



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 153**

51 Int. Cl.:

A61L 2/08 (2006.01)

A61L 2/10 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754955 .0**

96 Fecha de presentación : **02.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888127**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Un procedimiento para esterilizar un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo.**

30 Prioridad: **02.05.2005 DK 2005 00644**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2010

73 Titular/es: **Coloplast A/S**
Holteham 1
3050 Humlebæk, DK

72 Inventor/es: **Madsen, Niels Jørgen**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 338 153 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

Un procedimiento para esterilizar un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo.

5 La presente invención se refiere a la esterilización de dispositivos médicos que tienen recubrimientos hidrófilos y, más específicamente, a la esterilización de dispositivos médicos que tienen un recubrimiento hidrófilo mojado usando radiación. Los dispositivos médicos esterilizados según la invención muestran, tras la esterilización usando radiación, un tiempo de extracción de agua prolongado y una fuerza de fricción reducida.

10 **Descripción de la técnica relacionada**

Es conocido el recubrimiento de dispositivos médicos, por ejemplo, catéteres, para la introducción en cavidades humanas tales como vasos sanguíneos, órganos digestivos y el sistema urinario, con un recubrimiento hidrófilo, generalmente como mínimo aplicado sobre la parte de la superficie que se introduce o entra en contacto con las membranas mucosas, etc. durante la introducción del dispositivo. Aunque tal recubrimiento no es especialmente suave cuando está
15 seco, se vuelve extremadamente deslizante cuando se hincha con agua, preferiblemente inmediatamente antes de su introducción en el cuerpo humano, y, por tanto, garantiza una introducción básicamente indolora con el mínimo daño al tejido.

20 La patente estadounidense nº 3.967.728 de Gordon desvela el uso de un lubricante estéril para la deposición sobre y lubricación de un catéter no recubierto antes de su uso.

El documento WO86/06284 (Astra Meditech Aktiebolag) desvela un dispositivo de almacenamiento y mojado para un catéter recubierto en el que el recubrimiento se puede mojar usando agua o agua que comprenda sal común y, posiblemente, compuestos bactericidas u otros aditivos.
25

La solicitud de patente británica nº 2284764 (MMG (Europe Ltd)) desvela la aplicación de una sustancia lubricante tal como una gelatina de base acuosa en la punta de un catéter no recubierto antes de su inserción en la uretra.

30 La patente estadounidense nº 3.648.704 (Jackson) desvela un aparato catéter desechable en el que se puede aplicar un lubricante a la punta del catéter antes de la cateterización.

Se conocen muchos procedimientos de producción de recubrimientos superficiales hidrófilos para mejorar la capacidad de deslizamiento de un catéter u otro dispositivo médico. Estos procedimientos están basados, a menudo, en el hecho de que el sustrato que va a estar provisto de un recubrimiento superficial hidrófilo, durante una o más etapas del procedimiento con curado y secado intermedios, está recubierto con una o más (en general, dos) capas, que se hacen reaccionar entre sí de diversas formas, por ejemplo, mediante polimerización iniciada por irradiación, mediante luz UV, mediante polimerización por injerto, mediante la formación de estructuras de redes inter-poliméricas o mediante reacción química directa. En la patente danesa nº 159.018, las solicitudes de patentes europeas publicadas nº EP0389632, EP0379156 y EP0454293, la patente europea nº EP0093093B2, la patente británica nº 1.600.963, las patentes estadounidenses nº 4.119.094, 4.373.009, 4.792.914, 5.041.100 y 5.120.816, y las publicaciones PCT nº WO90/05162 y WO91/19756, por ejemplo, se develan recubrimientos hidrófilos y procedimientos para la aplicación de los mismos conocidos.
35

45 Según un procedimiento desvelado en la patente estadounidense nº 5.001.009, se prepara un recubrimiento superficial hidrófilo sobre un sustrato aplicando, en dos etapas o en una etapa combinada, sobre el sustrato un reactivo de imprimación con o adhesivo al sustrato y, a continuación, la capa superficial hidrófila real la cual, en este caso, comprende polivinilpirrolidona como el constituyente activo. Mediante este procedimiento, no se produce reacción química entre los componentes de las dos capas aplicadas. Cuando el producto permanece dentro del cuerpo sólo durante un periodo breve, puede haber riesgo de que se produzca extracción de agua desde el recubrimiento superficial hidrófilo hacia los tejidos de las membranas mucosas circundantes etc., debido al mayor potencial osmótico de dichos tejidos. Al mismo tiempo, hay riesgo de abrasión del recubrimiento durante la inserción. Como resultado de la extracción de agua o pérdida de recubrimiento, el recubrimiento superficial hidrófilo tendrá tendencia a volverse menos deslizante y pegarse a los tejidos circundantes y la retirada del dispositivo médico del cuerpo puede producir dolor o daños al tejido. Este es un problema especialmente cuando se llevan a cabo pruebas urodinámicas mediante un catéter.
50

55 La patente europea nº EP0217771 describe un procedimiento de formación de un recubrimiento hidrófilo para conservar la capacidad de deslizamiento durante su uso durante un periodo de tiempo mayor mediante la aplicación de una capa superficial polimérica hidrófila no reactiva a un sustrato, aplicando al polímero superficial hidrófilo no reactivo una disolución que comprende un disolvente y más del 2% (peso/volumen) de un compuesto de aumento de la osmolaridad seleccionado del grupo constituido por mono y disacáridos, alcoholes de azúcares y sales orgánicas e inorgánicas no tóxicas, con la condición de que el compuesto de aumento de la osmolaridad no sea un trihalogenuro tal como KI₃ (KI/I₂), y evaporando el disolvente. El documento EP0217771 desvela que cuando se mojan los catéteres tras su secado, los catéteres que tienen un recubrimiento que comprende un compuesto de aumento de la osmolaridad no tóxico conservan su capacidad de deslizamiento durante mayor tiempo que las correspondientes superficies no tratadas, es decir, los catéteres recubiertos se secan más lentamente. Sin embargo, el documento EP0217771 no hace mención al almacenamiento de los catéteres recubiertos de forma húmeda o a la esterilización o a problemas relacionados con los mismos.
60

