



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 190 289**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **99972551 .8**

86 Fecha de presentación : **19.11.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1131112**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2001**

54 Título: **Un procedimiento para esterilizar un dispositivo sanitario que posee un revestimiento hidrófilo.**

30 Prioridad: **20.11.1998 DK 1998 01534**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.07.2003**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.08.2007**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.08.2007**

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

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

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 190 289 T5

**DESCRIPCIÓN**

Un procedimiento para esterilizar un dispositivo sanitario que posee un revestimiento hidrófilo.

**5   Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere en general a la esterilización de dispositivos sanitarios que poseen revestimientos hidrófilos y, más específicamente, a la esterilización mediante radiación. Por otra parte, la invención se refiere a un conjunto esterilizado que comprende un dispositivo sanitario provisto de un revestimiento hidrófilo y un líquido para humedecer el revestimiento hidrófilo, un procedimiento para proteger el revestimiento hidrófilo del dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento durante la esterilización mediante radiación, así como un dispositivo sanitario que posee un revestimiento hidrófilo, que muestra, tras la esterilización mediante radiación, un tiempo de drenaje del agua prolongado y una fuerza de rozamiento reducida.

**15   Descripción de la técnica relacionada**

Revestir los dispositivos sanitarios, como por ejemplo, los catéteres, para su introducción en cavidades humanas como los vasos sanguíneos, órganos digestivos y el sistema urinario, con un revestimiento hidrófilo es una técnica conocida, que normalmente se lleva a cabo aplicando la mínima cantidad posible en la parte de la superficie que se introduce o que entra en contacto con membranas mucosas, etc., durante la introducción del dispositivo. Aunque dicho revestimiento no es especialmente blando cuando está seco, lo que haría que el manejo del dispositivo resultase inconveniente, éste se vuelve extremadamente resbaladizo cuando entra en contacto con el agua, preferiblemente de forma inmediata antes de su introducción en el cuerpo humano y, de este modo, se asegura una introducción sustancialmente indolora con el mínimo daño de los tejidos.

En la patente de Estados Unidos N° 3.967.728 de Gordon se describe el uso de un lubricante estéril para su deposición sobre un catéter no revestido y lubricación del mismo antes de su uso.

En el documento WO-86/06284 (Astra Meditech Aktiebolag) se describe un dispositivo de humedecimiento y almacenamiento para un catéter revestido, en el que el revestimiento puede humedecerse usando agua o una sal común que comprende agua y posiblemente compuestos bactericidas y otros aditivos.

En la solicitud de patente de Gran Bretaña N° 2.284.764 (MMG (Europe Ltd.)) se describe la aplicación de una sustancia lubricante, como una gelatina de base acuosa, al extremo de un catéter no revestido, antes de su inserción en la uretra.

En la patente de Estados Unidos N° 3.648.704 (Jackson) se describe un catéter desechable en el que puede aplicarse un lubricante en el extremo del catéter antes de la esterilización.

Se conoce un gran número de procedimientos para la producción de los revestimientos superficiales hidrófilos que mejoran el deslizamiento de un catéter u otro dispositivo sanitario.

Con frecuencia, estos procedimientos se basan en el hecho de que el sustrato al que se debe dotar de un revestimiento superficial hidrófilo, en el curso de una o más etapas del procedimiento con secado y endurecimiento intermedios, se reviste con una o más (generalmente dos) capas, a las que se les hace reaccionar entre sí de diversas maneras, por ejemplo mediante polimerización iniciada por irradiación, por luz ultravioleta, mediante polimerización por injerto, mediante la formación de estructuras reticulares interpoliméricas, o mediante reacción química directa. Los revestimientos y procedimientos hidrófilos conocidos para la aplicación de éstos se describen, por ejemplo, en la patente danesa N° 159.018, en las solicitudes de patente europea N° EP-0-389632, EP-0-379156, y EP-0-454293, en la patente europea N° EP-0-093093, en la patente británica N° 1.600.963, en las patentes de Estados Unidos N° 4.119.094, 4.373.009, 4.792.914, 5.041.100 y 5.120.816, y en la publicación PCT con los números WO-90/05162 y WO-91/19756.

De acuerdo con un procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos N° 5.001.009, se prepara un revestimiento superficial hidrófilo sobre un sustrato aplicando al sustrato, en dos etapas o en una etapa combinada, un cebador que reacciona con el sustrato o que se adhiere a éste, y a continuación la capa superficial hidrófila efectiva, que en este caso, comprende polivinilpirrolidona (PVP) como constituyente activo. Mediante este procedimiento, no tiene lugar ninguna reacción química entre los componentes de las dos capas aplicadas. Cuando el dispositivo permanece dentro del cuerpo sólo durante un periodo de tiempo corto, puede existir el riesgo de que el agua sea extraída del revestimiento superficial hidrófilo y se dirija a los tejidos de las membranas mucosas circundantes etc., debido al mayor potencial osmótico de dichos tejidos. Contemporáneamente, existe el riesgo de abrasión del revestimiento durante la inserción. Como resultado de la extracción de agua o de la pérdida de revestimiento, el revestimiento superficial hidrófilo mostrará una tendencia a volverse menos resbaladizo y a adherirse a los tejidos circundantes, y la extracción del dispositivo sanitario del cuerpo puede provocar dolor o dañar los tejidos. Esto constituye un problema especialmente cuando se llevan a cabo exploraciones urodinámicas mediante un catéter.

