



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 086**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756462 .7**  
96 Fecha de presentación : **06.07.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1765427**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Preparación de revestimientos hidrófilos usando un compuesto 1,3-dioxolano.**

30 Prioridad: **07.07.2004 DK 2004 01071**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2010**

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

72 Inventor/es: **Nielsen, Bo, Rud y**  
**Madsen, Niels, Joergen**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 342 086 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**

Preparación de revestimientos hidrófilos usando un compuesto 1,3-dioxolano.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento simplificado para preparar revestimientos hidrófilos no reticulados duraderos sobre elementos de dispositivos médicos.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un envase que comprende un medio de envasado que contiene un elemento del dispositivo médico de un sustrato polímero, teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte de su superficie un revestimiento hidrófilo.

15 Los dispositivos médicos de la naturaleza descrita en el presente documento, tienen una superficie que tiene una fricción baja cuando están húmedos, e incluyen instrumentos y dispositivos médicos tales como catéteres, endoscopios y laringoscopios, tubos para alimentación o drenaje o uso endotraqueal, guías metálicas, preservativos, revestimientos de barrera, p. ej. para guantes, vendajes de heridas, lentes de contacto, implantes, conductos de sangre extracorpórea, membranas, p. ej., para diálisis, filtros de sangre y dispositivos de ayuda a la circulación.

**20 Antecedentes de la invención**

La aplicación de revestimientos hidrófilos sobre dispositivos médicos se ha convertido en un procedimiento muy importante para mejorar la biocompatibilidad entre el tejido vivo y el dispositivo médico. Otra propiedad importante de los revestimientos hidrófilos es reducir la fricción y hacer que los dispositivos biomédicos sean deslizantes cuando están húmedos. Los dispositivos médicos tales como catéteres, guías metálicas, endoscopios, etc., a menudo son deslizantes en contacto directo con la superficie del tejido vivo cuando se usan. Los catéteres y las guías metálicas, p. ej., se pueden introducir en los vasos sanguíneos o un catéter para la cateterización de la vejiga se introduce por la uretra y se retira más tarde después de vaciar la vejiga cuando se lleva a cabo la cateterización o después de algún tiempo cuando se lleva a cabo una cateterización más o menos permanente. En ambas aplicaciones, el dispositivo médico se desliza en contacto directo con una superficie fisiológica, las paredes de los vasos sanguíneos o la mucosa de la uretra, respectivamente.

Son necesarios procedimientos mejorados, en particular simplificados, para preparar dispositivos médicos.

**35 Descripción de la invención**

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la preparación de envases que comprenden dispositivos médicos que tienen un revestimiento de un polímero hidrófilo no reticulado, se puede simplificar usando compuestos 1,3-dioxolano. El procedimiento de la invención se simplifica comparado con la metodología convencional en la que se reticula un polímero hidrófilo, y el procedimiento solo requiere componentes aceptables para el medioambiente, es decir, no son necesarios monómeros reactivos ni disolventes peligrosos ni plastificantes, aunque dichos disolventes y plastificantes se pueden usar en determinadas realizaciones. Otra ventaja del procedimiento de la presente invención es que es posible el revestimiento de las superficies interiores de los dispositivos médicos, p. ej., catéteres, en cuanto que no se curan con luz UV.

45 Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un envase que comprende un medio de envasado que contiene un elemento de dispositivo médico de un sustrato polímero, teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte de su superficie un revestimiento hidrófilo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

50 (i) proporcionar un elemento de dispositivo médico que comprende un sustrato polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano y poli(cloruro de vinilo),

55 (ii) proporcionar una disolución de polímero que comprende 0,1-20% en peso de un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno), 0-10% en peso de aditivo(s), y el resto de vehículo, comprendiendo dicho vehículo 50-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido, con la condición de que el polímero hidrófilo no sea poli(óxido de etileno) cuando el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo),

60 (iii) aplicar dicha disolución de polímero a la superficie de dicho sustrato polímero, formando así un revestimiento hidrófilo no reticulado en al menos una parte de la superficie del sustrato polímero,

(iv) evaporar al menos una parte del vehículo, y

65 (v) disponer dicho elemento de dispositivo médico que tiene el revestimiento de polímero hidrófilo no reticulado dentro de un medio de envasado, y sellar dicho medio de envasado.

*Elemento de dispositivo médico*

La expresión “dispositivo médico” debe interpretarse en un sentido bastante amplio. Los ejemplos adecuados de dispositivos médicos (incluyendo instrumentos) son catéteres (tales como catéteres urinarios), endoscopios, laringoscopios, tubos para alimentación, tubos para drenaje, guías metálicas, preservativos, catéteres urinarios externos, revestimientos de barrera, p. ej., para guantes, prótesis endovasculares y otros implantes, conductos de sangre extracorpóreos, membranas, p. ej., para diálisis, filtros de sangre, dispositivos para ayudar a la circulación, vendajes para el cuidado de heridas, bolsas urinarias y bolsas para ostomía. Los más importantes son los catéteres, endoscopios, laringoscopios, tubos para alimentación, tubos para drenaje, guías metálicas y prótesis endovasculares y otros implantes. Los dispositivos médicos particularmente interesantes dentro del contexto de la presente invención son catéteres, tales como catéteres urinarios.

Se pueden construir algunos dispositivos médicos de uno o más elementos de dispositivo médico que, cuando se montan o reordenan, representan el dispositivo médico listo para usar. La referencia a un “elemento de dispositivo médico” significa el dispositivo médico como tal (es decir, dispositivo médico de una pieza) o una parte de un dispositivo médico “listo para usar”.

Los dispositivos médicos y los elementos de dispositivos médicos pueden estar formados de una variedad de tipos de materiales básicos, tales como plásticos, metales, vidrio, compuestos cerámicos, etc. Los ejemplos típicos de materiales plásticos para dispositivos médicos son polímeros tales como poliuretanos y copolímeros del mismo, o poliamida-poliéster en bloques tales como Pebax™ u otros materiales polímeros incluyendo poli(cloruro de vinilo), poliamida, silicona, copolímeros de bloques de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS), copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímeros de bloques de estireno-etileno/propileno-estireno (SEPS), copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), polietileno (PE), polietileno catalizado por metaloceno, y copolímeros de etileno y propileno o mezclas de estos. Actualmente muchos materiales relevantes son poliuretanos y copolímeros de los mismos, así como poli(cloruro de vinilo).

En el presente contexto, el dispositivo médico comprende al menos un elemento de dispositivo método de un sustrato polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano y poli(cloruro de vinilo).