El documento WO94/16747 desvela un recubrimiento hidrófilo con una retención mejorada de agua en una superficie, especialmente una superficie de un dispositivo médico tal como un catéter uretral, preparado aplicando a la superficie, en una o más etapas de procedimiento, al menos una disolución de componentes que se combinarán para formar el recubrimiento hidrófilo. Durante la etapa final, la superficie se recubre con un agente favorecedor de la osmolaridad que está disuelto o en emulsión en la disolución o en la última disolución que se aplica cuando se forma el recubrimiento hidrófilo. El documento WO94/16747 no desvela recubrimientos reticulados.

El documento WO89/09246 desvela estructuras conformadas sólidas que tienen una superficie recubierta con un polímero hidrófilo reticulado, siendo el recubrimiento duradero y exhibiendo un bajo coeficiente de fricción cuando está mojado. Se expone que el grado de reticulación es crítico y estará controlado por las condiciones de funcionamiento elegidas, puesto que demasiada reticulación disminuye o elimina completamente la propiedad de baja fricción y una reticulación demasiado baja afecta negativamente a la durabilidad del recubrimiento. El documento WO89/09246 no desvela la presencia de un compuesto hidrosoluble o de aumento de la osmolaridad en el recubrimiento.

Todos dichos recubrimientos se desarrollan para un hinchamiento instantáneo inmediatamente antes del uso del dispositivo médico sobre el cual se aplican los recubrimientos.

Se ha descubierto, sin embargo, que los recubrimientos más hidrófilos pierden la propiedad de retención de agua y que el coeficiente de fricción aumenta cuando los recubrimientos se almacenan en agua durante un periodo de tiempo prolongado y/o, especialmente, tras la esterilización usando radiación o en autoclave.

En el documento EP1131112 se describe que la retención de agua puede aumentar drásticamente y el coeficiente de fricción inicial se puede mantener bajo llevando a cabo la esterilización de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo mientras está en contacto con una disolución acuosa que comprende polímeros hidrófilos, por ejemplo, polivinilpirrolidona o copolímeros que contienen N-vinilpirrolidona, ácido poli(met)acrílico o copolímeros que contienen ácido (met)acrílico o ésteres del ácido (met)acrílico, poli(acrilamidas), alcohol de polivinilo y copolímeros de copolímeros de vinilacetato parcialmente saponificado, polietilenglicol, polivinilmetiléter, anhídrido polivinilmetiléter maleico y copolímeros que contienen anhídrido maleico o ésteres del ácido maleico o copolímeros que contienen vinilmetiléter, o copolímeros de los mismos, o polisacáridos hidrosolubles o derivados de los mismos tales como carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxietilcelulosa o Xantano o un derivado de los mismos. Por tanto, parece que los polímeros hidrófilos protegen las propiedades anteriormente mencionadas durante su exposición a la esterilización usando radiación cuando se mojan con una disolución polimérica de este tipo.

El documento WO00/30696 desvela un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo que comprende mojar dicho recubrimiento con una disolución acuosa de un polímero hidrófilo.

Sin embargo, todavía hay necesidad de procedimientos para proporcionar un dispositivo médico esterilizado con un recubrimiento hidrófilo. También hay necesidad de nuevas formas de proporcionar el polímero hidrófilo en cantidad suficiente en el líquido de mojado acuoso para la esterilización se lleve a cabo sin efecto perjudicial para la retención de agua y la fricción inicial del recubrimiento.

Resumen de la invención

La presente solicitud desvela diversas formas de proteger un recubrimiento hidrófilo durante la esterilización por radiación. La protección proporcionada mantiene una elevada retención de agua y una baja fricción cuando el dispositivo médico con un recubrimiento hidrófilo se almacena en agua. La protección se proporciona mediante la adición de un polímero(s) hidrófilo(s) al medio de almacenamiento (el líquido acuoso) antes de la esterilización. La adición del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) al dispositivo médico (como se propone añadiendo el(los) polímero(s) al dispositivo médico en forma soluble) o en polvo o como pastilla no afecta al efecto protector.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo que comprende las etapas de:

- A) proporcionar un dispositivo médico que tenga un recubrimiento hidrófilo;
- B) sumergir dicho dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo en un líquido acuoso;
- C) disolver el(los) polímero(s) hidrófilo(s) en dicho líquido acuoso; y, a continuación,
- D) esterilizar el dispositivo por aplicación de una cantidad suficiente de radiación.

Generalmente se observa una pérdida de la capacidad de retención de agua de los catéteres recubiertos, probablemente debido a la pérdida de cadenas poliméricas no reticuladas y no unidas del recubrimiento durante el almacenamiento en agua o por reticulación adicional del recubrimiento durante la irradiación en agua.

ES 2 338 153 T3

En el primer caso, un colapso del recubrimiento, cuando el dispositivo se retira del depósito con agua, proporcionará una baja retención de agua y aumentará el coeficiente de fricción durante su uso. En el segundo caso, una reticulación adicional disminuirá el contenido de agua y, por tanto, el recubrimiento mostrará una baja retención de agua y un mayor coeficiente de fricción.

El uso de la invención ha demostrado que es posible obtener y conservar un tiempo de extracción de agua muy largo y una fuerza de fricción inicial baja. Sorprendentemente, se ha descubierto que, usando el procedimiento de esterilización de la invención, es posible proporcionar un dispositivo médico, tal como un catéter, que está permanentemente mojado y, por tanto, listo para usar, y que se puede esterilizar por irradiación o en autoclave y que conservará la capacidad de retención de agua y, por tanto, un bajo coeficiente de fricción cuando los recubrimientos se almacenan en agua durante un periodo de tiempo prolongado.

