

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 509**

51 Int. Cl.:

C08J 7/00 (2006.01)

C09D 4/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2007** **E 10193570 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2341096**

54 Título: **Superficies hidrófilas para reducir las fuerzas de fricción**

30 Prioridad:

07.09.2006 GB 0617644

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

09.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AL-LAMEE, KADEM y
WHITEHOUSE, SAM PATRICK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 685 509 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

Superficies hidrófilas para reducir las fuerzas de fricción

La presente invención se refiere a un procedimiento de formación de un revestimiento hidrófilo lubricado usando medio acuoso sobre una variedad de sustratos poliméricos tales como poliamidas, poliuretanos, poliésteres, policarbonatos. Puesto que la presente invención usa medio acuoso la modificación también puede aplicarse al lumen interno de tubos de tales sustratos.

En esencia, esta tecnología se ha desarrollado para su uso en aplicaciones médicas pero no queda limitada a esta aplicación y, en principio, puede aplicarse a cualquier sustrato polimérico.

La formación de revestimientos hidrófilos sobre sustratos tiene muchas aplicaciones, en particular, dispositivos médicos. Estos dispositivos están destinados para su inserción en el cuerpo y pueden manipularse fácilmente cuando están secos, pero se vuelven resbaladizos cuando entran en contacto con el agua o cuando se ponen en un entorno acuoso. El dispositivo puede, a continuación, insertarse o retirarse del paciente sin causar daños adicionales innecesarios.

Cuando se inserta un dispositivo tal como un catéter de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), neuro-catéter o guía metálica en la arteria existe la tendencia para el dispositivo de que cause daño a la pared arterial mientras que se está manipulando al sitio de interés. Este daño adicional se causa comúnmente cuando se requiere que el catéter pase por ángulos estrechos como los que se encuentran en el corazón. También es común encontrar que los dispositivos con altos coeficientes de tracción no pueden desplegarse en regiones más complicadas en el cuerpo. Al reducir la fricción entre el dispositivo y la pared arterial eso, a su vez, reducirá el daño en exceso causado cuando se lleva a cabo tal procedimiento y da acceso a vasos sanguíneos más complicados.

El documento US 3.895.169 (Ceskoslovenska akademie) desvela un procedimiento de conversión de la superficie de una resina acrílica no hidrófila para formar una capa hidrófila sobre la misma usando un ácido fuerte para hidrolizar grupos éster, amida o nitrilo en la superficie y un compuesto hidroxilo se usa a continuación para volver a esterificar la superficie para dar como resultado una capa de superficie hidrófila.

Otra referencia en la que la superficie de un implante se hace más hidrófila es en el documento US 4.026.296 (Ceskoslovenska akademie). Este desvela un dispositivo quirúrgico formado de copolímero hidrófilo de acrilonitrilo con ácido de acrilamida o acrílico. Las propiedades hidrófilas de la superficie pueden aumentarse o bien cambiando el grado de hidrólisis (si el copolímero se preparó mediante hidrólisis parcial del poli(acrilonitrilo) o bien cambiando el contenido de las unidades hidrófilas (si el copolímero se preparó mediante copolimerización de una mezcla monomérica).

El documento WO 98/55172 (Scimed) desvela un procedimiento de formación de una superficie sobre un implante médico que comprende revestir el implante con copolímero anhídrido maleico y a continuación, alterar la lubricidad de la superficie mediante hidrólisis diferencial de los grupos anhídrido seguido por la neutralización de los grupos ácidos resultantes.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para proporcionar un sustrato con una superficie lubricada, que incluye las etapas de injertar sobre el sustrato en un entorno acuoso un monómero que contiene un grupo funcional acrilamida y a continuación hidrolizar dicho grupo funcional en condiciones alcalinas, en el que el procedimiento se lleva a cabo sobre solo una parte del sustrato y en la que la parte del sustrato que no se va a tratar se enmascara con un polímero no reactivo que se retira al finalizar el procedimiento, en el que el monómero es acrilamida o N-N dimetilacrilamida.

Preferentemente, el procedimiento comprende las etapas de:

(i) Activar la superficie del dispositivo usando bien una activación química o un tratamiento físico tal como tratamiento con plasma, una descarga corona o un tratamiento con ozono que se produce como un subproducto con estos tratamientos.

