener propiedades hidrófilas y/o untuosas.

- 15 En un compuesto polimerizable multifuncional (a) de fórmula (1), R<sub>1</sub> representa preferiblemente hidrógeno, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH. Particularmente adecuados son compuestos polimerizables multifuncionales, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan ambos hidrógeno, o en donde R<sub>1</sub> representa CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> representa hidrógeno.

- 20 Ejemplos de compuestos polimerizables multifuncionales adecuados de acuerdo con la invención son (met)acrilamidas basadas en poliéter, por ejemplo polietilenglicol-diacrilamida y polietilenglicol-dimetacrilamida. Poliéter-aminas multifuncionales comercialmente disponibles que se pueden utilizar para producir compuestos polimerizables multifuncionales de (met)acrilamida multifuncional incluyen poli(etilenglicol) terminado en bis(3-aminopropilo), Mw = 1500 (Aldrich); PEG diamina (puramente unidades de óxido de etileno) P2AM-2 (peso molecular 2K), P2AM-3 (3,4K), P2AM-6 (6K), P2AM-8 (8K) y P2AM-10 (10K) (Sunbio), JEFFAMINE® D-230 poliéter-amina, JEFFAMINE® D-400 poliéter-amina, JEFFAMINE® D-2000, JEFFAMINE® D-4000, JEFFAMINE® XTJ-500 (ED-600), JEFFAMINE® XTJ D501 (ED-900), JEFFAMINE® XTJ-502 (ED-2003), JEFFAMINE® XTJ-590 diamina, JEFFAMINE® XTJ-542 diamina, JEFFAMINE® XTJ-548 diamina, JEFFAMINE® XTJ-559 diamina, JEFFAMINE® XTJ-556 diamina, JEFFAMINE® SD-231 (XTJ584), JEFFAMINE® SD401 (XTJ-585), JEFFAMINE® T-403 poliéter-amina, JEFFAMINE® XTJ-509 polioxipropilentriamina, JEFFAMINE® T-5000 poliéter-amina y JEFFAMINE® ST-404 poliéter-amina (XTJ-586).

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

- 40 En una realización de la invención, la formulación de recubrimiento hidrófila puede comprender, además, un polímero hidrófilo no iónico. En esta memoria, un polímero hidrófilo no iónico se entiende que es un polímero de elevado peso molecular lineal, ramificado o reticulado, compuesto de macromoléculas que comprenden unidades constitucionales, en que menos de 5% de las unidades constitucionales contiene grupos ionizados cuando el polímero hidrófilo está en el recubrimiento untuoso.

- 45 El polímero hidrófilo es capaz de proporcionar carácter hidrófilo a un recubrimiento y puede ser sintético o bio-derivado, pudiendo tratarse también de mezclas o copolímeros de ambos. Los polímeros hidrófilos incluyen, pero sin carácter limitante, poli(lactamas), por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo- y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, poli(alcohol vinílico), poliviniléteres, copolímeros basados en anhídrido maleico, poliésteres, vinilaminas, polietileniminas, poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), poli(ácidos carboxílicos), poliamidas, polianhídridos, polifosfacenos, compuestos celulósicos, por ejemplo metil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroximetil-celulosa, e hidroxipropilcelulosa, heparina, dextrano, polipéptidos, por ejemplo colágenos, fibrinas, y elastina, polisacáridos, por ejemplo quitosano, ácido hialurónico, alginatos, gelatina, y quitina, poliésteres, por ejemplo polilactidas, poliglicolidas, y policaprolactonas, polipéptidos, por ejemplo colágeno, alúmina, oligopéptidos, polipéptidos, péptidos de cadena corta, proteínas, y oligonucleótidos.

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

- 55 En una realización de la invención, el polímero hidrófilo puede utilizarse en más de 1% en peso, por ejemplo más de 5% en peso, o más de 50% en peso, basado en el peso total del recubrimiento seco. El polímero hidrófilo puede estar presente hasta en un 99% en peso, o hasta en un 95% en peso, basado en el peso total del recubrimiento seco. En esta memoria, debe entenderse que un polielectrolito es un polímero lineal de peso molecular alto, ramifi-

cado o reticulado, compuesto de macromoléculas que comprenden unidades constitutivas, en las cuales entre 5 y 100% de las unidades constitutivas contienen grupos ionizados cuando el polielectrólito se encuentra en el recubrimiento untuoso. En este caso, debe entenderse que una unidad constitutiva es por ejemplo una unidad repetitiva, por ejemplo un monómero. En esta memoria, un polielectrólito puede hacer referencia a un solo tipo de polielectrólito compuesto de un solo tipo de macromoléculas, pero puede hacer referencia también a dos o más tipos diferentes de polielectrólitos compuestos de diferentes tipos de macromoléculas.

Puede considerarse que el uso de un polielectrólito mejora la untuosidad y el tiempo de secado del recubrimiento hidrófilo. En esta memoria, el tiempo de secado se define como la duración del recubrimiento hidrófilo que se mantiene untuoso al aire libre después de haber retirado del fluido humectante el dispositivo que comprende el recubrimiento hidrófilo en donde ha sido almacenado y/o humedecido. Recubrimientos hidrófilos con un tiempo de secado mejorado, es decir, en donde la duración del recubrimiento hidrófilo que permanece untuoso es mayor, tendrá una tendencia menor de perder agua y de secarse antes de la inserción en el cuerpo, o en el cuerpo cuando entra en contacto, p. ej., con una membrana mucosa o vena. Esto puede dar como resultado complicaciones cuando el dispositivo que comprende el recubrimiento untuoso se inserta en el cuerpo o se retira del cuerpo. El tiempo de secado puede determinarse por medida de la fricción en gramos en función del tiempo que el catéter ha estado expuesto al aire en el HFT.