En una realización de la invención, la esterilización se lleva a cabo mientras el dispositivo médico, convenientemente un catéter, se sumerge en el líquido acuoso dentro del envase que se proporciona al cliente. El presente procedimiento elimina la necesidad de preparación especial de un medio de hinchado con el(los) polímero(s) hidrófilo(s). Este procedimiento de preparación del medio de hinchado generalmente requiere un equipo de mezcla en reactor especial. La estabilidad del medio de hinchado es bastante limitada y muy voluminosa.

El presente procedimiento proporciona un procedimiento alternativo para proteger un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo durante la irradiación de dicho dispositivo médico mediante la disolución del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) en un líquido acuoso después de que el dispositivo médico haya sido sumergido en el líquido acuoso.

Una ventaja del presente procedimiento es que permite que el medio acuoso y el(los) polímero(s) hidrófilo(s) se almacenen independientemente y se mezclen justo cuando es necesario. Esto prolonga la vida de almacenamiento de cada uno de los productos y simplifica la logística en una planta de producción.

Otra ventaja del presente procedimiento es que el nivel de degradación del polímero es mínimo. La disolución del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) en pequeñas cantidades tiene lugar durante la manipulación normal de las bolsas durante el cierre y transporte - incluso cuando reposa en la estantería. Por tanto, se evita la degradación debida, por ejemplo, a agitación, generación de calor y oxidación.

El dispositivo médico se puede seleccionar del grupo constituido por catéteres, endoscopios, laringoscopios, sondas de alimentación, sondas de drenaje, cables guía, preservativos, catéteres urinarios externos, recubrimientos barrera, stents y otros implantes, conductos sanguíneos extracorpóreos, membranas, filtros sanguíneos, dispositivos de ayuda a la circulación, vendaje para curas y bolsas para ostomía. Comúnmente, los dispositivos médicos o elementos de dispositivos médicos más pertinentes son catéteres y elementos de catéteres.

En un aspecto de la invención, la esterilización por radiación se realiza con radiación β o γ (radiación beta o gamma).

En un aspecto de la invención, el dispositivo médico en la etapa A) tiene una capa que comprende un polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente de modo que al sumergir el dispositivo médico, se deja que el (los) polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente se disuelva(n) en el líquido acuoso. En una realización, la disolución de polímero hidrófilo se aplica al recubrimiento hidrófilo sumergiendo el dispositivo médico con el recubrimiento hidrófilo en la disolución polimérica seguido de la retirada del dispositivo médico con el recubrimiento hidrófilo con una velocidad que deja una cantidad suficientemente grande de polímero hidrófilo unido de forma no covalente como una capa sobre el dispositivo médico con el recubrimiento hidrófilo. En términos de procesado esta "inmersión adicional" se realiza preferiblemente cuando se manipula el dispositivo médico. De esta forma, una etapa independiente de aplicación del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) a la disolución acuosa se sustituye por la etapa de inmersión adicional. En términos de procesado, se ha eliminado una etapa de manipulación individual, ahorrando tiempo de procesado.

Tal dispositivo médico que tiene una capa que comprende polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente se puede obtener:

- IIIa) proporcionando un dispositivo médico que tenga un recubrimiento hidrófilo;
- IIIb) proporcionando una disolución polimérica que comprenda al menos un polímero hidrófilo y al menos un disolvente;
- IIIc) aplicando dicha disolución polimérica a dicho recubrimiento hidrófilo;
- IIId) opcionalmente, evaporando al menos parte del(de los) disolvente(s) de dicha disolución polimérica presente sobre dicho recubrimiento hidrófilo.

Para añadir una capa suficientemente gruesa de polímero hidrófilo unido de forma no covalente al recubrimiento hidrófilo en la etapa IIIb) es necesario tener una disolución suficientemente concentrada del polímero hidrófilo.

ES 2 338 153 T3

La cantidad óptima dependerá del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) específico(s) en cuestión y un experto en la materia será capaz de determinar la cantidad óptima de polímero(s) hidrófilo(s) en la disolución.

5 El disolvente usado para la disolución polimérica usada en la etapa IIIb) que comprende uno o más polímeros hidrófilos se puede seleccionar de agua o, preferiblemente, etanol u otros alcoholes, o mezclas de los mismos. Sin embargo, se puede usar en principio cualquier disolvente. Otros disolventes adecuados se pueden seleccionar de metiletilcetona, dietiléter, dioxano, hexano, heptano, benzol, toluol, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y acetonitrilo, 1,3-dioxolano y otros éteres, acetona y otras cetonas, dimetilsulfóxido y otros sulfóxidos, dimetil formamida y otras amidas, N-metil-2-pirrolidona y otras lactamas, glicoles, glicol éteres, glicol ásteres, otros ésteres, aminas, compuestos
10 heterocíclicos, derivados alquilados de urea, nitrilos líquidos, nitroalcanos, haloalcanos, haloarenos, trialquil fosfatos, dialquil alcanofosfonatos, y otros disolventes orgánicos comúnmente conocidos, o mezclas de los mismos.

15 La disolución polimérica para la etapa IIIb) también puede contener otros ingredientes, por ejemplo, compuestos, que sean útiles para aumentar la osmolaridad de la superficie hidrófila.

La disolución polimérica aplicada en la etapa IIIc) se puede aplicar mediante técnicas convencionales (inmersión, pulverización, incubación, rodillos, etc.) y puede, opcionalmente, ser secada posteriormente mediante evaporación de los disolventes.

20 Otra característica, que es importante para la cantidad de polímero hidrófilo que se puede aplicar en capas en la etapa IIIc), es la velocidad a la que se retira el dispositivo médico con el recubrimiento hidrófilo de la disolución polimérica. La velocidad óptima depende de la disolución polimérica concreta y de la cantidad de polímero unido de forma no covalente necesaria sobre la superficie del recubrimiento hidrófilo y puede ser determinada por un experto en la materia.