(ii) Injertar sobre la superficie un monómero que se une, a continuación, covalentemente a la superficie

(iii) Convertir el monómero injertado mediante procedimientos químicos, tales como hidrólisis, para aumentar las propiedades hidrófilas y, de este modo, aumentar la lubricidad, así como disminuir las fuerzas de fricción.

La activación de superficies que usan tratamientos tales como tratamiento con plasma, descarga corona o tratamiento con ozono es un procedimiento común para aumentar la humectabilidad de superficies poliméricas usando una descarga eléctrica. La activación de la superficie de un polímero de este modo crea una superficie de alta energía que es capaz de aumentar la adhesión de materiales tales como tintas, pegamentos y revestimientos. La activación química también puede usarse para activar la superficie de un polímero listo para ser injertado sobre la superficie. Tales procedimientos incluyen el uso de disulfatos de peróxido o mono sulfatos o el uso de compuestos azo solubles en agua para producir radicales de hidroxilo a partir de la descomposición de los agentes oxidantes. Estos procedimientos se han descrito previamente en la solicitud de patente europea número EP 0643730 (The

University of Liverpool) y el documento US 6.369.168 B1 (PolyBioMed Limited).

El injerto de monómeros de vinilo tales como acrilamida o derivados de la misma que forman poliacrilamida sobre superficies activadas es un procedimiento común. A menudo, el uso de iniciadores químicos tales como compuestos oxidantes de metal (siendo un ejemplo, el nitrato de cerio amonio) se usa para iniciar el procedimiento de polimerización en soluciones monoméricas. Esto, en combinación con la superficie activada, da como resultado que el polímero se una de forma covalente a la superficie del dispositivo. Se ha mostrado previamente en la publicación de patente US 6.599.558 B1 (PolyBioMed Limited) que el injerto de monómeros de acrilamida también puede realizarse sobre sustratos metálicos mediante la formación de una superficie reactiva adecuada, que contiene al menos un grupo que puede participar en la polimerización de radicales libres.

Una vez se ha producido el procedimiento de injerto y el polímero está fijado a la superficie, es posible, a continuación, convertir parcial o completamente los grupos funcionales del polímero injertado para adaptar las propiedades generales que muestran. En la presente invención, al convertir los grupos funcionales del polímero injertado, el dispositivo muestra una disminución en las fuerzas de fricción.

El procedimiento de la presente invención puede usarse para tratar cualquier parte de un sustrato. Por ejemplo, puede usarse para tratar la superficie interna del lumen de un dispositivo médico (tal como una endoprótesis cubierta). También puede usarse para tratar solo parte de un sustrato. Según la invención, las áreas del sustrato que no se van a tratar se enmascaran con, un polímero no reactivo que se retira después de que el resto del sustrato se haya proporcionado con una superficie lubricada.

Ejemplos

Se describirá ahora, a modo de ejemplo, una cantidad de realizaciones preferentes de la presente invención.

Una superficie polimérica de un catéter de ACTP se activa a modo de descarga corona, habiendo limpiado todos los contaminantes superficiales. El polímero activado se sumerge, a continuación, en una solución monomérica que contiene un agente oxidante adecuado para iniciar el procedimiento de polimerización. Una vez el procedimiento de polimerización ha injertado el nuevo polímero a la superficie, se retira a continuación de la solución, se lava y los grupos funcionales se convierten para fomentar la lubricidad de superficie.

Materiales

Isopropanol: Sigma Aldrich
 Descarga Corona y Generación de Ozono:
 Sistema Tantec EST - sistema de tratamiento corona de banco
 Agua desionizada
 Acrilamida: Sigma Aldrich
 Nitrato de cerio amonio: Sigma Aldrich
 Ácido nítrico: BDH
 Hidróxido de sodio: BDH
 Probador de fuerza mecánica Harland Medical FTS5000

Ejemplo comparativo 1 - Procedimiento convencional

Se limpia un catéter de ACTP con isopropanol y se deja secar a temperatura ambiente

A continuación, el catéter de ACTP se trata con descarga corona sobre la longitud completa del catéter, en ambos lados, para asegurar la completa activación de la superficie.