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

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

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

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

Los electrolitos particularmente adecuados para el uso en la presente invención son polielectrólitos copolímeros, que pueden ser copolímeros aleatorios o copolímeros de bloques, en los cuales dicho polielectrólito copolímero es un copolímero que comprende al menos dos tipos diferentes de unidades constitutivas, en las cuales al menos un tipo de unidades constitutivas comprende grupos ionizables o ionizados y al menos un grupo de unidades constitutivas

carece de grupos ionizables o ionizados. En esta memoria, debe entenderse que "ionizable" significa una unidad que puede ionizarse en soluciones acuosas neutras, es decir soluciones que tienen un pH entre 6 y 8. Un ejemplo de un polielectrólito copolímero de este tipo es una sal poli(acrilamida-co-ácido acrílico).

5 En una realización de la invención, la composición de recubrimiento hidrófila comprende entre 0 y 90% en peso, o 10-20% en peso de polielectrólito basado en el peso total del recubrimiento seco.

En la formulación de recubrimiento hidrófilo, la ratio en peso del peso total de polímero hidrófilo y polielectrólito (si está presente) a compuesto polimerizable monofuncional puede variar, por ejemplo, entre 1:99 y 99:1 tal como entre 5:95 y 95:5 o 50:50 y 95:5.

10 La invención se refiere a una formulación de recubrimiento hidrófilo que, cuando se aplica a un sustrato y se cura da como resultado, de acuerdo con la reivindicación 10, un recubrimiento hidrófilo. En esta memoria, una formulación de recubrimiento hidrófilo se refiere a una formulación de recubrimiento hidrófila líquida, v.g. una solución o una dispersión que comprende un medio líquido. En esta memoria, sería suficiente cualquier medio líquido que permita aplicación de la formulación de recubrimiento hidrófilo sobre la superficie. Ejemplos de medios líquidos son alcoholes, como metanol, etanol, propanol, butanol o los isómeros respectivos y mixturas acuosas de los mismos, acetona, metiletil-cetona, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, y mixturas o emulsiones acuosas de los mismos, o agua. La formulación de recubrimiento hidrófila comprende adicionalmente componentes que, una vez curados, se convierten en el recubrimiento hidrófilo, y permanecen así en el recubrimiento hidrófilo después del curado. En esta memoria, debe entenderse que el término curado hace referencia a endurecimiento o solidificación física o química por cualquier método, por ejemplo calentamiento, enfriamiento, secado, cristalización o curado como resultado de una reacción química, tal como curado por radiación o curado térmico. En el estado curado, la totalidad o parte de los componentes en la formulación de recubrimiento hidrófilo pueden estar reticulados formando enlaces covalentes entre la totalidad o parte de los componentes, por ejemplo utilizando UV o radiación de haces electrónicos. Sin embargo, en estado curado, la totalidad o parte de los componentes pueden estar también unidos iónicamente, unidos por interacciones de tipo dipolo-dipolo, o unidos por fuerzas de Van der Waals o enlaces de hidrógeno.

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

30 La invención se refiere también a un recubrimiento hidrófilo que puede obtenerse por aplicación de la formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención a un sustrato y curado del mismo. La invención se refiere adicionalmente a un recubrimiento untuoso que puede obtenerse por aplicación de un fluido humectante a dicho recubrimiento hidrófilo. Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo, en particular un dispositivo médico o un componente de dispositivo médico que comprende al menos un recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención y a un método para formación sobre un sustrato del recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la invención.

35 El recubrimiento hidrófilo comprende una red de soporte. Dicho recubrimiento hidrófilo se forma al curar una formulación de recubrimiento hidrófilo que comprende el compuesto polimerizable monofuncional, el fotoiniciador Norrish Tipo I; y el fotoiniciador Norrish Tipo II. Si está presente un polímero hidrófilo y/o un polielectrólito, éstos pueden estar enlazados covalentemente y/o unidos físicamente a uno o más de los otros componentes y/o atrapados para formar una red polimérica después del curado.

40 El hecho de que el compuesto polimerizable monofuncional y, opcionalmente, el polímero hidrófilo y/o polielectrólito estén unidos covalente y/o físicamente en el recubrimiento hidrófilo como parte de una red polimérica tiene la ventaja de que no se filtrarán al entorno del recubrimiento hidrófilo, por ejemplo cuando se recubre sobre un dispositivo médico. Esto es particularmente útil cuando el dispositivo único se encuentra en el interior del cuerpo humano o animal.

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

Surfactant, TRITON N-57 Surfactant, TRITON X-207 Surfactant, Tween 80 y Tween 20.