*Sustrato polímero*

Debe entenderse a partir de lo anterior, que el sustrato polímero puede constituir el dispositivo médico entero o puede constituir un elemento del dispositivo médico. El tipo de sustrato polímero para usar en el contexto de la presente invención se selecciona de poliuretanos y poli(cloruro de vinilo). Los sustratos de poliuretanos disponibles en el comercio útiles son, p. ej., Estane 58212 de Noveon, Texin 5590 de Bayer, y Elastollan 1100 de BASF. Un sustrato de poli(cloruro de vinilo) útil, disponible en el comercio es XH 76294 de Norsk Hydro.

La superficie sobre la que se aplica el revestimiento hidrófilo puede ser la superficie entera del sustrato polímero o una superficie parcial. En algunas realizaciones, una parte de la superficie está enmascarada con una película o similar para así formar un patrón predeterminado del revestimiento hidrófilo sobre la superficie.

*Disolución de polímero*

Los polímeros hidrófilos para usar en el presente contexto son polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno), con la condición de que el polímero hidrófilo no sea poli(óxido de etileno) cuando el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo). En muchas realizaciones preferidas, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. Por lo tanto, la disolución de polímero puede comprender uno o más polímeros hidrófilos de este tipo, es decir homopolímeros así como copolímeros en los que una porción principal, p. ej. 75% o más de las unidades de monómeros (en peso) se seleccionan del grupo que consiste en unidades de N-vinilpirrolidona y unidades de óxido de etileno. Un copolímero hidrófilo se puede obtener, p. ej. por adición de monómeros de naturaleza vinílica o acrílica a N-vinilpirrolidona para así obtener copolímeros de polivinilpirrolidona, p. ej. copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.

Cuando se usa la polivinilpirrolidona (poli(N-vinil-2-pirrolidona), PVP) pura, se pueden seleccionar diferentes longitudes de cadena que dan distintas características al revestimiento. Normalmente, dichos polímeros de polivinilpirrolidona tienen un peso molecular medio en número de aproximadamente 100.000. Como ejemplo, se puede seleccionar PVP K-90 con un PM de 1.570.000 o PVP K-120 con un PM de 3.470.000, pero también se pueden usar otros tipos de PVP con otros pesos moleculares.

En una realización, el sustrato polímero es poliuretano y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. En otra realización, el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo) y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

Cuando el polímero hidrófilo es la polivinilpirrolidona, el peso molecular del mismo es preferiblemente al menos 50.000 tal como al menos 100.000, en particular al menos 500.000.

En otra realización, el sustrato polímero es poliuretano y el polímero hidrófilo es poli(óxido de etileno).

## ES 2 342 086 T3

Cuando el polímero hidrófilo es el poli(óxido de etileno), el peso molecular del mismo es al menos 100.000, tal como al menos 250.000, en particular al menos 500.000.

5 El o los polímeros hidrófilos constituyen el 0,1-20%, preferiblemente 0,2-15%, tal como 0,3-10% en peso de la disolución de polímero.

Cuando el polímero hidrófilo es la polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona normalmente constituye 1-20%, preferiblemente 2-15%, tal como 3-10%, en peso de la disolución de polímero.

10 Cuando el polímero hidrófilo es el poli(óxido de etileno), el poli(óxido de etileno) constituye normalmente 0,1-10%, preferiblemente 0,2-5%, tal como 0,3%-3% en peso de la disolución de polímero.

15 Un constituyente importante del vehículo de la disolución de polímero es el o los compuestos 1,3-dioxolano opcionalmente sustituidos, que constituyen 50-100%, tal como 55-100% en peso del vehículo. En algunas realizaciones interesantes, el compuesto 1,3-dioxolano es sustancialmente el único constituyente vehículo.

20 Aparte del 1,3-dioxolano (el compuesto 1,3-dioxolano no sustituido), se pueden usar una serie de derivados sustituidos con buenos resultados. Los ejemplos de derivados sustituidos son 2-dimetilamino-1,3-dioxolano, 2-metil-1,3-dioxolano, 4-metil-1,3-dioxolano y 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1,3-dioxolano. Se considera que se pueden sintetizar fácilmente otros derivados incluyendo uno o varios anillos de 1,3-dioxolano a partir de los compuestos de (poli)carbonilo adecuados y alquilenglicoles en condiciones ácidas, y se considera además que dichos compuesto pueden ser buenos disolventes para los polímeros hidrófilos y pueden producir revestimientos hidrófilos estables. Sin embargo, los compuestos 1,3-dioxolano útiles en el contexto de la presente invención preferiblemente tienen un peso molecular menor que 300 g/mol.

25 Dicho esto, el 1,3-dioxolano es actualmente, de lejos, el compuesto más preferido debido a su disponibilidad y precio comercial moderado. Normalmente, se usa un solo compuesto 1,3-dioxolano, sin embargo, se considera que se pueden usar dos o más compuestos 1,3-dioxolano en combinación.

30 El vehículo también puede incluir otros disolventes y plastificantes en combinación con el o los compuestos 1,3-dioxolano.

35 Los compuestos ilustrativos de los disolventes son 1,4-dioxano y otros éteres, acetona, etilmetilcetona y otras cetonas, dimetilsulfóxido y otros sulfóxidos, dimetilformamida y otras amidas, N-metil-2-pirrolidona y otras lactamas, etanol y otros alcoholes, glicoles, éteres glicólicos, ésteres glicólicos, otros ésteres, aminas, compuestos heterocíclicos, morfolina y derivados, derivados de urea alquilada, nitrilos líquidos, nitroalcanos, halogenoalcanos tales como cloruro de metileno, halogenoarenos, fosfato de trimetilo, alcanofosfonatos de dialquilo y otros disolventes orgánicos comúnmente conocidos. Los disolventes preferidos se pueden usar solos o en combinación.

40 Los ejemplos ilustrativos de plastificantes son acetil-citrato de trietilo, dimetilsulfona, carbonato de etileno, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexametilfosforamida, isoforona, salicilato de metilo, N-acetilmorfolina, carbonato de propileno, quinolina, sulfolano, citrato de trietilo, fosfato de trietilo y ésteres de fosfato superiores, ftalatos (p. ej., ftalato de dioctilo), Santicizer y adipatos (p. ej., adipato de dioctilo).

45 Los disolventes y plastificantes actualmente preferidos se seleccionan de etanol, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetona, dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, acetil-citrato de trietilo, carbonato de propileno, sulfolano, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol y citrato de trietilo (Citrofol A1).

50 Normalmente, el o los disolvente y/o plastificantes constituyen 0-49,9%, p. ej., 0-44,8% en peso de la disolución de polímero.

55 Se pueden incluir uno o más aditivos en la disolución de polímero con el fin de mejorar la producción del dispositivo médico o el rendimiento del revestimiento hidrófilo. Los aditivos pueden estar presentes en una cantidad total de 0-10% en peso, p. ej., 0-5% en peso de la disolución de polímero.