En la patente europea N° EP-0-217771 se describe un procedimiento de formación de un revestimiento hidrófilo con objeto de retener el deslizamiento en uso durante un periodo de tiempo mayor, mediante la aplicación de una capa superficial polimérica hidrófila no reactiva a un sustrato, y la aplicación, al polímero superficial hidrófilo no reactivo, de una disolución que comprende un disolvente y por encima del 2% (peso por volumen) de un compuesto que aumenta la osmolaridad, elegido del grupo formado por los mono y disacáridos, alcoholes azucarados, y sales orgánicas e inorgánicas no tóxicas, con la condición de que el compuesto que aumenta la osmolaridad no sea un trihalogenuro como KI<sub>3</sub> (KI/I<sub>2</sub>), y por último la evaporación del disolvente. En la Patente Europea N° EP-0-217771 se describe que al humedecer el catéter tras el secado, los catéteres que poseen un revestimiento de un compuesto no tóxico que aumenta la osmolaridad y que retiene su capacidad de deslizamiento durante tiempos mayores que los correspondientes a las superficies no tratadas, es decir, los catéteres revestidos, se secan más lentamente. No obstante, la patente europea EP-0-217771 no dice nada con respecto al almacenamiento de los catéteres revestidos en su forma humedecida, o con respecto a la esterilización, o los problemas derivados de estas operaciones.

En la publicación de patente internacional N° WO-94/16747 se describe un revestimiento hidrófilo que muestra una retención del agua en una superficie mejorada, especialmente una superficie de un dispositivo sanitario 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 revestimiento hidrófilo. Durante la etapa final, la superficie se reviste con un agente promotor de la osmolaridad, que se disuelve o emulsiona en la disolución o en la última disolución que se aplica en la formación del revestimiento hidrófilo. El documento WO-94/16747 no describe revestimientos reticulados.

En el documento WO-89/09246 se describen estructuras sólidas conformadas que poseen una superficie revestida con un polímero hidrófilo reticulado, de modo que el revestimiento sea estable y muestre un coeficiente de rozamiento bajo al humedecerse. Se establece que el grado de reticulación es crítico y debe controlarse mediante las condiciones de operación elegidas, ya que un exceso de reticulación reduce o elimina por completo la propiedad superficial de bajo rozamiento, y una reticulación demasiado pequeña afecta negativamente a la estabilidad del revestimiento. En el documento WO-89/09246 no se describe la presencia de un compuesto soluble en agua o un compuesto que aumente la osmolaridad en el revestimiento.

Todos los revestimientos mencionados se desarrollan para su dilatación instantánea inmediatamente antes del uso del dispositivo sanitario sobre el que se aplica el revestimiento.

No obstante, se ha encontrado que la mayoría de los revestimientos hidrófilos pierden sus propiedades de retención de agua, y que el coeficiente de rozamiento aumenta cuando los revestimientos se almacenan en agua durante un periodo de tiempo largo y/o en concreto tras la esterilización por irradiación o en un autoclave.

Así, existe todavía una necesidad de un revestimiento hidrófilo que retenga el agua y que muestre un coeficiente de rozamiento bajo cuando los revestimientos se almacenan en agua durante un periodo de tiempo largo y/o en concreto tras la esterilización por irradiación o en un autoclave.

## Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la esterilización de un dispositivo sanitario que comprende un revestimiento hidrófilo mediante radiación.

Además, la invención se refiere a un conjunto esterilizado que comprende un dispositivo sanitario provisto de un revestimiento hidrófilo y un líquido acuoso para humedecer el revestimiento hidrófilo.

Por otra parte, la invención se refiere a un procedimiento para proteger el revestimiento hidrófilo de un dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento durante la esterilización por radiación.

La invención también se refiere a los procedimientos de preparación de catéteres esterilizados que poseen revestimientos hidrófilos.

## Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para esterilizar un dispositivo sanitario que comprende un revestimiento hidrófilo mediante radiación, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de puesta en contacto del dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento con un líquido acuoso para humedecer el revestimiento hidrófilo, líquido que comprende una disolución de un polímero hidrófilo, y de esterilización del dispositivo por aplicación de una cantidad suficiente de radiación.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la retención de agua puede aumentarse drásticamente y el coeficiente de rozamiento puede mantenerse bajo mediante la adición de polímeros hidrófilos, por ejemplo polivinilpirrolidona o copolímeros que contienen N-vinilpirrolidona, ácido poli(met)acrílico, o copolímeros que contienen ácido (met)acrílico o ésteres de ácido (met)acrílico, poli(acrilamidas), alcoholes polivinílicos y copolímeros de copolímeros vinilacetato parcialmente saponificados, polietilenglicol, polivinilmetiléter, polivinilmetiléter-anhídrido maleico y copolímeros que contienen anhídrido maleico o ésteres de ácido maleico o copolímeros que contienen vinilmetiléter, o copolímeros

## ES 2 190 289 T5

de éstos, o polisacáridos solubles en agua o derivados de éstos, como la carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxietilcelulosa o Xantano o un derivado de éstos, al líquido para humedecer el revestimiento hidrófilo, y también se ha encontrado que estos compuestos protegen estas propiedades durante la exposición a la esterilización mediante radiación cuando se humedecen con dicho líquido humectante.

5 Los polímeros hidrófilos adecuados como agentes humectantes pueden ser mezclas de las especies preferidas anteriormente descritas.

10 Sin limitar la invención a ninguna hipótesis específica, se asume que el efecto puede atribuirse a uno o más de los siguientes efectos:

15 1. Las cadenas poliméricas hidrófilas disueltas en el líquido acuoso penetran en los revestimientos enlazados físicamente o reticulados y los estabilizan. El grosor del revestimiento aumenta, lo que contribuye a aumentar la capacidad de retención de agua.

2. Las cadenas poliméricas hidrófilas disueltas en el líquido acuoso penetran en los revestimientos enlazados físicamente o reticulados y evitan la reticulación adicional durante la irradiación.

20 3. Los polímeros disueltos pueden enlazarse químicamente al revestimiento hidrófilo durante la irradiación en el líquido acuoso. Esto da lugar a una capa más espesa de revestimiento, que contribuye al aumento de la capacidad de retención de agua.

25 Se prefiere que el polímero hidrófilo sea un polímero sintético, y especialmente que el polímero hidrófilo sea al menos compatible con el polímero hidrófilo del revestimiento, y preferiblemente del mismo tipo.

30 También se prefieren los polisacáridos elegidos del grupo formado por derivados de celulosa y xantanos. A pesar de que los polisacáridos muestran una tendencia a degradarse durante la esterilización mediante radiación, se ha probado que estos compuestos son efectivos a la hora de proporcionar un tiempo de retención largo, y un rozamiento bajo. Normalmente, dichos compuestos muestran un efecto espesante en el agua muy pronunciado, y se usan en cantidades relativamente bajas.

35 En una forma de realización preferida de la invención, el derivado de la celulosa es CMC o un derivado de ésta. CMC se usa adecuadamente en una cantidad entre 0,005 y 3,0%, en función del peso molecular y del grado de sustitución del polímero, preferiblemente un 0,5% aproximadamente, lo que da muy buenos resultados. Cuando se usa xantano, la cantidad usada se encuentra normalmente en el intervalo entre el 0,005 y el 1%, preferiblemente un 0,15% aproximadamente.

40 En una forma de realización de la invención especialmente preferida, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona (PVP).

45 La cantidad de polivinilpirrolidona a usar de acuerdo con la invención puede variar, y depende, entre otros, del peso molecular de la PVP específica. Cuanto mayor es el peso molecular, mayor es la tendencia a la gelificación. Así, el uso de cantidades mayores de PVP de bajo peso molecular da lugar a un efecto parecido al uso de cantidades menores de una PVP de peso molecular mayor. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la cantidad de una PVP de un peso molecular dado a usar mediante experimentos de rutina para analizar la retención de agua. Cuando se usa una PVP de peso molecular relativamente bajo, por encima de 1000 y preferiblemente por encima de 5000, se ha comprobado que una cantidad del 6% en peso es adecuada para dar lugar a un tiempo de retención largo, un rozamiento bajo y no dar lugar a problemas de gelificación.

50 Preferiblemente, el suero salino u otro agente no tóxico que aumente la osmolaridad se encontrará presente en el intervalo fisiológico. Así, el suero salino se encuentra presente en una cantidad del 0,9% preferiblemente.

55 Además, la invención se refiere a un conjunto esterilizado que comprende un dispositivo sanitario provisto de un revestimiento hidrófilo y un líquido acuoso que comprende una disolución de un polímero hidrófilo para humedecer dicho revestimiento hidrófilo, en el que dicho dispositivo se pone en contacto con el líquido acuoso, y en el que dicho conjunto se ha esterilizado mediante radiación mientras se encontraba en contacto con dicho líquido.