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

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

15 El recubrimiento hidrófilo o el recubrimiento untuoso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14 de la invención se puede recubrir sobre un artículo. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse como recubrimiento sobre un sustrato que puede seleccionarse de una gama de geometrías y materiales. El sustrato puede tener una textura que puede ser porosa, no porosa, lisa, rugosa, regular o irregular. El sustrato soporta el recubrimiento hidrófilo en su superficie. El recubrimiento hidrófilo puede encontrarse en todas las áreas del sustrato o en áreas seleccionadas. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse a una diversidad de formas físicas, que incluyen films, hojas, varillas, tubos, piezas  
20 moldeadas (de forma regular o irregular), fibras, telas y materiales particulados. Superficies adecuadas para uso en la invención son superficies que proporcionan las propiedades deseadas tales como porosidad, carácter hidrófobo, carácter hidrófilo, susceptibilidad de coloración, solidez, flexibilidad, permeabilidad, resistencia a la abrasión por elongación, y resistencia al desgarro. Ejemplos de superficies adecuadas son por ejemplo superficies que consisten en o comprenden metales, plásticos, materiales cerámicos, vidrio y/o materiales compuestos. El recubrimiento hidrófilo puede aplicarse directamente a dichas superficies o puede aplicarse a una superficie pretratada o recubierta en la que el tratamiento o recubrimiento está diseñado para favorecer la adhesión del recubrimiento hidrófilo al sustrato.

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

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



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

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

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

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

20 La invención se refiere adicionalmente a un método de formación sobre un sustrato de un recubrimiento hidrófilo que tiene un coeficiente de fricción bajo cuando se moja con un líquido de base acuosa.

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

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

40 Un recubrimiento de imprimación como se ha descrito arriba es útil en particular para mejorar la adherencia de un recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo tal como una polilactama, en particular PVP y/u otro de los polímeros hidrófilos identificados anteriormente, en particular sobre poli(cloruro de vinilo) (PVC), silicona, poliamida, poliéster, poliolefina, tal como polietileno, polipropileno y caucho etileno-propileno (v.g. EPDM), o una superficie que tiene aproximadamente el mismo o menor carácter hidrófilo.

En general, no hay restricción alguna en cuanto al espesor del recubrimiento de imprimación, pero el espesor es típicamente menor que 5  $\mu\text{m}$ , menor que 2  $\mu\text{m}$  o menor que 1  $\mu\text{m}$ .

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

La aplicación de la formulación de la invención puede realizarse de acuerdo con la reivindicación 15. Las condiciones de curado pueden determinarse basándose en condiciones de curado conocidas para el fotoiniciador y el polímero, o determinarse rutinariamente.

50 Preferiblemente, el recubrimiento hidrófilo se puede formar sobre un sustrato:

- aplicando una formulación de recubrimiento de acuerdo con la invención a al menos una superficie del sustrato;
- y permitiendo que la formulación de recubrimiento cure al exponer la formulación a radiación electro-magnética, activando con ello el iniciador.

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

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

La invención se ilustrará adicionalmente por los ejemplos siguientes.

### **Ejemplos**

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

#### 10 Formulación del recubrimiento de imprimación (Ejemplo 1 y Experimentos Comparativos A y B)

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

\* Sintetizado como se describe a continuación

- 15 Los componentes arriba mencionados se añadieron a un matraz de vidrio de color pardo y se mezclaron durante una noche (~ 16 horas) a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la formulación de imprimación era un líquido homogéneo con una viscosidad de 7 mPa.s. En esta memoria, la viscosidad se midió en un viscosímetro Brookfield CAP1000, v.1.2 en combinación con un cono n°. 1 a 25°C.

La formulación de recubrimiento de imprimación anterior se aplicó a un tubo de catéter (ejes) Pebax® 7233 con un diámetro externo de 0.034" (0.86 mm) utilizando un aplicador de recubrimiento Harland 175-24 PCX. Los parámetros de aplicación se utilizaron como se enumera en la Tabla 1.

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

	Formulación del recubrimiento de imprimación
Sólidos de la imprimación [p/p %]	5
Viscosidad [mPa.s]	7
Velocidad de estirado de la imprimación [cm/s]	1,0
Tiempo de curado de la imprimación [s]	15

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

- 25 En una atmósfera inerte seca se pusieron tolueno-diisocianato (TDI o T, Aldrich, 95% de pureza, 87,1 g, 0,5 moles) Irganox 1035 (Ciba Specialty Chemicals, 0,58 g, 1% en peso con relación a acrilato de hidroxietilo (HEA o H)) y 2-etil-hexanoato de estaño (II) (Sigma, 95% de pureza, 0,2 g, 0,5 moles) en un matraz de 1 litro y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió gota a gota HEA (Aldrich, 96% de pureza, 58,1 g, 0,5 moles) en 30 min, después de lo cual se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción era completa. Se añadió gota a gota poli(2-metil-1,4-butanodiol)-alt-poli(tetrametilenglicol) (PTGL 1000, Hodogaya, M<sub>n</sub> = 1000 g/mol, 250 g, 0,25 moles) en 30 min. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h, después de lo cual la reacción era completa como se indicaba por GPC (que demostraba el consumo completo de HEA), IR (que exhibía bandas no relacionadas con NCO) y titulación de NCO (contenido de NCO inferior a 0,02% en peso).
- 30

#### Ejemplo 1

Se preparó una formulación de recubrimiento hidrófila que comprendía un compuesto polimerizable multifuncional de acuerdo con la Fórmula (1) (a), un fotoiniciador (b) Norrish Tipo I (Irgacure 2959) y un fotoiniciador (c) Norrish Tipo II (benzofenona).