Una solución de acrilamida al 5 % p/v y ácido nítrico al 1 % p/v (1 molar) en agua desionizada se desgasifica con nitrógeno para retirar oxígeno (un retardante en el procedimiento de polimerización) y se lleva a 40 °C. El catéter activado se coloca a continuación en la solución y la reacción se inicia inmediatamente con la adición de nitrato de cerio amonio al 0,2 % p/v. A continuación, la reacción se deja continuar con flujo de nitrógeno hasta que no se detecta color del nitrato de cerio amonio.

El catéter se retira y lava para retirar contaminantes no deseados.

Ejemplo 2 - Conversión a sal ácida

El injerto del catéter de ACTP con acrilamida se lleva a cabo usando el procedimiento del Ejemplo 1.

A continuación, el catéter se coloca en una solución de 1 mol de hidróxido de sodio a 40 °C para convertir la poliacrilamida unida al ácido. A continuación, el catéter se retira de la solución y se lava con agua desionizada.

La tabla a continuación muestra el aumento relativo de lubricidad, mediante fuerzas de presión y tracción, en distintas etapas del procedimiento.

Los valores proporcionados son la fuerza (en gramos) que lleva en presionar o traccionar una muestra mediante una pinza con una fuerza de 450 gramos aplicada a ella. El coeficiente de fricción es la fuerza que lleva en mover una muestra a través de esta pinza dividido por la fuerza que se aplica por la pinza.

Muestra	Fuerza de empuje promedio, gf	Fuerza de tracción promedio, gf
No revestida	52	90
Poliacrilamida injertada	72	61
Poliacrilamida injertada hidrolizada	12	29

- 5 El simple injerto de la acrilamida a la superficie no muestra reducción en la fuerza de fricción total del revestimiento (aunque la fuerza de presión se ve ligeramente reducida). La conversión de acrilamida al ácido muestra un 77 % de reducción en la fuerza de tracción.

Ejemplo comparativo 3

Una longitud de tubo de Pebax® se limpia con isopropanol y se deja secar a temperatura ambiente (Pebax® es un elastómero termoplástico de poliéter bloque amida por Arkema Inc.).

- 10 Los tubos de Pebax® se tratan a continuación con una descarga corona (Sistema Tantec EST - sistema de tratamiento corona de banco) sobre la longitud completa de los tubos, en ambos lados, para asegurar la completa activación de la superficie. A continuación, la muestra se deja en una atmósfera de ozono durante 10 minutos para asegurar la activación de la superficie.

- 15 Una solución de acrilamida al 5 % p/v y ácido nítrico al 1 % p/v (1 molar) en agua desionizada se desgasifica con nitrógeno para retirar oxígeno (un retardante en el procedimiento de polimerización) y se lleva a 50 °C. La reacción se inició inmediatamente con la adición del nitrato de cerio amonio al 0,2 % p/v y los tubos Pebax® activados se colocan a continuación en la solución. A continuación, la reacción se deja continuar con flujo de nitrógeno hasta que no se detecta color del nitrato de cerio amonio.

El catéter se retira y lava para retirar contaminantes no deseados.

- 20 A continuación, el catéter se coloca en una solución de 1 mol de hidróxido de sodio a 50 °C para convertir la poliacrilamida unida a la sal ácida. A continuación, el catéter se retira de la solución y se lava con agua desionizada.

- 25 Con el fin de obtener datos de fuerza de fricción, la muestra se coloca en condiciones de pH variante y tampón PBS (pH 7,4) y se somete a ensayo sobre un probador de fuerza mecánica Harland Medical FTS5000. Las fuerzas de fricción se subrayan a continuación para tubos no tratados, tubos después de la primera etapa (acrilamida injertada) y el producto final (especies hidrolizadas). Fuerza de pinza usada = 450 %. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 1:

Tabla 1

pH	En blanco	Injerto de acrilamida	Especies hidrolizadas
3,0	1,056	0,915	0,538
4,0	1,056	0,831	0,500
5,0	1,056	0,765	0,008
6,8	1,056	0,820	0,016
7,4	1,056	0,822	0,021
9,3	1,056	0,828	0,010
10,9	1,056	0,586	0,004