25 Un aspecto de la invención permite que la etapa de disolución del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) en el líquido acuoso sea un procedimiento de disolución pasiva, es decir, sin agitación activa del líquido acuoso.

30 En una realización, el(los) polímero(s) hidrófilo(s) que se van a disolver están en forma de polvo.

En una realización, el(los) polímero(s) hidrófilo(s) se podrían añadir como un sólido, tal como en forma de pastilla, por ejemplo, en la etapa IIc). La ventaja del uso de pastillas es que disminuye el riesgo de contaminación del entorno de trabajo con polvo cuando se trabaja con pastillas.

35 Un dispositivo médico esterilizado que tiene un recubrimiento hidrófilo se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

40 Ia) proporcionar un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo, teniendo dicho recubrimiento una capa que comprende un polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente;

Ib) aplicar un líquido acuoso a dicho recubrimiento hidrófilo;

Ic) dejar que el (los) polímero(s) hidrófilo(s) se disuelva(n) en el líquido acuoso; y

45 Id) esterilizar el dispositivo por aplicación de una cantidad suficiente de radiación,

ó

50 IIa) proporcionar un dispositivo médico que tenga un recubrimiento hidrófilo;

IIb) sumergir dicho recubrimiento hidrófilo en un líquido acuoso;

IIc) disolver el (los) polímero(s) hidrófilo(s) en dicho líquido acuoso; y

55 IId) esterilizar el dispositivo por aplicación de una cantidad suficiente de radiación.

Como será evidente a partir de lo anterior, este aspecto de la invención se refiere a dos procedimientos relacionados para la esterilización de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo, concretamente el procedimiento según las etapas Ia)-Id), en el que el (los) polímero(s) hidrófilo(s) necesario(s) durante el procedimiento de esterilización se proporciona (n) como una capa en la parte superior del recubrimiento hidrófilo y al menos parte del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) se disuelve(n) en el líquido acuoso antes de la esterilización. En el otro procedimiento según las etapas IIa)-IId) del procedimiento, el polímero hidrófilo se añade al líquido acuoso después de que el dispositivo médico con el recubrimiento hidrófilo se haya sumergido en el líquido acuoso.

65 Convenientemente, el líquido acuoso de la etapa Ib) se aplica al recubrimiento hidrófilo del dispositivo en la etapa Ia) sumergiendo el recubrimiento hidrófilo en el líquido acuoso.

ES 2 338 153 T3

El polímero hidrófilo es convenientemente un polímero sintético. Tales polímeros hidrófilos se pueden seleccionar del grupo constituido por polivinilpirrolidona o copolímeros que contienen N-vinilpirrolidona, ácido poli(met)acrílico o copolímeros que contienen ácido (met)acrílico o ésteres del ácido (met)acrílico, poliacrilamidas, alcohol de polivinilo y copolímeros de copolímeros de vinilacetato parcialmente saponificado, polietilenglicol, polivinilmetiléter, anhídrido polivinilmetiléter maleico y copolímeros que contienen anhídrido maleico o ésteres del ácido maleico o copolímeros que contienen vinilmetiléter. En una realización especialmente preferida de la invención, el polímero hidrófilo es una polivinilpirrolidona (PVP), tal como PVP K-25.

La cantidad de polivinilpirrolidona que se usará según la invención puede variar y depende, entre otras cosas, del peso molecular de la PVP específica. Cuanto mayor sea el peso molecular, mayor será la tendencia a la gelificación. Por tanto, el uso de mayores cantidades de PVP de bajo peso molecular proporciona un efecto similar al uso de menores cantidades de PVP de elevado peso molecular. La cantidad de PVP de un determinado peso molecular de PVP que se usará será fácilmente determinada por un experto en la materia mediante experimentos rutinarios de ensayo de retención de agua.

Cuando se usa una PVP que tiene un peso molecular relativamente bajo, superior a 1000 y, preferiblemente, superior a 5000, se ha demostrado que una cantidad del 6% en peso cuando comienza la esterilización es adecuada para proporcionar un tiempo de retención prolongado, una fricción baja y evitar problemas con la gelificación.

También se considera un aspecto de la invención, cuando se trabaja con dispositivos médicos que tienen recubrimientos hidrófilos físicamente unidos o reticulados, para usar un polímero hidrófilo que no forma reticulaciones con el recubrimiento.

PEG 2000 es un polímero termoplástico y de formación de pastillas excepcionales. El PEG es un material muy barato en comparación con la PVP. En una realización preferida, el polímero hidrófilo es polietilenglicol (PEG) o un copolímero del mismo.

Alternativamente, el polímero hidrófilo es un polisacárido. Convenientemente, el polímero hidrófilo se selecciona del grupo constituido por polisacáridos hidrosolubles, tales como carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxietilcelulosa y Xantano o un derivado de los mismos.

En una realización preferida de la invención, el polímero hidrófilo es CMC o un derivado de la misma. La concentración de CMC en la disolución acuosa cuando se inicia la esterilización es, adecuadamente, del 0,005 al 3,0%, dependiendo del peso molecular y el grado de sustitución del polímero, proporcionando preferiblemente aproximadamente el 0,5% muy buenos resultados. Cuando se usa xantano, la cantidad normalmente está en el intervalo del 0,005 al 1%, preferiblemente aproximadamente el 0,15%.

En una realización, los polímeros hidrófilos son mezclas de las especies preferidas indicadas anteriormente.

Es preferible que el polímero hidrófilo sea un polímero sintético y, especialmente, que el polímero hidrófilo sea al menos compatible con y preferiblemente del mismo tipo que el polímero hidrófilo del recubrimiento.