En una realización, la disolución de polímero consiste en:

60 0,1-20% en peso del polímero hidrófilo,

55-100% en peso de uno más compuestos 1,3-dioxolano,

0-10% en peso de aditivo(s), y

65 0-44,9% en peso de disolvente(s) y/o plastificante(s).

## ES 2 342 086 T3

En una realización preferida, la disolución de polímero consiste en:

1-20% en peso de polivinilpirrolidona como el polímero hidrófilo,

5 55-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano, en particular 1,3-dioxolano,

0-10% en peso de aditivo(s),

10 0-44% en peso de disolvente(s)/plastificante(s) seleccionados del grupo que consiste en etanol, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetona, isobutilmetilcetona, dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, acetyl-citrato de trietilo, carbonato de propileno, sulfolano, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol y citrato de trietilo.

En otra realización preferida, la disolución de polímero consiste en:

15

0,1-10% en peso de poli(óxido de etileno) como el polímero hidrófilo,

55-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano, en particular 1,3-dioxolano,

20

0-10% en peso de aditivo(s),

25

0-44,9% en peso de disolvente(s)/plastificante(s) seleccionados del grupo que consiste en etanol, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetona, isobutilmetilcetona, dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, acetyl-citrato de trietilo, carbonato de propileno, sulfolano, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol y citrato de trietilo.

30

En algunas realizaciones interesantes de lo anterior, el sustrato polímero es poliuretano. En realizaciones interesantes adicionales, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. En particular, el polímero sustrato es poliuretano y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

35

Además, la disolución de polímero también puede incluir polímeros distintos de polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno). En dichos casos, la cantidad de dicho polímero adicional no debe superar el doble de la cantidad total de polivinilpirrolidona y/o poli(óxido de etileno), preferiblemente la cantidad de dicho polímero adicional no debe superar la cantidad total de la polivinilpirrolidona y/o el poli(óxido de etileno).

40

En una realización interesante, la disolución de polímero comprende polivinilpirrolidona y poliuretano (como el polímero adicional) en una relación en peso relativa en el intervalo de 99:1 a 1:2, tal como en el intervalo de 5:1 a 2:3.

45

Por lo tanto, en una realización adicional, la disolución de polímero consiste en:

50

1-20% en peso de polivinilpirrolidona como el polímero hidrófilo,

55

0,05-10% en peso de poliuretano como el polímero adicional, en el que la relación relativa entre la polivinilpirrolidona y el poliuretano está en el intervalo de 5:1 a 2:3,

60

55-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano, en particular 1,3-dioxolano,

0-10% en peso de aditivo(s),

65

0-43,95% en peso de disolvente(s)/plastificante(s).

Debido al hecho de que el revestimiento hidrófilo presenta sus propiedades ventajosas cuando está en su forma no reticulada, se prefiere que la disolución de polímero carezca de cualquier agente de reticulación.

70

### *Las etapas del procedimiento*

El procedimiento de la invención proporciona un envase que comprende un elemento de dispositivo médico de un sustrato polímero, que tiene en al menos una parte de la superficie del mismo un revestimiento hidrófilo no reticulado. El procedimiento comprende las siguientes etapas (i)-(v) que se discutirán en lo sucesivo.

75

#### *Etapas (i)*

80

En la primera etapa del procedimiento de la invención, se proporciona un elemento de dispositivo médico que comprende un sustrato polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano y poli(cloruro de vinilo). La superficie del sustrato polímero puede ser la superficie nativa del elemento del dispositivo médico, o puede ser superficie tratada para así facilitar la unión fuerte del revestimiento hidrófilo al sustrato polímero. La superficie del sustrato polímero

puede ser la superficie física completa o una fracción de la misma. Para muchos dispositivos médicos, solo es necesario revestir la parte de la superficie del sustrato polímero que entra en contacto directo con la superficie del tejido vivo cuando se usa. Por lo tanto, la etapa de proporcionar un sustrato polímero que tiene la superficie de sustrato polímero será evidente para el experto en la materia.

5

## Etapa (ii)

En una segunda etapa del procedimiento, se proporciona una disolución de polímero. La disolución de polímero comprende 0,1-20% en peso de un polímero hidrófilo seleccionado de los grupos que consisten en polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno), 0-10% en peso de aditivo(s), y el resto de un vehículo, comprendiendo dicho vehículo 50-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido, con la condición de que el polímero hidrófilo no sea poli(óxido de etileno) cuando el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo). La selección de la disolución de polímero es crucial para el procedimiento de la invención. La elección del polímero hidrófilo, el compuesto 1,3-dioxolano, y cualesquiera disolvente(s)/plastificante(s) y aditivos se han descrito antes. La disolución se puede preparar mezclando los componentes del vehículo con el polímero hidrófilo con el fin de obtener la disolución de polímero. El orden de mezclamiento no es particularmente crítico siempre que se obtenga una disolución homogénea (y posiblemente transparente). Por lo tanto, la etapa de preparación real de la disolución de polímero será evidente para el experto en la materia en vista de las directrices anteriores con respecto a la elección de los componentes del vehículo.

20

## Etapa (iii)

En una tercera etapa del procedimiento, la disolución de polímero se aplica al sustrato polímero, de manera que se forme un revestimiento hidrófilo no reticulado en al menos una parte de la superficie del mismo. La aplicación de la disolución de polímero a dicha superficie del sustrato polímero se lleva a cabo siguiendo procedimientos convencionales tales como revestimiento por inmersión, revestimiento por pulverización, aplicación mediante brochas, rodillos, etc., como será evidente para el experto en la materia. Con respecto al procedimiento de producción, se prefiere llevar a cabo la aplicación del polímero a la superficie del sustrato polímero por inmersión del dispositivo médico (o la superficie relevante del mismo) en la disolución de polímero.

30

En una realización preferida, la disolución de polímero se aplica a la superficie del sustrato polímero en una sola etapa de aplicación, tal como en un procedimiento de una inmersión.

En otra realización preferida, la disolución de polímero se aplica a la superficie del sustrato polímero en 2 ó 3 etapas de aplicación individuales, en particular en 2 etapas de aplicación individuales, tal como en un procedimiento de 2 inmersiones.

35

Normalmente, el procedimiento de inmersión tiene lugar mediante inmersión del elemento del dispositivo médico en la disolución de polímero y después sacándolo a una velocidad de 0,2-10 cm por segundo, a una temperatura en el intervalo de 0-100°C, tal como a 1-3 cm por segundo a temperatura ambiente.

40

Para todas las realizaciones, se entenderá que el sustrato polímero se puede imprimir en una o más etapas precedentes y que dicha o dichas etapas precedentes se pueden llevar a cabo además de la o las etapas de aplicación antes mencionadas (p. ej., procedimiento de una inmersión o procedimiento de dos inmersiones) de aplicación de la disolución de polímero. Como se ha mencionado antes, la capa de imprimación se puede formar a partir de una disolución diluida de la disolución de polímero.