PEG1500 diacrilamida**	2,00% p
Polivinilpirrolidona (PVP, 1,3M, Aldrich)	1,33% p
PACa	0,67%p
Benzofenona (Aldrich)	0,08% p
Irgacure 2959	0,04% p
Tween 80 (agente tensioactivo, Merck)	0,04% p
Agua	47,92% p

MeOH (Merck pa) 47,92% p

\*\* Sintetizado como se describe a continuación

Experimento Comparativo A

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

PEG1500 diacrilamida**	2,00% p
PVP 1,3M	2,00% p
Benzofenona	-
Irgacure 2959	0,04% p
Tween 80	0,04% p
Agua	47,96% p
MeOH	47,96% p

\*\* Sintetizado como se describe a continuación

5 Experimento Comparativo B

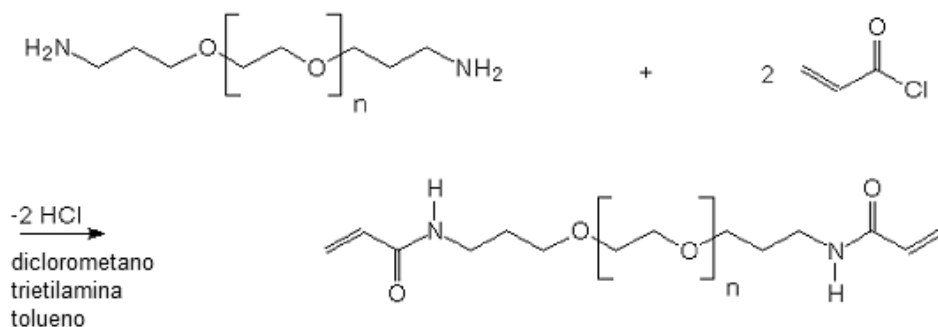
La formulación de recubrimiento para el Experimento Comparativo B se preparó sin el fotoiniciador (c) Norrish Tipo II y con un compuesto polimerizable multifuncional diferente de la Fórmula (1).

PEGDA*	2,00% en peso
PVP 1,3 M	1,33% en peso
10 PAcA	0,67% en peso
Benzofenona	-----
Irgacure 2959	0,04% en peso
Tween 80	0,04% en peso
Agua	47,96% en peso
15 MeOH	47,96% en peso

\* Sintetizado tal como se describe a continuación

Los componentes arriba mencionados del Ejemplo 1 y los Experimentos Comparativos A y B se añadieron a matraces de vidrio de color pardo y se mezclaron durante una noche (~ 16 horas) a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la formulación de recubrimiento hidrófilo eran líquidos homogéneos con la viscosidad que se indica en la Tabla 2. En este caso, la viscosidad se midió en un viscosímetro Brookfield CAP1000, v.1.2 en combinación con un cono n°. 1 a 25°C.

Síntesis de PEG1500-diacrilamida



25 20 g (13,3 mmol) de (polietilenglicol)terminado en bis(3-aminopropilo) (PEG1500-diamina, Mn = 1500 g/mol, Aldrich, 34901-14-9) se destiló azeotrópicamente en 400 mL de tolueno bajo nitrógeno, separando aproximadamente 100 mL de tolueno. La disolución se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno y luego se enfrió en un baño de hielo. Se

añadieron 50 mL de diclorometano (Merck). Se añadieron gota a gota 4,04 g (39,7 mmol) de trietilamina, seguido de la adición gota a gota de 3,48 g (39,7 mmol) de cloruro de acrilóilo (utilizado sin purificación adicional). La reacción prosiguió durante una noche bajo nitrógeno. La disolución se enfrió en un baño de hielo para precipitar sales de  $\text{Net}_3$ . HCl y luego se filtró. Después de añadir Irganox 1035 al 1% (p/p), el filtrado se concentró en vacío. El concentrado se redisolvió en 75 mL de diclorometano, seguido de precipitación en 1,5 L de dietil-éter enfriado con hielo. El producto se recogió mediante filtración y se lavó subsiguientemente con dietil-éter.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (TMS) = 6,7 ppm (2H, -NH-); 6,2 y 6,1 ppm (4 H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -); 5,6 ppm (2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -); 3,6 ppm (164H, -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - y -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,8 ppm (4H, -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -).

El espectro de RMN confirmó la formación de PEG1500-diacrilamida. A partir de la integración de los picos de RMN en 6,2 y 6,1 ppm, respectivamente, 1,8 ppm, se estimó que aproximadamente el 99% de la PEG-diamina se convertía en PEG 1500-diacrilamida.

El espectro IR confirmó la formación de PEG 1500-diacrilamida.