También son preferibles polisacáridos seleccionados del grupo constituido por derivados de celulosa y xantanos. Aunque los polisacáridos muestran tendencia a descomponerse durante la esterilización usando radiación, estos compuestos han demostrado aún así eficacia al proporcionar un tiempo de retención prolongado y una baja fricción. Normalmente, tales compuestos muestran un efecto espesante muy pronunciado en agua y se usan en cantidades relativamente bajas.

Se debería dejar disolver una cantidad suficiente de polímero(s) hidrófilo(s) en el líquido acuoso antes de que se lleve a cabo la esterilización.

La cantidad de polímero hidrófilo unido de forma no covalente comprendida en el recubrimiento hidrófilo en la etapa Ia) y la cantidad de líquido acuoso usado en la etapa Ib) se seleccionan de forma que, tras la esterilización, la fricción inicial y la retención de agua sea superior a 3 minutos y la fricción inicial sea inferior a 0,05 N cuando se mide usando el ensayo de la norma ASTM D 1894-93 como se describe en el presente documento.

Asimismo, la cantidad de polímero hidrófilo añadida al líquido acuoso en la etapa IIc) en comparación con la cantidad de líquido acuoso es tal que la fricción inicial y la retención de agua es superior a 3 minutos y la fricción inicial es inferior a 0,05 N cuando se mide usando el ensayo de la norma ASTM D 18 94-93 como se describe en el presente documento.

La cantidad óptima dependerá del(de los) polímero(s) hidrófilo(s) específico(s) en cuestión y un experto en la materia será capaz de determinar la cantidad óptima de polímero(s) hidrófilo(s) antes del inicio de la esterilización.

Convenientemente, los dispositivos médicos se sumergen en el líquido acuoso dentro del envase que se entrega al cliente y el dispositivo se esteriliza mientras está envasado en dicho envase.

ES 2 338 153 T3

La invención proporciona, por tanto, un envase que comprende un dispositivo médico esterilizado que tiene un recubrimiento hidrófilo mojado. Por tanto, los catéteres son esterilizados y permanentemente mojados por el líquido acuoso y, por tanto, se proporcionan listos para usar. Tal envase puede ser del tipo desvelado en el documento WO98/19729.

5

El dispositivo médico que se va a esterilizar según la invención puede tener un recubrimiento hidrófilo físicamente reticulado o un recubrimiento hidrófilo covalentemente reticulado, como se describe en las referencias anteriormente citadas.

10 Un catéter que tiene un recubrimiento hidrófilo de dos capas reticuladas se puede preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de

- 15 a) preparar una disolución de polivinilpirrolidona disuelta en una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona,
- b) sumergir un catéter sin tratar en la disolución y dejar que se seque a temperatura ambiente,
- c) sumergir el catéter resultante en una disolución de PVP que contenga urea y una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona (85/15),
- 20 d) secado adicional a temperatura elevada,
- e) reticular la polivinilpirrolidona mediante exposición del catéter recubierto a la luz UV que tenga un intervalo de longitudes de onda de entre 200 y 300 nm durante de a 15 minutos.

25

Se puede preparar un catéter que tiene un recubrimiento hidrófilo reticulado con pre-polímeros insaturados de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/hidroxietilmetacrilato (HEMA) mediante un procedimiento que comprende las etapas de

- 30 a) preparar una disolución de poli(metilviniléter/anhídrido maleico) en acetona en un matraz de reacción equipado con un agitador, manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente mientras se añade 1-metilimidazol como catalizador e hidroxietilmetacrilato gota a gota a la disolución polimérica en agitación durante un periodo de 30 minutos,
- 35 b) agitar la mezcla durante de unos minutos a 10 horas a temperatura ambiente,
- c) preparar una mezcla de imprimación disolviendo poliuretano de calidad médica y el pre-polímero insaturado de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/(HEMA) en una mezcla de THF y acetona,
- 40 d) recubrir un catéter sin tratar con un imprimador sumergiendo el mismo en la disolución resultante de forma conocida *per se*,
- e) sumergir el catéter resultante en la disolución de pre-polímero insaturado de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/(HEMA) en acetona para aplicar un recubrimiento superior,
- 45 f) el catéter resultante,
- g) reticular la polivinilpirrolidona del pre-polímero insaturado de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/(HEMA) mediante exposición del catéter recubierto a 5 M rads de una fuente de haz de electrones de alta energía.

50

Se puede preparar un catéter que tiene una única capa reticulada de recubrimiento hidrófilo mediante un procedimiento que comprende las etapas de

- 55 a) preparar una disolución de polivinilpirrolidona disuelta en una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona,
- b) sumergir un catéter sin tratar en la disolución y dejar que se seque a temperatura elevada,
- 60 c) reticular la polivinilpirrolidona mediante exposición del catéter recubierto a la luz UV que tenga un intervalo de longitudes de onda de entre 200 y 300 nm durante de ½ a 15 minutos.

Según la invención, los catéteres anteriormente mencionados que tienen recubrimientos hidrófilos se someten a las etapas IIIa)-IIIId) del procedimiento y, posteriormente, a las etapas Ia)-IId) del procedimiento, como se describió anteriormente, o a las etapas IIa)-IIId) del procedimiento, como se describió anteriormente para lograr un dispositivo médico esterilizado.

65

ES 2 338 153 T3

La disolución que comprende el polímero hidrófilo y/o el líquido acuoso usados según la invención puede comprender un agente antibacteriano tal como una sal de plata, por ejemplo, sulfadiazina de plata, una fuente de yodo aceptable tal como yoduro de povidona (también denominado yoduro de polivinilpirrolidona), sales de clorhexidina tales como el gluconato, acetato, hidrocloreuro o sales similares o agentes antibacterianos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio u otros antisépticos o antibióticos. Los agentes antibacterianos disminuyen el riesgo de infección, especialmente cuando se realizan pruebas urodinámicas.