La Tabla 2 a continuación ilustra los valores de fricción obtenidos mediante este procedimiento para una variedad de materiales comúnmente usados en la industria de dispositivos médicos:

30

Tabla 2

Material	Fuerza de tracción promedio no modificada (gramos)	CoF promedio no modificado	Fuerza de tracción promedio modificada (gramos)	CoF promedio modificado
PA12	475,2	1,056	16,9	0,037

(continuación)

Material	Fuerza de tracción promedio no modificada (gramos)	CoF promedio no modificado	Fuerza de tracción promedio modificada (gramos)	CoF promedio modificado
PU	217,5	0,483	7,9	0,017
Pebax 5533	475,2	1,056	7,2	0,016
PA12/Copolímero Pebax	475,2	1,056	17,4	0,038
316L Pebax reforzado de metal	475,2	1,056	21,8	0,048
Pebax pigmentado	475,2	1,056	10,6	0,023

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para proporcionar un sustrato con una superficie lubricada, que incluye las etapas de injertar sobre el sustrato en un entorno acuoso un monómero que contiene un grupo funcional acrilamida y a continuación hidrolizar dicho grupo funcional en condiciones alcalinas, en el que antes de la etapa de injerto, la superficie del sustrato se activa para aumentar la adhesión del polímero y en el que la activación se lleva a cabo por medio de un tratamiento con plasma, descarga corona o mediante un tratamiento con ozono y en el que el sustrato se forma a partir de un poliéter amida en bloque.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el monómero es acrilamida o N-N dimetilacrilamida.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la activación de la superficie da como resultado que se formen grupos hidroxilo en la superficie del sustrato.
4. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el sustrato es un dispositivo médico.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que se lleva a cabo sobre solo una parte del sustrato.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la parte del sustrato que no se trata se enmascara con un polímero no reactivo que se retira al finalizar el procedimiento.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente la etapa de fijar un bioactivo al grupo funcional hidrolizado.
8. Un sustrato que tiene una superficie lubricada que se puede obtener por medio de un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

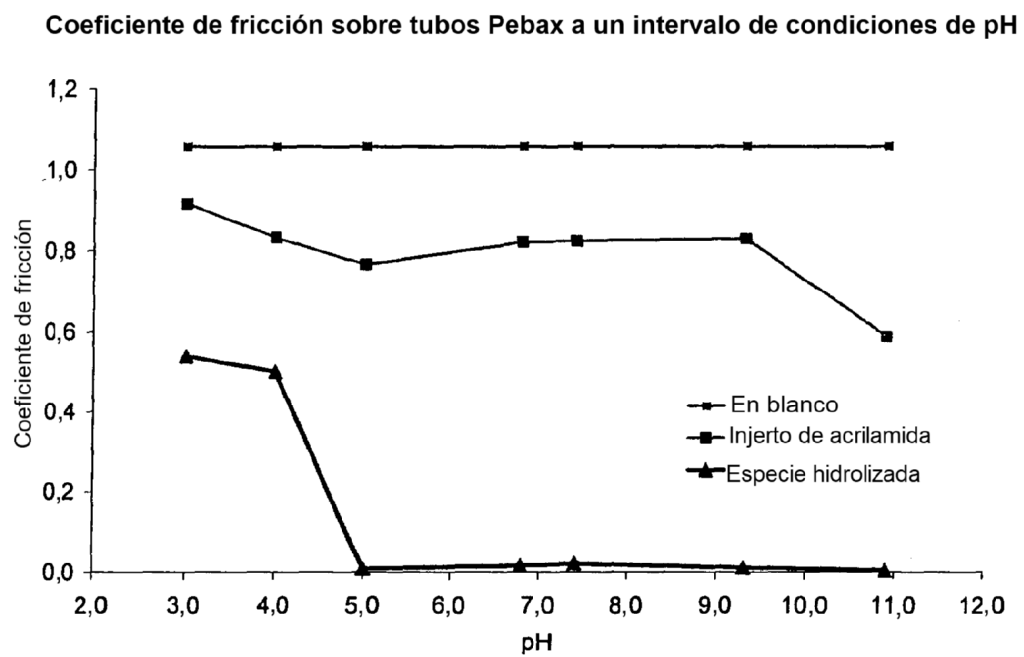


Figura 1