#### Síntesis de PEG4000DA

Se disolvieron 150 g (75 mmoles OH) de polietilenglicol (PEG4000, Biochemika Ultra de Fluka, valor OH 28,02 mg KOH/g, 499,5 mew/kg,  $M_n = 4004$  g/moles) en 350 ml de tolueno seco a  $45^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,2 g (0,15% p) de Irganox 1035 como estabilizador de radicales. La solución resultante se destiló azeotrópicamente durante una noche ( $50^\circ\text{C}$ , 70 mbar) haciendo pasar el tolueno condensado sobre tamices moleculares 4Å. Para cada lote de PEG, el valor OH se determinó exactamente por titulación de OH, que se realizó de acuerdo con el método descrito en la cuarta edición de la Farmacopea Europea, párrafo 2.5.3, Valor de Hidroxilo, página 105. Esto hizo posible calcular la cantidad de cloruro de acrilóilo a añadir y determinar el grado de esterificación del acrilato durante la reacción. Se añadieron a la mezcla de reacción 9,1 g (90 mmoles) de trietilamina, seguidos por adición gota a gota de 8,15 g (90 mmoles) de cloruro de acrilóilo disueltos en 50 ml de tolueno en 1 hora. La trietilamina y el cloruro de acrilóilo eran líquidos incoloros. La mezcla de reacción se agitó durante 2 a 4 horas a  $45^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se mantuvo la temperatura a  $45^\circ\text{C}$  para prevenir la cristalización del PEG. Para determinar la conversión, se retiró una muestra de la mezcla de reacción, se secó y se disolvió en cloroformo deuterado. Se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA) y se registró un espectro  $^1\text{H}$ -NMR. TFAA reacciona con cualesquiera grupos hidroxilo remanentes para formar un éster trifluoroacético, lo cual puede detectarse fácilmente utilizando espectroscopia  $^1\text{H}$ -NMR (la señal de triplete de los protones metileno en la posición  $\alpha$  del grupo ácido trifluoroacético (g, 4,45 ppm) puede distinguirse claramente de la señal de los grupos metileno en la posición  $\alpha$  del éster acrilato (d, 4,3 ppm)). Para un grado de esterificación del acrilato menor que 98%, se añadieron 10 mmoles adicionales de cloruro de acrilóilo y trietilamina a la mezcla de reacción dejando que la misma reaccionara durante una hora. Para un grado de esterificación del acrilato mayor que 98%, la solución caliente se filtró para eliminar las sales hidrocioruro de trietilamina. Aproximadamente 300 ml de tolueno se eliminaron a vacío ( $50^\circ\text{C}$ , 20 mbar). La solución remanente se mantuvo a  $45^\circ\text{C}$  en un embudo de goteo calentado y se añadió gota a gota a 1 litro de dietil-éter (enfriado en un baño de hielo). La suspensión de éter se enfrió durante una hora antes de obtener PEG4000DA por filtración. El producto se secó durante una noche a la temperatura ambiente en atmósfera de aire a presión reducida (300 mbar). Rendimiento: 80-90% como cristales blancos.

Las formulaciones de recubrimiento hidrófilo del Ejemplo 1 y los Experimentos Comparativos A y B se aplicaron sobre los ejes de Pebax® 7233 con recubrimiento de imprimación utilizando un aplicador de recubrimiento Harland 175-24 PCX. Las condiciones relevantes de aplicación utilizadas se representan en la Tabla 2.

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

	1	A	B
Sólidos de la capa de acabado [% p]	4	4	4
Viscosidad [mPa.s]	23	21	24
Velocidad de estirado de la capa de acabado [cm/s]	1,0	1,0	1,0
Tiempo de curado de la capa de acabado [s]	360	360	360

La longitud de recubrimiento de los ejes del catéter Pebax era 27 cm para el recubrimiento de imprimación y el recubrimiento hidrófilo.

Por término medio, la intensidad de la luz UV en el aplicador de recubrimiento PCX era 60 mW/cm<sup>2</sup> entre 250-400 nm, medida con un fotómetro Harland UVR335 (IL1400) en combinación con un detector SED005#989 y un filtro WBS320#27794. El recubrimiento de imprimación se expuso a luz UV durante 15 segundos, mientras que la capa superior se expuso durante 360 segundos. Esto corresponde a una dosis UV de 0,9 J/cm<sup>2</sup> y 21,6 J/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Durante la aplicación la temperatura era 21 °C y 50% de HR. Para los parámetros de recubrimiento aplicados, véase la Tabla 3.

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

Tabla de selección de parámetros del Recubrimiento Harland			
Ciclo de Inmersión	Imprimación	Recubrimiento hidrófilo	Unidades
Mover el portador del dispositivo a su posición	134,5	134,5	Cm
Velocidad	6,5	6,5	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	S
Aviso al Operador	"Retirar cubierta de inmersión"		
Aviso al Operador	"Conectar embudos"		
Desplazar el portador del dispositivo hacia abajo	24,5	24,5	Cm
Velocidad	4	4	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	cm/s/s
Aviso al Operador	Verificar alineación de los dispositivos por encima de los embudos		
Desplazar el portador del dispositivo hacia abajo	27	27	Cm
Velocidad	2	2	0cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	S
Tiempo de pausa	10	10	S
Desplazar el portador del dispositivo hacia arriba	30	30	
Velocidad	1,0	1,0	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	S
Desplazar el portador del dispositivo a su posición	170	170	Cm
Velocidad	6,5	6,5	cm/s
Tiempo de aceleración	0,1	0,1	S
Aviso al Operador	"Cerrar las puertas"		
Tabla de selección de parámetros del Recubrimiento Harland			
Ciclo de Curado			
Poner en marcha el rotor	4	4	Rpm
Aplicar toda su potencia a las luces UV	E - G y L - N		
Pausa de tiempo	15	360	S
Cerrar el obturador			
Poner en espera la potencia de las luces	E - G y L - N		
Parar el rotor			

Los ejes de catéter revestidos se ensayaron en un ensayo de liberación de materiales en partículas como se describe a continuación.

5 Preparación de la muestra para la prueba de liberación de materiales en partículas

10 g de rojo Congo se pesaron y se disolvieron en 1 L de agua purificada milli-Q en un matraz de medición. La disolución resultante de rojo Congo al 1% en peso se utilizó para teñir los recubrimientos hidrófilos en los ejes de catéter Pebax™ recubiertos. Los ejes de catéter recubiertos se impregnaron en esta disolución durante 30 minutos. Los ejes

de catéter recubiertos se secaron al aire durante 15 minutos. La humectación renovada en agua purificada se realizó para separar el exceso de rojo Congo. Ahora, los ejes de catéter recubiertos se secaron al aire de nuevo en una medida que no mostraron pegajosidad (aproximadamente 1 hora). Los ejes de catéter con recubrimiento de color rojo Congo se expusieron a la prueba de desgaste descrita a continuación.