La disolución de polímero(s) hidrófilo(s) y/o el líquido acuoso usados según la invención pueden comprender también un agente de aumento de la osmolaridad, tal como urea, cloruro de sodio y/o cualquier sal o compuesto orgánico de bajo peso molecular que sea fisiológicamente aceptable y no irritante para ajustar la fuerza iónica del recubrimiento aproximadamente en el intervalo fisiológico, siendo el recubrimiento preferiblemente isotónico durante su uso.

Compuestos útiles para aumentar la osmolaridad de la superficie hidrófila se pueden seleccionar de glucosa, sorbitol, cloruro de sodio, citrato de sodio, benzoato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio y urea.

Preferiblemente, está presente disolución salina u otro agente de aumento de la osmolaridad no tóxico en las cantidades sugeridas en las referencias anteriormente citadas. Por tanto, la disolución salina está presente en una cantidad del 0,9%.

Cuando se usa urea, la cantidad añadida puede variar dentro de límites muy amplios.

La disolución de polímero(s) hidrófilo(s) y/o el líquido acuoso usados según la invención pueden comprender también, si se desea, plastificantes para el recubrimiento hidrófilo tales como dietilenglicol, glicerol, ftalatos, sorbitol o similares.

La disolución de polímero(s) hidrófilo(s) y/o el líquido acuoso pueden comprender también indicadores o disoluciones tampón para el pH o anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para proteínas específicas.

Se pueden añadir a la disolución de polímeros hidrófilos y/o líquido acuoso usados según la invención compuestos farmacéuticamente activos tales como antioxidantes o conservantes tales como agentes antimicrobianos o agentes antitrombógenicos.

Los aditivos u otros ingredientes mencionados anteriormente se pueden añadir a la disolución de polímero hidrófilo y/o al líquido acuoso en cualquier momento durante el procesado tratado por la presente invención.

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Polivinilpirrolidona: PVP K90 disponible en ISP Inc. con un peso molecular de 1.300.000 según ISP.

Polivinilpirrolidona: Plasdone K-25 (Povidone, USP) disponible en ISP Inc. con un peso molecular de 34.000 según ISP.

Poli(metilviniléter/anhídrido maleico) está disponible como la serie de copolímeros Gantrez AN de ISP.

Etanol: Alcohol puro.

Gammabutirolactona: Gamma-butirolactona de International Speciality Products.

Catalizador UV: ESACURE KIP 150 de Lamberti SpA.

Darocure® 1173 de Ciba Geigy.

Plasdone K-25 de ISP.

Plasdone C-15 (Povidone, USP) de ISP.

Poliglicol 2000 de Clariant.

Equipo de ensayo:

Prensa de pastillas IR

Analizador de textura TA: XT plus, Stable Micro Systems con configuración de ensayos de fuerza de fricción.

ES 2 338 153 T3

Procedimiento de determinación de la fricción

El procedimiento de ensayo estándar para el coeficiente estático y cinético de fricción de películas y láminas de plástico, norma ASTM D 1894-93, se modificó para ensayar el coeficiente de fricción y el desgaste en tubos de plástico y catéteres.

Se colgaron verticalmente cuatro catéteres hinchados por el conector, es decir, con las anillas hacia abajo. El quinto catéter se fijó inmediatamente a una jeringa de acero conectada al dispositivo de medición de fricción TA. El catéter se colocó sobre un bloque de acero pulido y se colocó otro bloque de acero pulido con un peso de 266,3 g en la parte superior del catéter. La fricción determinada fue la fuerza media de fricción (N) medida para dos vueltas de los bloques de acero a lo largo del catéter en cada dirección; esto duró aproximadamente 1 minuto. Se repitió el procedimiento para $t = 2, 4, 6$ y 8 minutos con un nuevo catéter que se había colgado verticalmente durante la cantidad de tiempo especificada. Se realizaron 13 vueltas para cada tipo de catéter.

Procedimiento de determinación de la retención de agua

La retención de agua se determinó determinando subjetivamente el tiempo que el líquido tarda en ser extraído después de que el recubrimiento esté seco usando un cronómetro.

Ejemplo 1

Preparación de un catéter que tiene un recubrimiento hidrófilo de dos capas reticuladas

Se disolvieron 5 partes de PVP K90 y 0,05 partes de ESACURE KIP 150 en 94,95 partes de una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona. Los catéteres de PVC se sumergieron en la disolución y se secaron 1 minuto a temperatura ambiente y, a continuación, se sumergieron en una disolución de PVP que contenía 5 partes de PVP, 1 parte de urea y 94 partes de una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona (85/15). Los catéteres se secaron adicionalmente durante 30 minutos a 700°C y se expusieron a luz UV con un intervalo de longitud de onda de entre 200 y 300 nm durante 5 minutos.

Ejemplo 2

Preparación de un catéter que tiene un recubrimiento hidrófilo reticulado con pre-polímeros insaturados de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/hidroxietilmetacrilato (HEMA)

Se disolvieron 20 partes de Gantrez[®] AN 119 en 200 partes de acetona en un matraz de reacción equipado con un agitador. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Se añadió una gota de 1-metilimidazol a la disolución como catalizador. Se añadió gota a gota el 5% en moles de 2-hidroxietilmetacrilato, en base al contenido de anhídrido maleico, a la disolución polimérica en agitación durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente.

Se preparó una mezcla de imprimación al 50:50 con el 5% de sólidos disolviendo poliuretano de calidad médica y el pre-polímero insaturado de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/(HEMA) en una mezcla al 50:50 de THF y acetona y se recubrieron con la misma como imprimador catéteres de PVC sumergiéndolos de forma conocida *per se*.

Los catéteres se sumergieron en la disolución de pre-polímero insaturado de poli(metilviniléter/anhídrido maleico)/(HEMA) en acetona para aplicar un recubrimiento superior, se secaron y se expusieron a 5 M rads de una fuente de haz de electrones de alta energía.

Después, los recubrimientos reticulados se hidrolizaron y neutralizaron en una disolución tampón de hidrogenocarbonato de sodio durante una hora antes de secado.