45

Por lo tanto, en una realización preferida, la aplicación de la disolución de polímero (una o dos inmersiones, en particular una inmersión) a la superficie del sustrato polímero (etapa (iii)) está precedida por una etapa de imprimación en la que se aplica una disolución diluida de la disolución de polímero (p. ej., usando un factor de dilución 0,2-7, y normalmente diluida con un disolvente o una mezcla de disolventes, lo más normal tetrahidrofurano o etanol) a la superficie del sustrato polímero en una o más etapas (en particular en una etapa). En particular, ambas etapas de aplicación (la etapa de imprimación y la etapa (iii)) implican la inmersión de la superficie del sustrato polímero en la disolución de imprimación y la disolución de polímero, respectivamente. Más preferido, la etapa de imprimación y la etapa (iii) se llevan a cabo cada una mediante una inmersión de la superficie del sustrato polímero (o la parte relevante de la misma) en la disolución relevante (es decir, la disolución de imprimación y la disolución de polímero, respectivamente).

55

En algunas realizaciones, la disolución de polímero se aplica a la superficie entera (exterior) del sustrato polímero, y en algunas otras realizaciones, solo en una parte de la superficie. En las realizaciones más relevantes, el revestimiento se establece en al menos una parte de la superficie (preferiblemente la superficie entera) del dispositivo médico que, durante el uso adecuado, se pone en contacto directo con partes del cuerpo de la persona para la que está dirigida el dispositivo médico.

60

En una realización alternativa, la disolución de polímero se aplica a la superficie interior del elemento del dispositivo médico, p. ej., la superficie interior de un tubo, un catéter, etc. Esta realización proporciona la ventaja de que se evitan la unión de microbios y la formación de biopelículas, y por consiguiente, se elimina la incrustación.

65

## ES 2 342 086 T3

Con el fin de asegurar que se reviste solo una parte de la superficie del sustrato, se puede enmascarar una parte de la superficie del elemento del dispositivo médico.

### 5 Etapa (iv)

En una cuarta etapa del procedimiento, el vehículo (es decir, el compuesto 1,3-dioxolano y cualquier disolvente(s) y/o plastificante(s)), o al menos una parte del mismo, se evapora de la disolución de polímero presente en dicha superficie del sustrato polímero. El objetivo es eliminar los componentes volátiles de la disolución de polímero y asegurar que el o los polímeros hidrófilos permanecen anclados o insertados de forma adecuada en el sustrato polímero. Los componentes volátiles se pueden eliminar por evaporación pasiva, guiando una corriente de aire sobre la superficie del sustrato polímero, o aplicando una presión reducida sobre la superficie del sustrato polímero. El secado normalmente tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 20-100°C durante 1-60 min, tal como a 70°C durante 30 min. Además, puede ser necesario o conveniente aumentar la temperatura del sustrato polímero o del aire que rodea el sustrato polímero para acelerar el procedimiento de evaporación. Preferiblemente, el procedimiento de evaporación se facilita mediante el secado del sustrato polímero con la disolución de polímero a una temperatura en el intervalo de 25-100°C, dependiendo de la estabilidad térmica del sustrato polímero. Normalmente, el polímero sustrato (p. ej., un dispositivo médico) se seca en un horno.

### 20 Etapa (v)

En una quinta y última etapa del procedimiento de la invención, el elemento del dispositivo médico que tiene el revestimiento de polímero hidrófilo no reticulado se dispone en un medio de envasado, y después el medio de envasado se sella. Una característica importante de la invención es el hecho de que el revestimiento hidrófilo no está reticulado antes del sellado, es decir, el medio de envasado contiene el elemento del dispositivo médico que tiene un revestimiento de un polímero hidrófilo no reticulado.

Por la expresión “medio de envasado” se entiende una estructura dirigida a encerrar otros objetos, líquidos, etc. para así proteger dichos objetos, líquidos, etc. del exterior del medio de envasado.

El medio de envasado se puede preparar a partir de materiales como plásticos tales como poli(cloruro de vinilo) (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE), caucho, tal como p. ej. caucho sintético de monómero de etileno-propileno-dieno (EPDM), fluoroelastómero FKM, y papel revestido con dichos polímeros y cauchos. El polietileno es un material actualmente preferido. El material puede ser un material de multicapas, p. ej., una lámina de 3 capas que consiste en poli(tereftalato de etileno) (PET)/aluminio/polietileno (PE), en el que el polietileno es la capa interior que está en contacto directo con el elemento del dispositivo médico.

El medio de envasado preferiblemente es impermeable a gases. La expresión “impermeable a gases” debe entenderse en el contexto que significa cualquier material que sea suficientemente estanco frente a la difusión durante un periodo superior a la vida en anaquel recomendada del conjunto que podría ser de hasta 5 años, normalmente aproximadamente 36 meses o más.

Se pueden considerar muchos diseños del medio de envasado, y son ejemplos de medio de envasado particularmente adecuados para catéteres urinarios, p. ej., los descritos en los documentos EP 0923398 y WO 03/092779. En algunas realizaciones, el medio de envasado por sí mismo forma parte del dispositivo médico, es decir, el medio de envasado es por sí mismo un elemento del dispositivo médico.

En algunos casos, el elemento del dispositivo médico se dispone en el medio de envasado en forma húmeda, es decir, en una forma hinchada, mediante hinchamiento del revestimiento hidrófilo con un medio de hinchamiento antes de disponerlo dentro del medio de envasado, o disponiendo el dispositivo médico en el medio de envasado junto con un medio de hinchamiento. Un medio de hinchamiento adecuado es, p. ej., agua o una disolución acuosa que comprende sales, tampones y/o agentes de aumento de la osmolalidad, y posiblemente también variantes de bajo peso molecular del polímero hidrófilo. Con respecto a los resultados proporcionados en la sección experimental, se prefiere que el dispositivo médico se esterilice en forma seca. En el caso en el que el dispositivo médico se prepare a partir de la combinación de polivinilpirrolidona y poliuretano en un sustrato de poliuretano, el dispositivo médico se puede esterilizar ventajosamente en forma húmeda, en particular hinchado con un medio de hinchamiento que comprende sal y 1-10% de una polivinilpirrolidona de bajo peso molecular.

Después de sellado del medio de envasado, el envase después se puede esterilizar y enviar como cualquier dispositivo médico convencional.

### 65 *Un elemento del dispositivo médico*

El procedimiento definido en el presente documento es particularmente útil para preparar un elemento de dispositivo médico que comprende un sustrato polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano y poli(cloruro

de vinilo), en el que dicho sustrato polímero tiene en al menos una parte del mismo un revestimiento de un polímero hidrófilo no reticulado seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno), con la condición de que el polímero hidrófilo no sea poli(óxido de etileno) cuando el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo), y en el que dicho revestimiento hidrófilo tiene una estabilidad del revestimiento muy satisfactoria, y posiblemente también un tiempo de secado bastante largo.