5 Prueba de desgaste de liberación de materiales en partículas

Se llevó a cabo la prueba de desgaste de liberación de materiales en partículas en un medidor de tracción Zwick 1474 ZmartPro con célula de carga 10N KAP-Z (en lo sucesivo denominado "medidor de tracción Zwick", véase la Figura 1). Se utilizaron los siguientes materiales y puesta en marcha:

- 10 - 950 mm de alambre de guía de metal Nitinol SE de 0,022 "(0,56 mm) (diámetro de 0,0022", New England Precision Grinding) como refuerzo de alambre de núcleo dentro de cada eje del catéter recubierto.
- 625 mm de la parte superior de Medtronic Pro-Flo cola de caballo 6F 2,00 mm, 110 cm, catéter angiográfico cardiovascular (al que se alude en lo que sigue como "catéter guía Pro-Flo" o, en la Figura 1, "catéter guía Pro-Flo") como superficie externa del contador para la prueba de
- 15 desgaste. El conector en el extremo proximal se utilizó para conectar una jeringa.
- 60 ml de agua Milli-Q.
- Molde para soportar el catéter exterior en el dispositivo de prueba de la tracción Zwick 1474 ZmartPro. El molde tiene una curvatura a 180 °C de  $\varnothing$ 40mm.
- 20 - 150 mm de eje del catéter recubierto (en la Figura 1: "eje del catéter CV de color") como se describe anteriormente.

25 El eje del catéter revestido se pegó sobre el alambre de guía Nitinol utilizando Loctite, para evitar el deslizamiento del eje del catéter recubierto durante la prueba, a 200 mm del extremo del alambre de guía Nitinol (de la célula de carga). Esto aseguró que el eje del catéter recubierto se colocara justo antes de entrar en la curvatura de  $\varnothing$  40 mm cuando se inserta en el ajuste de la prueba (véase la Figura 1). El eje del catéter recubierto se dispuso en agua milli-Q durante 30 segundos para asegurar una humectación adecuada del recubrimiento hidrófilo. Durante la humectación de la muestra durante 30 segundos, el indicador rojo Congo se disolvió en parte en el agua. El alambre de guía Nitinol y el eje del catéter recubierto pegado se insertaron en el catéter de guía Pro-Flo enderezado y pre-humedecido, en la parte de entrada del catéter. El catéter de guía Pro-Flo y el eje del catéter recubierto insertado se colocaron en el molde de soporte de polímero, con la curvatura específica a 180 ° de 40 mm, y el agua milli-Q extra se lavó abundantemente con cuidado en el catéter de guía Pro-Flo para asegurar la humectación completa del espacio interior.

30 El molde de polímero y el catéter de guía Pro-Flo que comprende el eje del catéter recubierto insertado se colocaron en el dispositivo de ensayo de la tracción Zwick y se fijaron a la célula de carga mediante una abrazadera, que se colocó 350 mm por encima de la parte superior del molde. La parte extrema del eje del catéter estaba ahora dentro del catéter de guía Pro-Flo justo antes de entrar en la curvatura en donde tiene lugar principalmente la fricción (y el desgaste).

Utilizando el dispositivo de ensayo de la tracción Zwick, el eje del catéter revestido se insertó a lo largo de una longitud de 100 mm y se retiró a lo largo de la misma longitud con una velocidad de 200 mm/min. Una inserción y extracción se define como 1 ciclo. Cada una de las muestras se llevó a cabo para el ensayo durante 5 ciclos.

40 Recogida de materiales en partículas

Después de la prueba de desgaste de liberación de los materiales en partículas tal como se describe arriba, un lado del catéter de guía Pro-Flo se liberó del molde y se colocó por encima de un frasco de recogida del agua milli-Q fuera del catéter de guía Pro-Flo. Una jeringa, que contiene 10 ml de agua milli-Q se fijó a la parte de entrada del catéter del catéter de guía Pro-Flo, lavando el catéter de guía Pro-Flo. El alambre de guía Nitinol y el eje de catéter recubierto fijado se retiraron y se lavaron con 10 ml de agua milli-Q. El catéter de guía Pro-Flo se lavó con 4 x 10 ml de agua milli-Q. Los 60 ml de agua milli-Q recogidos se sometieron a mediciones de materiales en partículas (véase más adelante), mientras que el catéter de guía Pro-Flo se secó para obtener una verificación visual adicional de la contaminación con partículas de color. No se encontraron partículas.

50 Un filtro Millipore de 0,45 micras tipo HAWP se utilizó para filtrar la disolución de agua milli-Q recogida. Con este filtro también se recogen partículas de menos de 10 micras, mientras que estas partículas pequeñas no tienen que ser incluidos en el recuento de acuerdo con la norma USP28. Sin embargo, el análisis de imágenes tal como se describe a continuación podría distinguir claramente entre tamaños mayores y menores que 10 micras. Un sistema de embudo Büchner de vidrio Millipore se utilizó para este procedimiento.

55 El filtro se humedeció con agua pura primero para asegurarse de que el filtro no se coloreaba demasiado de rojo. No se pudo evitar un color ligeramente rosado. Este color de fondo se corrigió con el blanco y el resto de colores. Esta corrección no afectó al resultado final.