Ejemplo 3

Se prepararon un recubrimiento superior y una disolución de imprimación como en el ejemplo b. A las disoluciones se añadió el 1% en peso del sólido Darocure[®] 1173, un fotoiniciador UV que se puede obtener en Ciba Geigy.

Los catéteres de PVC se sumergieron en la disolución de imprimación, se secaron durante 30 minutos y se sumergieron en la disolución de recubrimiento superior, que también contenía el 1% en peso del sólido Darocure[®] 1173, y se secaron durante 30 minutos más. A continuación, el recubrimiento se reticuló mediante exposición a luz UV.

A continuación, los recubrimientos reticulados se hidrolizaron y neutralizaron en una disolución tampón de hidrogenocarbonato de sodio durante una hora antes de secado.

ES 2 338 153 T3

Ejemplo 4

Preparación de un catéter que tiene un recubrimiento hidrófilo de única capa reticulada según la invención

5 Se disolvieron 5 partes de PVP K90 en 95 partes de una mezcla de disolventes de etanol/gammabutirolactona (85/15). Los catéteres de PVC se sumergieron en la disolución, se secaron durante 30 minutos a 700°C y se expusieron a luz UV con una longitud de onda de entre 200 y 300 nm durante 6 minutos.

10 Ejemplo 5

Se puede aplicar una capa que comprende un polímero hidrófilo a los recubrimientos hidrófilos de los catéteres preparados según los ejemplos 1-4 sumergiendo los catéteres en una disolución que comprende un polímero hidrófilo como se describió anteriormente.

15 Los catéteres se sacan de la disolución de polímero(s) hidrófilo(s) y el disolvente de la disolución se evapora opcionalmente (al menos en cierto grado).

20 Los catéteres secos con una capa de polímero hidrófilo se sumergen entonces en un líquido acuoso y se esterilizan mediante radiación.

Convenientemente, los catéteres se sumergen en el líquido acuoso dentro del envase, que se entrega al cliente, y el dispositivo se esteriliza mientras está envasado en dicho envase.

25 Ejemplo 6

Los catéteres pre-recubiertos se recubren con una capa adicional

30 El propósito de la investigación descrita en la siguiente serie de ejemplos es comparar cuatro procedimientos diferentes para la preparación del medio de hinchado para proteger el recubrimiento de un catéter durante la esterilización con radiación g- o b-. Como ejemplo, se usa un recubrimiento SpeediCath (Coloplast A/S, Denmark).

Los cuatro procedimientos son:

- 35
- A. Aplicar mediante inmersión una capa adicional de PVP de bajo peso molecular unida no covalentemente sobre los catéteres pre-recubiertos
 - 40 B. Envasar los catéteres recubiertos junto con polvo de PVP y disolución salina
 - C. Envasar los catéteres recubiertos junto con PVP en pastillas y disolución salina
 - D. Envasar los catéteres recubiertos junto con PVP disuelto en una disolución salina
- 45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 338 153 T3

TABLA 1

Los catéteres pre-recubiertos son recubiertos con una capa adicional de PVP de bajo peso molecular unida no covalentemente en las siguientes disoluciones

5

Fórmula n°	Hinchado 1	Hinchado 2	Hinchado 3	Hinchado 4	Hinchado 5	Hinchado 6
Materiales	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
PVP C15	20	30	40	-	-	-
PVP K25	-	-	-	20	30	40
Agua desionizada	90	80	70	90	80	70
Total	100	100	100	100	100	100

15

20

25

30

1. Se preparan 6 mezclas de PVP K25 y 015 como se muestra en la tabla 1.
2. Se recubren 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles en cada medio de hinchado/disolución de PVP. Velocidad constante: 25 mm/s.
3. Los catéteres se secan a 90°C durante 1 hora o hasta que se logre un peso constante.
4. Los catéteres recubiertos se almacenan individualmente en un envase de láminas de aluminio con 10 ml de agua isotónica (disolución salina).
5. Todos los productos se esterilizan con radiación β de 50 kGy (2 x 25 kGy).
6. Se miden la fuerza de fricción y la retención de agua.

35

40

45

Ejemplo 7

Catéteres pre-recubiertos almacenados con disolución salina, y se añade polvo de PVP

50

55

60

1. Se almacenan 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles independientemente en 10 ml de agua isotónica (disolución salina) y se añaden 600 mg de PVP C-15 a cada catéter.
2. Se almacenan 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles independientemente en 10 ml de agua isotónica (disolución salina) y se añaden 600 mg de PVP K-25 a cada catéter.
3. El polvo de PVP forma una disolución clara típicamente en 24 horas, o en 5-10 minutos agitando el envase.
4. Los productos se esterilizan con radiación β de 50 kGy (2 x 25 kGy).
5. Se miden la fuerza de fricción y la retención de agua.

65

ES 2 338 153 T3

Ejemplo 8

Catéteres pre-recubiertos almacenados con disolución salina polvo y PVP añadido o se añaden pastillas de PEG

- 5 1. Se preparan pastillas que contienen 600 mg de PVP C15, de PVP K25 o de PEG 2000 mediante prensado IR.
2. Se almacenan 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles independientemente en 10 ml de agua isotónica (disolución salina) y se añade una pastilla que contiene 600 mg de PVP C-15 a cada catéter.
- 10 3. Se almacenan 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles independientemente en 10 ml de agua isotónica (disolución salina) y se añade una pastilla que contiene 600 mg de PVP K-25 a cada catéter.
- 15 4. Se almacenan 8 catéteres pre-recubiertos y no estériles independientemente en 10 ml de agua isotónica (disolución salina) y se añade una pastilla que contiene 600 mg de PEG 2000 a cada catéter.
- 20 5. Las pastillas de PVP o de PEG 2000 forman una disolución clara típicamente en 24 horas, o en 5-10 minutos agitando el envase.
6. Los productos se esterilizan con radiación β de 50 kGy (2 x 25 kGy).
7. Se miden la fuerza de fricción y la retención de agua.