En una realización, el elemento del dispositivo médico comprende un sustrato de poliuretano, teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte del mismo un revestimiento de polivinilpirrolidona no reticulada, en el que la estabilidad del revestimiento de dicho revestimiento, cuando se determina en el "Ensayo de estabilidad del revestimiento" definido en el presente documento, es al menos 3, tal como al menos 4, en particular 5. En esta realización, se prefiere que la polivinilpirrolidona tenga un peso molecular de al menos 50.000, tal como al menos 100.000, en particular al menos 250.000.

En otra realización, el elemento del dispositivo médico comprende un sustrato de poliuretano, teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte del mismo un revestimiento de poli(óxido de etileno) no reticulado, en el que la estabilidad del revestimiento de dicho revestimiento, cuando se determina en el "Ensayo de estabilidad del revestimiento" definido en el presente documento, es al menos 3, tal como al menos 4, en particular 5. En esta realización, se prefiere que el poli(óxido de etileno) tenga un peso molecular de al menos 100.000, tal como al menos 250.000, en particular al menos 500.000.

En otra realización más, el elemento del dispositivo médico comprende un sustrato de poli(cloruro de vinilo), teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte del mismo un revestimiento de polivinilpirrolidona no reticulada, en el que la estabilidad del revestimiento de dicho revestimiento, cuando se determina en el "Ensayo de estabilidad del revestimiento" definido en el presente documento, es al menos 3, tal como al menos 4, en particular 5.

En esta realización, se prefiere que la polivinilpirrolidona tenga un peso molecular de al menos 50.000, tal como al menos 100.000, en particular al menos 250.000.

En las realizaciones anteriores, se prefiere además que el tiempo de secado de dicho revestimiento, cuando se determina en el "Ensayo de tiempo de secado" definido en el presente documento, sea al menos 3 minutos, tal como al menos 5 minutos, en particular al menos 7 minutos.

La invención se ilustra más con los siguientes ejemplos.

## Parte experimental

### *Materiales*

El 1,3-dioxolano era de Fluka.

El 1,4-dioxano era de Riedel-De Haën.

El 2-metil-1,3-dioxolano; 4-metil-1,3-dioxolano, 2-dimetilamino-1,3-dioxolano y 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1,3-dioxolano eran de Sigma-Aldrich.

La acetona y el etanol eran de VWR International.

HydroSlip y Hydromed TP eran de Cardiotech.

La isobutilmetilcetona y el cloruro de metileno eran de Merck.

Poliox 308 (peso molecular (PM) = 8,0 MDa), WSR-301 (PM = 4,0 MDa), y WSR N-3000 (PM = 0,4 MDa) eran de Union Carbide.

El carbonato de propileno era de J.T. Baker.

PVP C-15, K-25, K-29/32, K-90 y K-120 eran de ISP.

El sulfolano era de Aldrich.

Tecogel 500 y Tecogel 2000 (tipo de bajo y alto peso molecular) eran de Thermedics.

El citrato de trietilo (Citrofol A1) era de Jungbunzlauer.

## ES 2 342 086 T3

### *Procedimiento de inmersión y secado*

Se sumergieron catéteres urinarios masculinos CH12 (diámetro 3,8 mm) hechos de PVC o poliuretano (PU) Estane 58212, en los líquidos de revestimiento y se retiraron a 2 cm/s. Después de secado a 70°C durante 30 min, ya estaban listos para usar. Los catéteres se hincharon en agua corriente durante al menos 30 segundos antes de medir la fricción, tiempo de secado y estabilidad del revestimiento.

### *Medición de la fricción*

La parte deslizante de un catéter hinchado se puso de forma horizontal entre un bloque pulido inferior y uno superior de acero inoxidable, de modo que el bloque superior ejercía su fuerza gravitacional completa sobre el catéter. La masa y longitud del bloque de acero inoxidable era 266 g y 34 mm, respectivamente. Los bloques de acero se movían hacia atrás y hacia delante mediante un motor, y se midió continuamente la fuerza de empujar y tirar mediante una célula de carga unida al conector del catéter. Se hizo la media de la fuerza inicial de empujar/tirar, y la fuerza de fricción descrita era la media de las determinaciones en 3 catéteres separados. Un buen catéter debe tener una fuerza de fricción pequeña.

### *Ensayo del tiempo de secado*

Se retiraron 5 catéteres del medio de hinchamiento al mismo tiempo y se suspendieron en vertical por el conector en un andamio, con la parte deslizante y los ojos apuntando hacia abajo. La medición se hizo en condiciones normales de laboratorio, y no se intentó controlar la humedad del aire de alrededor. En 5 puntos de medición de tiempo pre-determinados (normalmente 1, 3, 5, 7 y 9 minutos) se clasificó la deslizabilidad de los catéteres en una escala de 0-5 haciendo correr dos dedos sobre los catéteres desde arriba hasta abajo: 5 = perfectamente deslizante, 4 = un poco seco pero todavía deslizante todo a lo largo, 3 = sequedad apreciable pero todavía deslizante todo a lo largo, 2 = sequedad significativa con algunas manchas secas, 1 = casi completamente seco, 0 = completamente seco. Se ensayó cada catéter solo una vez y después se descartó. La clasificación de los catéteres disminuyó inevitablemente con el tiempo, y el tiempo de secado se definió como el último tiempo que el catéter puntuaba 3 o más. Por ejemplo, si un catéter puntuó (5, 5, 3, 2, 1) después de (1, 3, 5, 7, 9) minutos, el tiempo de secado era 5 minutos. Si el tiempo de secado era mayor que 9 minutos, entonces se indicó 11 minutos. Si el tiempo de secado era menor que 1 minuto, entonces se indicó 0 minutos. Es deseable un tiempo de secado largo.

### *Ensayo de estabilidad del revestimiento*

Se retiró un catéter del medio de hinchamiento y se insertó en el paso del catéter un tubo de jeringa metálica tan largo como el catéter para dar rigidez. Después, el catéter se sometió a múltiples frotamientos con los dedos, primero al aire y después en agua templada, para ver si el revestimiento se podía quitar frotando en unos pocos minutos. Los catéteres se puntuaron en una escala de 0-5: 5 = el revestimiento era estable durante más de 1 minuto, 4 = el revestimiento era estable durante 30 a 60 segundos, 3 = el revestimiento era estable durante 15-30 segundos, 2 = el revestimiento era estable durante 5 a 15 segundos, 1 = el revestimiento se podía quitar con uno o dos golpes con los dedos, 0 = no hay revestimiento sobre el sustrato. Es deseable una puntuación alta.