Formación de imágenes

- Se registraron imágenes de microscopía utilizando un LEICA MA FLIII equipado con un Sistema de Formación de Imágenes CC-12 Soft. El filtro se iluminó en modo de retrodispersión de  $180^\circ$  con un LEICA CLS 150X con guías de luz fijadas al microscopio. El conmutador superior se estableció en el valor 4 y el inferior se estableció en la posición 6. Se utilizó un ocular 10x y el factor de zoom era 5. El balance de blancos se auto-estableció utilizando papel blanco. El tiempo de iluminación por cada captura de foto se fijó en 3.900 ms. El filtro fue fotografiado parcialmente con 9 fotos en total que representan una superficie de  $2,71 \times 2,12 \text{ mm}$  igual a  $5,7 \text{ mm}^2$  cada una. Un trozo de papel con una cuadrícula de 9 secciones se colocó debajo del filtro permitiendo grabar imágenes de cada sección. La superficie total del filtro es de  $1020 \text{ mm}^2$ . El factor de corrección para el filtro total es de  $1020/(9 \times 5,75) = 20$ .

#### Análisis de las imágenes

- 10 El análisis de las imágenes comprendía los siguientes pasos:

- Sustracción del fondo
- Análisis de objetos
- Visualización de datos

- 15 Debido a un fondo variable debido a la variación en la absorción de colorante rojo Congo por el filtro, se tuvo que realizar una corrección del fondo.

La apertura de la imagen en el software de formación de imágenes Bersoft "Image Measurement Professional 4.02" y tomando una rebanada de píxeles a través del centro reveló la curvatura del fondo. Se utilizó el siguiente procedimiento: una rebanada vertical y una rebanada horizontal se tomaron a través del centro aproximado de la imagen. Los valores de los píxeles se exportaron a Excel, en el que se realizó un ajuste de las dos rebanadas.

- 20 Las curvas cuadráticas se utilizaron luego en un libro de trabajo Mathematica para restar el fondo (véase el código de abajo).

Código de Mathematica utilizado para la sustracción de fondo.

- ```
fMain = Importar ["D:\ image.jpg"];
fTotal = fMain; {n1, n2, n3} = Dimensiones [fMain [[1,1]]];
25 nx = n1; ny = n2;
(*-- Fit de fondo Rojo --*)
tabelRed = tabla [fMain [[1,1, x, y, 1]], {x, nx}, {y, ny}];
(* --- Generar tabla tvb "Fit". *)
tabelFit = Acoplar [tabla [{x, y, tabelRed [[x, y]]}, {x, nx}, {Y, ny}], 1];
30 (* --- Fit, calcular parámetros. *)
opl = Fit [tabelFit, {1, x, x ^ 2, y, y ^ 2}, {x, y}];
r0 = opl [[1]]; {r1, r2, r3, r4} = Tabla [opl [[i, 1]], {i, 2,5}];
Imprimir ["pLijst =", {r0, r1, r2, r3, r4}];
tabelRed.=
35 tabelFit =.

fTotal [[1,1]] = Tabla[{Abs [(fMain [[1,1, i, j, 3]] - (r0+r1*+r2*i^2+r3*j+r4*j^2)-10)*2-40], 0,0},
{L, n1}, {j, n2}];
Exportar["D:\ BackgroundRSubtracted.jpg",fTotal, "JPEG"];
40 fTotal =.
fMain =.
opl =.
```

- 45 Todos los colores RGB se combinaron en un valor y se pusieron en RGB Rojo. La imagen resultante se guardó como un archivo JPG. A continuación, la imagen fue abierta en el software de formación de imágenes Bersoft para detectar todos los objetos que tenían un valor de píxel RGB Rojo por encima de 24. El nivel se eligió de manera que está justo por encima del valor global de fondo restante.

Después de analizar todos los objetos, los datos se exportaron a Excel en el que se realiza la visualización. El resultado de las nueve imágenes fue elaborado y corregido para la fracción de la superficie total del filtro.

#### Interpretación

- 50 Las partículas se analizaron en el filtro. Las partículas que eran menores que 10 micras en todas las direcciones se ignoraron de acuerdo con la USP28. Las partículas que eran mayores que 10 micras en al menos una dirección se contaron y se relacionaron con la norma USP28. Las superficies de las partículas se convirtieron en volúmenes de partículas, asumiendo que las partículas eran esferas rígidas. Se tomó en cuenta que el catéter tiene un espesor de recubrimiento de 2 micras.

## ES 2 608 823 T3

Criterios:

- Partículas > 10 micras (volumen de partícula entre  $500 \mu\text{m}^3$  y  $8000 \mu\text{m}^3$ ): menos de 3,000 por ensayo de liberación (= por filtro).
  - Partículas > 25 micras (volumen de partícula >  $8000 \mu\text{m}^3$ ): menos de 300 por ensayo de liberación (= por filtro).
- 5

### Resultados de los ensayos de desgaste de liberación de materiales en partículas del Ejemplo 1 y los Experimentos Comparativos A y B

10 Los revestimientos hidrófilos 1, A y B en los ejes del catéter fueron sometidos todos al ensayo de desgaste de liberación de materiales en partículas tal como se ha descrito arriba. La liberación de los materiales en partículas de los recubrimientos se representa en la Tabla 4.