25 Ejemplo 9

Catéteres pre-recubiertos almacenados en una mezcla de PVP disuelta en una disolución salina

30

TABLA 2

Fórmula para diferentes medios de hinchado

35

Materiales	PVP disuelto en una disolución salina %	Disolución salina %
Plasdone PVP C-15	6,0	0
NaCl, cloruro de sodio	0,9	0,9
Agua desionizada	93,1	99,
Total	100,0	100,0

55

60

65

ES 2 338 153 T3

TABLA 3

Fuerza de fricción medida después de secado durante 0, 2, 4, 6 y 8 minutos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo 6. A: Catéteres pre-recubiertos recubiertos con una capa adicional de PVP de bajo peso molecular unida no covalentemente	Fuerza de fricción (mN)				
Tiempo de secado al aire en minutos	0	2	4	6	8
20% PVP K-25 en agua	103	97	101	97	110
30% PVP K-25 en agua	89	94	85	107	115
40% PVP K-25 en agua	65	98	102	94	104
30% PVP C-15 en agua	59	55	82	63	70
40% PVP C-15 en agua	47	58	57	67	134
Ejemplo 7. B: Catéteres pre-recubiertos almacenados con disolución salina y polvo de PVP añadido					
Polvo de PVP K-25	51	68	77	101	134

ES 2 338 153 T3

	Polvo de PVP C-15	38	64	53	43	91
5	Ejemplo 8.					
10	C: Catéteres pre-recubiertos almacenados con disolución salina y pastillas de PVP o PEG añadidas					
15	Pastilla de PVP K-25	66	59	80	71	92
	Pastilla de PVP C-15	57	54	49	60	57
	Pastilla de PEG 2000	61	81	74	94	79
20	Ejemplo 9.					
25	D: Catéteres pre-recubiertos almacenados en una mezcla de PVP disuelto en una disolución salina					
30	PVP C-15 disuelto en una disolución salina	47	54	61	65	63
35	Disolución salina sin PVP	181	166	229	205	255

Conclusiones

Para todos los experimentos anteriores, se tardaron 24 h en disolver el polímero hidrófilo, cuando simplemente reposaba en la estantería. La manipulación de las bolsas antes de la esterilización era suficiente para disolver el PVP/PEG en el agua.

La fuerza de fricción y la retención de agua después de la irradiación β de los catéteres de referencia sumergidos en un medio de hinchado sin polímeros hidrófilos de bajo peso molecular muestran valores mucho más elevados en comparación con los catéteres preparados y almacenados según los procedimientos descritos en los elementos A, B, C y D. En general, es necesaria una fricción inferior a 150-200 mN para insertar el catéter.

Además, solo se encontraron diferencias menores en la fuerza de fricción y la retención de agua después de la irradiación β entre los catéteres preparados y almacenados según los procedimientos descritos en los elementos A, B, C y D.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solo para comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se puede excluir la posibilidad de errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US3967728A [0003]
- US4792914A [0007]
- WO8606284A [0004]
- US5041100A [0007]
- GB2284764A [0005]
- US5120816A [0007]
- US3648704A, Jackson [0006]
- WO9005162A [0007]

ES 2 338 153 T3

- DK159018 [0007]
- EP0389632A [0007]
- 5 • EP0379156A [0007]
- EP0454293A [0007]
- 10 • EP0093093B2 [0007]
- GB1600963A [0007]
- US4119094A [0007]
- 15 • US4373009A [0007]
- WO9119756A [0007]
- US5001009A [0008]
- EP0217771A [0009]
- WO9416747A [0010]
- WO8909246A [0011]
- EP1131112A [0014]
- WO0030696A [0015]
- WO9819729A [0057]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de esterilización de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento hidrófilo que comprende las etapas de:

- A) proporcionar un dispositivo médico que tenga un recubrimiento hidrófilo;
- B) sumergir dicho dispositivo médico en un líquido acuoso;
- 10 C) disolver el(los) polímero(s) hidrófilo(s) en dicho líquido acuoso; y, a continuación,
- D) esterilizar el dispositivo por aplicación de una cantidad suficiente de radiación.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico en la etapa A) tiene una capa que comprende un polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente de modo que, al sumergir el dispositivo médico, se deja que el(los) polímero(s) hidrófilo(s) unido(s) de forma no covalente se disuelva(n) en el líquido acuoso.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el(los) polímero(s) hidrófilo(s) que se va(n) a disolver está(n) en forma de polvo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el(los) polímero(s) hidrófilo(s) que se va(n) a disolver es(son) pastillas.

25 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el líquido acuoso en la etapa B está dentro del envase que se entrega al cliente y el dispositivo se esteriliza mientras está envasado en dicho envase.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero hidrófilo es un polímero sintético.

30 7. El procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo se selecciona del grupo constituido por polivinilpirrolidona o copolímeros que contienen N-vinilpirrolidona, ácido poli(met)acrílico o copolímeros que contienen ácido (met)acrílico o ásteres del ácido (met)acrílico, poliacrilamidas, alcohol de polivinilo y copolímeros de copolímeros de vinilacetato parcialmente saponificado, polietilenglicol, polivinilmetiléter, anhídrido polivinilmetiléter maleico y copolímeros que contienen anhídrido maleico o ásteres del ácido maleico o copolímeros que contienen vinilmetiléter.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona o un copolímero de la misma.

40 9. El procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es polietilenglicol (PEG) o un copolímero del mismo.

45 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero hidrófilo es un polisacárido.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo se selecciona del grupo constituido por polisacáridos hidrosolubles, tales como carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxietilcelulosa y Xantano o un derivado de los mismos.

50 12. El procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es CMC o un derivado de la misma.

55

60

65