## **Ejemplos**

### **Ejemplo 1**

#### *Efecto de la longitud del polímero en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

Se sumergieron catéteres de PU en disoluciones que contenían concentraciones iguales de polímeros con diferentes pesos moleculares. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Efecto de la longitud del polímero en la calidad del revestimiento de catéteres de PU.

| Inmersión n° | % de PVP K-29/32 | % de PVP K-90 | % de PVP K-120 | % de etanol | % de carbonato de propileno | % de cloruro de metileno | % de 1,3-dioxolano | PM del polímero (g/mol) | Tiempo de secado (min) | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) |
|--------------|------------------|---------------|----------------|-------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
| 1            |                  | 3             |                |             |                             |                          | 97                 | 1,6E+06                 | 5                      | 5                             | 0,224        |
| 2            |                  |               | 3              |             |                             |                          | 97                 | 3,5E+06                 | 3                      | -                             | 0,169        |
| 3            | 6                |               |                |             |                             |                          | 94                 | 6,7E+04                 | 3                      | 5                             | 1,128        |
| 4            |                  | 6             |                |             |                             |                          | 94                 | 1,6E+06                 | 9                      | -                             | 0,252        |
| 5            |                  |               | 6              |             |                             |                          | 94                 | 3,5E+06                 | 11                     | 5                             | 0,084        |
| 6            |                  | 6             |                | 28,21       |                             |                          | 65,8               | 1,6E+06                 | 7                      | -                             | 0,201        |
| 7            |                  |               | 6              | 28,2        |                             |                          | 65,8               | 3,5E+06                 | 11                     | 3                             | 0,265        |
| 8            |                  | 6             |                |             | 28,2                        |                          | 65,8               | 1,6E+06                 | 7                      | 5                             | 0,792        |
| 9            |                  |               | 6              |             | 28,2                        |                          | 65,8               | 3,5E+06                 | 11                     | 5                             | 0,257        |
| 10           |                  | 6             |                |             |                             | 28,2                     | 65,8               | 1,6E+06                 | 5                      | 5                             | 0,913        |
| 11           |                  |               | 6              |             |                             | 28,2                     | 65,8               | 3,5E+06                 | 11                     | 5                             | 0,211        |

## ES 2 342 086 T3

El tiempo de secado aumentó y la fricción disminuyó en casi todos los casos cuando se aumentó el peso molecular del polímero. Por lo tanto, los polímeros más largos dieron mejores revestimientos.

### 5 Ejemplo 2

*Efecto de la concentración de polímero en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

10 Se sumergieron catéteres de PU en disoluciones con diferentes concentraciones del mismo polímero. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

15

TABLA 2

*Efecto de la concentración de polímero en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

20

25

30

35

| Inmersión n° | % de WSR N-3000 | % de PVP K-90 | % de PVP K-120 | % de 1,3-dioxolano | Tiempo de secado (min) | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) |
|--------------|-----------------|---------------|----------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
| 12           | 1               |               |                | 99                 | 3                      | -                             | 0,38         |
| 13           | 3               |               |                | 97                 | 7                      | -                             | 0,369        |
| 1            |                 | 3             |                | 97                 | 5                      | 5                             | 0,224        |
| 4            |                 | 6             |                | 94                 | 9                      | -                             | 0,252        |
| 2            |                 |               | 3              | 97                 | 3                      | -                             | 0,169        |
| 5            |                 |               | 6              | 94                 | 11                     | 5                             | 0,084        |

40

En todos los casos, el tiempo de secado aumentó con el aumento de la concentración de polímero, es decir, una capa de polímero gruesa protegía mejor frente a la evaporación de agua que una fina. Además, en todos los casos la fricción disminuyó con el aumento de la concentración de polímero.

45

### Ejemplo 3

*Efecto de la adición de diferentes disolventes en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

50 Se sumergieron catéteres de PU en disoluciones con diferentes disolventes además de 1,3-dioxolano. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

55

60

65

**Tabla 3.** Efecto de diferentes disolventes en la calidad del revestimiento de catéteres de PU

| Inmersión n° | % de WSR-301 | % de Polyox 308 | % de PVP K-90 | % de PVP K-120 | Otros | % de sulfolano             | % de 1,4-dioxano | % de cloruro de metilero | % de acetona | % de carbonato de propileno | % de 1,3-dioxolano | Tiempo de secado (min) | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) |
|--------------|--------------|-----------------|---------------|----------------|-------|----------------------------|------------------|--------------------------|--------------|-----------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
| 14           | 1            |                 |               |                |       | 29,7                       |                  |                          |              |                             | 69,3               | 11                     | -                             | 0,089        |
| 15           | 1            |                 |               |                |       |                            | 19,8             |                          |              |                             | 79,2               | 11                     | 3                             | 0,141        |
| 16           | 1            |                 |               |                |       |                            |                  | 29,7                     |              |                             | 69,3               | 11                     | -                             | 0,26         |
| 17           | 1            |                 |               |                |       |                            |                  |                          | 29,7         |                             | 69,3               | 11                     | -                             | 0,313        |
| 18           | 1            |                 |               |                | 19,8  | % de isobutilmetilcetona   |                  |                          |              |                             | 79,2               | 11                     | 2                             | 0,341        |
| 19           | 1            |                 |               |                | 99    | % de 4-metil-1,3-dioxolano |                  |                          |              |                             | 0                  | 11                     | -                             | 0,429        |
| 20           | 1            |                 |               |                | 99    | % de 2-metil-1,3-dioxolano |                  |                          |              |                             | 0                  | 11                     | -                             | 0,481        |
| 21           |              | 0,3             |               |                |       |                            |                  |                          |              |                             | 99,7               | 5                      | 5                             | 0,282        |
| 6            |              |                 | 6             |                | 28,2  | % de etanol                |                  |                          |              |                             | 65,8               | 7                      | -                             | 0,201        |
| 4            |              |                 | 6             |                |       |                            |                  |                          |              |                             | 94                 | 9                      | -                             | 0,252        |
| 8            |              |                 | 6             |                |       |                            |                  |                          |              | 28,2                        | 65,8               | 7                      | 5                             | 0,792        |
| 10           |              |                 | 6             |                |       |                            |                  | 28,2                     |              |                             | 65,8               | 5                      | 5                             | 0,913        |
| 22           |              |                 |               | 6              |       |                            | 18,8             |                          |              |                             | 75,2               | 11                     | 3                             | 0,074        |
| 5            |              |                 |               | 6              |       |                            |                  |                          |              |                             | 94                 | 11                     | 5                             | 0,084        |

|    |   |      |   |      |    |   |       |
|----|---|------|---|------|----|---|-------|
| 23 | 6 | 94   | % de 2-dimetilamino-1,3-dioxolano             | 0    | 11 | - | 0,115 |
| 24 | 6 |      | 28,2  | 65,8 | 11 | 5 | 0,144 |
| 25 | 6 |      | 28,2  | 65,8 | 11 | 5 | 0,2   |
| 11 | 6 |      | 28,2  | 65,8 | 11 | 5 | 0,211 |
| 9  | 6 |      | 28,2  | 65,8 | 11 | 5 | 0,257 |
| 26 | 6 | 94   | % de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1,3-dioxolano | 0    | -  | 5 | -     |
| 7  | 6 | 28,2 | % de etanol                                   | 65,8 | 11 | 3 | 0,265 |

## ES 2 342 086 T3

Los datos se ordenaron en cada grupo por la fricción creciente. En general, los revestimientos con fricción baja se obtuvieron cuando se añadieron sulfolano o 1,4-dioxano, o cuando se usó 1,3-dioxano solo. Los revestimientos resultantes de la adición de acetona y cloruro de metileno en general tenían una fricción algo más alta que los revestimientos con 1,3-dioxano puro. Los revestimientos con carbonato de propileno, isobutilmetilcetona y etanol, en general dieron revestimientos con fricciones incluso mayores.