Tabla 4: Recuento de materiales en partículas relacionado con los criterios de la USP

| Muestra               | > 10 micras | > 25 micras | Pasa        |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| Ejemplo 1             | 260         | 0           | Sí          |
| Ejemplo comparativo A | 820         | 40          | Condicional |
| Ejemplo comparativo B | 6340        | 1260        | No          |

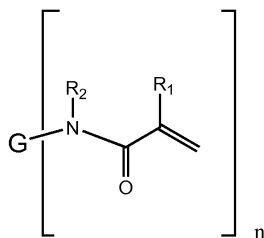
15 La tabla muestra la gran reducción en la liberación de materiales en partículas obtenida con el recubrimiento de acuerdo con la invención.



## REIVINDICACIONES

1. Formulación de recubrimiento para preparar un recubrimiento hidrófilo, en la cual la formulación de recubrimiento hidrófilo comprende

- (a) al menos un compuesto polimerizable multifuncional de acuerdo con la fórmula (1)



5 en donde G es un residuo de un compuesto polifuncional que tiene al menos n grupos funcionales; en donde cada uno de R<sub>1</sub> y cada uno de R<sub>2</sub>, independientemente, representa hidrógeno o un grupo seleccionado de hidrocarburos sustituidos y no sustituidos, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos, y en donde n es un número entero que tiene un valor de al menos 2,

- 10 (b) al menos un fotoiniciador Norrish Tipo I; y  
(c) al menos un fotoiniciador Norrish Tipo II.

2. Formulación de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el fotoiniciador Norrish Tipo I se selecciona del grupo constituido por derivados de benzoína, metilbenzoína y derivados de 4-benzoil-1,3-dioxolano, bencilcetales, α,α-dialcoxiacetofenonas, α-hidroxi-alkuilfenonas, α-aminoalkuilfenonas, óxidos de acilfosfina, óxidos de bisacilfosfina, sulfuros de acilfosfina y derivados halogenados de acetofenona.

15

3. Formulación de recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual el fotoiniciador Norrish Tipo II se selecciona del grupo constituido por cetonas aromáticas tales como benzofenona, xantona, derivados de benzofenona, mezclas de benzofenona y derivados de benzofenona, Cetona de Michler, Etil-Cetona de Michler, tioxantona y otros derivados de xantona como Quantacure ITX (isopropil-tioxantona), benzilo, antraquinonas, cumarina, o derivados químicos o combinaciones de estos fotoiniciadores.

20

4. Formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto polimerizable multifuncional de acuerdo con la fórmula (1) tiene un peso molecular medio numérico (Mn) de 500 g/mol o más y/o tiene un peso molecular medio numérico (Mn) de 2000 g/mol o menos (según se determina mediante dispersión de la luz, opcionalmente en combinación la cromatografía de exclusión por tamaño, SEC).

25 5. Formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde G es un residuo de un compuesto polifuncional hidrófilo elegido del grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliuretanos, poliepóxidos, poliamidas, poli(met)acrilamidas, compuestos poli(met)acrílicos, polioxazolidonas, poli(alcoholes vinílicos), polietilen-iminas, polipéptidos y polisacáridos tales como celulosa o almidón o cualquier combinación de los anteriores.

30 6. Formulación de recubrimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde G comprende un residuo de un compuesto polifuncional hidrófilo elegido de al menos un bloque de polietilenglicol o de polipropilenglicol.

7. Formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R<sub>1</sub> = H y R<sub>2</sub> = H, o R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> = H.

35 8. Formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo adicionalmente un polímero hidrófilo no iónico seleccionado del grupo constituido por poli(lactamas), polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo- y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, poli(alcohol vinílico), poliviniléteres, copolímeros basados en anhídrido maleico, poliésteres, vinilaminas, polietileniminas, poli(óxidos de etileno), poli(ácidos carboxílicos), poliamidas, polianhídridos, polifosfacenos, compuestos celulósicos, metil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropilcelulosa, heparina, dextrano, polipéptidos, colágenos, fibrinas, elastina, polisacáridos, quitosano, ácido hialurónico, alginatos, gelatina, y quitina, poliésteres, polilactidas, poliglicolidas, y policaprolactonas, polipéptidos, colágeno, alúmina, oligopéptidos, péptidos de cadena corta, proteínas, y oligonucleótidos.

40 9. Formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende, además, un polímero hidrófilo y/o un polielectrólito, en donde la ratio en peso de polímero hidrófilo y polielectrólito (si está presente) al compuesto polimerizable multifuncional está entre 50:50 y 95:5.

10. Recubrimiento hidrófilo que puede obtenerse por curado de una formulación de recubrimiento hidrófilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. Recubrimiento untuoso que puede obtenerse por aplicación de un fluido humectante a un recubrimiento hidrófilo de acuerdo con la reivindicación 10.
12. Recubrimiento untuoso que tiene una resistencia al desgaste, según se mide de acuerdo con la prueba de desgaste de liberación de materiales en partículas, que corresponde a menos de 3000 partículas mayores que 10  $\mu\text{m}$ .
- 5 13. Artículo que comprende al menos un recubrimiento hidrófilo o recubrimiento untuoso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12.
14. Artículo de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el artículo es un dispositivo o componente médico, tales como un catéter, un alambre de guía, un stent, una jeringuilla, un implante de metal y plástico, una lente de contacto y un tubo médico.
- 10 15. Método de formación de un recubrimiento hidrófilo sobre un sustrato, comprendiendo el método
- aplicar una formulación de recubrimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 a al menos una superficie del sustrato;
  - y dejar que la formulación de recubrimiento se cure por exposición de la formulación a radiación electromagnética activando con ello el iniciador.