Con Polyox 308 al 0,3%, el revestimiento con 1,3-dioxolano puro era completamente estable (inmersión nº 21), incluso aunque el tiempo de secado y la fricción no eran particularmente buenos. Por lo tanto, el 1,3-dioxolano puro era un buen disolvente para la fabricación de revestimientos hidrófilos.

El 4-metil-1,3-dioxolano y el 2-metil-1,3-dioxolano puros dieron revestimientos con buenos tiempos de secado y fricciones, que aunque salen los últimos, no eran mucho mayores que las fricciones de los otros disolventes en el grupo con WSR-301 al 1%. Por lo tanto, estos dos derivados del 1,3-dioxolano dieron revestimientos con buenas propiedades. El 2-dimetilamino-1,3-dioxolano puro dio una fricción baja y un tiempo de secado alto con PVP K-120 al 6% y también era un disolvente muy interesante. No se midieron el tiempo de secado y la fricción para PVP K-120 al 6% en 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1,3-dioxolano puro, pero el revestimiento era muy estable y tenía una fricción baja durante los frotamientos con los dedos bajo agua corriente (no se muestran los datos), por lo tanto este también era un disolvente útil.

### Ejemplo 4

#### *Efecto de la esterilización $\beta$ en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

Se revistieron catéteres de PU con la disolución de inmersión nº 4 y se sometieron a irradiación con haz de electrones de 50 kGy (irradiación  $\beta$ ) para ver cómo afectaba esta a la calidad del revestimiento. Los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4  
*Efecto de la irradiación  $\beta$  de 50 kGy en la calidad del revestimiento de catéteres de PU*

| Inmersión nº | % de PVP K-90 | % de 1,3-dioxolano | PU no esterilizado |                               | PU esterilizado en seco |                        | PU esterilizado en NaCl al 0,9% |                        | PU esterilizado en NaCl al 0,9% + PVP C-15 al 6% |                        |
|--------------|---------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|--|------------------------|
|              |               |                    | Fricción (N)       | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N)            | Tiempo de secado (min) | Fricción (N)                    | Tiempo de secado (min) | Fricción (N)                                     | Tiempo de secado (min) |
| 4            | 6             | 94                 | 0,149              | 5                             | 0,297                   | 8                      | 1,134                           | 2                      | 1,577  | 4                      |

La fricción del revestimiento aumentó algo tras la esterilización en seco pero todavía era aceptable, pero el revestimiento no aguantó la esterilización en húmedo en agua salina isotónica con PVP C-15 al 6% añadido.

### Ejemplo 5

#### *Propiedades de catéteres de PVC almacenados y no almacenados*

Las propiedades de los catéteres de PVC revestidos con diferentes disoluciones de inmersión se muestran en la Tabla 5.

# ES 2 342 086 T3

## TABLA 5

*Propiedades de los catéteres de PVC revestidos por inmersión*

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Inmersión n° | % de PVP K-120 | % de PVP K-90 | Otros                            | % de 1,3-dioxolano | PVC no almacenado      |                               |              | PVC almacenado 67 h, en agua a 60°C |                               |              |
|--------------|----------------|---------------|----------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|
|              |                |               |                                  |                    | Tiempo de secado (min) | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) | Tiempo de secado (min)              | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) |
| 5            | 6              |               |                                  | 94                 | 11                     | 5                             | 0,169        | 7                                   | 5                             | 0,25         |
| 9            | 6              |               | 28,2 % de carbonato de propileno | 65,8               | 11                     | 5                             | 0,265        | 5                                   | 5                             | 0,148        |
| 11           | 6              |               | 28,2 % de cloruro de metileno    | 65,8               | 11                     | 5                             | 0,305        | 3                                   | 5                             | 0,42         |
| 24           | 6              |               | 28,2 % de sulfolano              | 65,8               | 7                      | 5                             | 0,541        | 3                                   | 5                             | 0,238        |
| 25           | 6              |               | 28,2 % de acetona                | 65,8               | -                      | 4                             | -            | -                                   | -                             | -            |
| 8            |                | 6             | 28,2 % de carbonato de propileno | 65,8               | -                      | 4                             | -            | -                                   | -                             | -            |
| 10           |                | 6             | 28,2 % de cloruro de metileno    | 65,8               | -                      | 4                             | -            | -                                   | -                             | -            |
| 4            |                | 6             |                                  | 94                 | -                      | 3                             | -            | -                                   | -                             | -            |

## ES 2 342 086 T3

Aquí solo se incluyeron los resultados con PVP K-120 y PVP K-90, porque todos los revestimientos con poli(óxido de etileno) y PVP K-29/32 eran inestables (no se muestran los datos).

5 El PVP K-120 al 6% en 1,3-dioxolano puro dio revestimientos estables muy buenos, tanto antes como después de almacenamiento en agua. Los revestimientos con carbonato de propileno, cloruro de metileno y sulfolano añadidos también eran estables y casi igual de buenos, mientras que la adición de acetona hizo los revestimientos ligeramente inestables. Los revestimientos con PVP K-90 al 6% en 1,3-dioxolano puro o con carbonato de propileno o cloruro de metileno añadidos, eran razonablemente estables. Por lo tanto, se observó el mismo efecto del peso moléculas del polímero para el PVC y el PU, pero deben usarse diferentes disolventes adicionales para el PU y el PVC, y el poli(óxido de etileno) no podía usarse para revestir PVC con este procedimiento de inmersión.

10 Después de almacenamiento en agua caliente durante 67 h, el tiempo de secado de los catéteres de PVC disminuyó, pero los revestimientos eran estables. A diferencia de esto, todos los catéteres de PU revestidos perdieron su revestimiento durante el almacenamiento en las mismas condiciones, de modo que los revestimientos de catéteres de PVC eran inherentemente más estables en agua que los revestimientos de catéteres de PU.

### Ejemplo 6

20 *Propiedades de catéteres de PU esterilizados y no esterilizados revestidos con mezclas de PVP/poliuretano*

Las propiedades de dichos catéteres se muestran en la Tabla 6. En todos los casos, se usó irradiación  $\beta$  de 50 kGy para la esterilización.

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

**Tabla 6:** Propiedades de catéteres de PU esterilizados y no esterilizados revestidos con mezclas de PVP/poliuretano

| Inmersión n° | % de PVP K-90 | % de PVP K-25 | Tipo de PU            | Otros            | % de Citrofol Al | % de 1,3-dioxolano | PU no esterilizado            |              | PU esterilizado en seco |              | PU esterilizado en NaCl al 0,9% |                        | PU esterilizado en NaCl al 0,9% + PVP C-15 al 6% |                        |
|--------------|---------------|---------------|-----------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------|--|------------------------|
|              |               |               |                       |                  |                  |                    | Estabilidad del revestimiento | Fricción (N) | Tiempo de secado (min)  | Fricción (N) | Tiempo de secado (min)          | Tiempo de secado (min) | Fricción (N)                                     | Tiempo de secado (min) |
| 27           | 5             |               | 4 % de HydroSlip      |                  |                  | 91                 | 5                             | 0,22         | 10                      | 0,11         | 6                               | 0,27                   | 10   | 0,11                   |
| 28           | 4,75          |               | 3,8 % de HydroSlip    |                  | 5                | 86,45              | 5                             | 0,23         | 10                      | 0,12         | 2                               | 3,14                   | 4  | 0,15                   |
| 29           | 4,75          |               | 3,8 % de HydroSlip    | % de Hydromed TP | 5                | 85,5               | 5                             | 0,26         | 4                       | 0,19         | 6                               | 0,35                   | 8  | 0,17                   |
| 30           | 4,75          | 4,75          | 4,7 % de HydroSlip    |                  | 5                | 85,5               | 5                             | 0,94         | 8                       | 0,2          | 6                               | 1,51                   | 4  | 1,43                   |
| 31           | 5             |               | 5 % de Hydromed TP    |                  |                  | 90                 | 4                             | 0,21         | 8                       | 0,23         | 2                               | 0,55                   | 4  | 0,36                   |
| 32           | 4,75          | 4,75          | 4,7 % de Hydromed TP  |                  | 5                | 85,5               | 5                             | 0,24         | 4                       | 0,28         | 2                               | 0,54                   | 6  | 0,28                   |
| 33           | 4,75          | 4,75          | 4,7 % de Tecogel 2000 |                  | 5                | 85,5               | 5                             | 0,22         | 8                       | 0,17         | 6                               | 0,47                   | 8  | 0,33                   |



En general, la estabilización en seco no afectó a los catéteres tanto como la esterilización en húmedo en NaCl al 0,9%. Sin embargo, la presencia de PVP C-15 al 6% en el agua salina mejoró tanto el tiempo de secado como la fricción y por lo tanto sería ventajoso para la fabricación de un catéter húmedo.

5 El revestimiento que contenía poliuretano HydroSlip al 4% y PVP K-90 al 5% (inmersión n° 27) tenía las mejores propiedades generales de los catéteres revestidos de PU: Fricción baja y un tiempo de secado largo antes y después de esterilización. La presencia de Citrofol A1 como plastificante para el poliuretano dañó los catéteres durante la esterilización en húmedo (inmersión n° 28), pero la adición de Hydromed TP al 0,95% adicional superó prácticamente el efecto perjudicial de Citrofol A1 después de la esterilización en húmedo (inmersión n° 29). Sin embargo, se obtuvo un revestimiento pobre cuando el PVP K-90 se sustituyó por PVP K-25 (inmersión n° 30). Por otra parte, Hydromed TP dio resultados casi igualmente buenos con PVP K-90 (inmersión n° 31) y con PVP K-25 (inmersión n° 32). La versión de alto peso molecular de Tecogel 2000 (inmersión n° 33) dio revestimientos con mejores tiempos de secado que el Tecogel 2000 de bajo peso molecular (inmersión n° 34), en concordancia con las observaciones descritas antes para los revestimientos sin PU que contienen solo PVP o poli(óxido de etileno). Ninguno de los poliuretanos puros (es decir, sin PVP) era muy bueno, como se ilustra con el Tecogel 2000 de bajo peso molecular puro (inmersión n° 35; no se muestran otros datos). Finalmente, el revestimiento de una mezcla de Tecogel 500 con PVP K-25 y Citrofol A1 (inmersión n° 36) era casi tan bueno como la correspondiente inmersión n° 33 con Tecogel 2000.

Además, la inmersión n° 36 era mejor que la inmersión n° 37 con PVP K-90 al 5%, Tecogel 500 al 4% y etanol al 13,65%, por lo tanto el PVP K-25 a veces funcionaba mejor con poliuretanos que con PVP K-90. En conclusión, algunos poliuretanos se podrían usar ventajosamente para fortalecer el revestimiento de PVP durante la esterilización  $\beta$  en húmedo, puesto que el PVP solo no aguantaba este tratamiento (véase el ejemplo 4 anterior).

## 25 Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el autor de la solicitud es sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado al recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

## 30 Documentos de patente citados en la descripción

- EP 0923398 A
- WO 03092779 A

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para preparar un envase que comprende un medio de envasado que contiene un elemento de dispositivo médico de un sustrato polímero, teniendo dicho sustrato polímero en al menos una parte de su superficie un revestimiento hidrófilo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(i) proporcionar un elemento de dispositivo médico que comprende un sustrato polímero seleccionado del grupo que consiste en poliuretano y poli(cloruro de vinilo),

10 (ii) proporcionar una disolución de polímero que comprende 0,1-20% en peso de un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y poli(óxido de etileno), 0-10% en peso de aditivo(s), y el resto de un vehículo, comprendiendo dicho vehículo 50-100% en peso de un compuesto 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido, con la condición de que el polímero hidrófilo no sea poli(óxido de etileno) cuando el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo),

15 (iii) aplicar dicha disolución de polímero a la superficie de dicho sustrato polímero, formando así un revestimiento hidrófilo no reticulado en al menos una parte de la superficie del sustrato polímero,

20 (iv) evaporar al menos una parte del vehículo, y

(v) disponer dicho elemento de dispositivo médico que tiene el revestimiento de polímero hidrófilo no reticulado dentro de un medio de envasado, y sellar dicho medio de envasado.

25 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustrato polímero es poliuretano y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

30 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustrato polímero es poli(cloruro de vinilo) y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustrato polímero es poliuretano y el polímero hidrófilo es poli(óxido de etileno).

35 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho compuesto 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido tiene un peso molecular como máximo de 300 g/mol.

40 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho compuesto 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido es el 1,3-dioxolano.

45

50

55

60

65