60 En otra forma de realización del conjunto de la invención, el líquido acuoso se sitúa en el envoltorio que también comprende el dispositivo sanitario provisto de un revestimiento hidrófilo. De este modo, el líquido humectante humedece permanentemente al catéter y así éste está permanentemente listo para ser usado. Un conjunto de estas características puede ser del tipo descrito en el documento WO-98/19729.

65 Sorprendentemente, se ha encontrado que al usar líquidos humectantes del tipo descrito anteriormente, es posible obtener un catéter que se encuentra permanentemente humedecido por el líquido humectante y por lo tanto listo para su uso, y que puede esterilizarse por irradiación o en un autoclave, y que retendrá la capacidad de retención de agua y por tanto un bajo coeficiente de rozamiento cuando se almacenen los revestimientos en agua durante un periodo de tiempo extenso.

## ES 2 190 289 T5

La esterilización por radiación normalmente se lleva a cabo mediante radiación beta o gamma.

Normalmente, se observa una pérdida en la capacidad de retención de agua de los catéteres revestidos, probablemente debido a una pérdida de cadenas poliméricas no reticuladas y no enlazadas en el revestimiento durante el almacenamiento en agua o debido a una reticulación adicional del revestimiento durante la irradiación en agua.

En el primer caso, un colapso del revestimiento, cuando el dispositivo se extrae del depósito de agua, dará lugar a una retención de agua baja y un aumento del coeficiente de rozamiento durante el uso. En el segundo caso, la reticulación adicional descenderá el contenido en agua del revestimiento, y por lo tanto, el revestimiento mostrará una retención de agua baja y un aumento en el coeficiente de rozamiento.

Por otra parte, la invención se refiere, en un tercer aspecto, a un procedimiento para proteger el revestimiento hidrófilo de un dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento durante la esterilización mediante radiación, caracterizado porque el revestimiento entra en contacto con una disolución acuosa que comprende un polímero hidrófilo, y se expone a la radiación mientras se encuentra en contacto con la disolución acuosa.

Usando la invención, se ha comprobado que es posible obtener y retener un tiempo de drenaje de agua muy alto y fuerzas de rozamiento bajas.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un catéter esterilizado que posee un revestimiento hidrófilo de dos capas reticuladas, que comprende las etapas de

- a) preparación de una disolución de polivinilpirrolidona disuelta en una mezcla de disolventes etanol/gamma butirrolactona,
- b) inmersión de un catéter sin tratar en la disolución y secado a temperatura ambiente,
- c) inmersión del catéter resultante en una disolución de PVP que contiene urea y una mezcla de disolventes etanol/gamma butirrolactona (85/15),
- d) secado adicional a temperatura elevada,
- e) reticulación de la polivinilpirrolidona exponiendo el catéter revestido a la luz-UV de longitud de onda en el intervalo entre 200 y 300 nm, durante un tiempo entre ½ y 15 minutos, y
- f) puesta en contacto del catéter revestido con una disolución de PVP y esterilización del catéter revestido por radiación mientras se humedece con dicha disolución.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un catéter esterilizado que posee un revestimiento hidrófilo reticulado con los prepolímeros insaturados Poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/hidroxietil metacrilato (HEMA), que comprende las etapas de

- a) preparación de una disolución de poli(metil vinil éter/anhídrido maleico) en acetona en un recipiente de reacción equipado con un agitador, y mantenimiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente mientras se añade 1-metilimidazol como catalizador e hidroxietil metacrilato gota a gota a la disolución de polímero agitada durante un periodo de 30 minutos,
- b) agitación de la mezcla durante un periodo entre unos pocos minutos hasta 10 horas, a temperatura ambiente,
- c) preparación de una mezcla de cebador mediante la disolución de poliuretano de calidad médica y el prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en una mezcla de THF y acetona,
- d) revestimiento del catéter sin tratar con un cebador, mediante inmersión en la disolución resultante en una manera conocida de por sí,
- e) inmersión del catéter resultante en la disolución del prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en acetona, para la aplicación de una capa de acabado,
- f) secado del catéter resultante,
- g) reticulación del prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA polivinilpirrolidona por exposición del catéter revestido a 5 M rad procedentes de una fuente de haz de electrones de alta energía, y
- h) puesta en contacto del catéter revestido con una disolución de PVP y esterilización del catéter revestido por irradiación mientras se humedece con dicha disolución.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un catéter que posee una única capa reticulada de revestimiento hidrófilo que comprenden las etapas de

## ES 2 190 289 T5

a) preparación de una disolución de polivinilpirrolidona disuelta en una mezcla de disolventes etanol/gamma butirrolactona,

b) inmersión de un catéter sin tratar en la disolución y secado a temperatura elevada,

c) reticulación de la polivinilpirrolidona por exposición del catéter revestido a luz-UV de longitud de onda en el intervalo entre 200 y 300 nm, durante un tiempo entre ½ y 15 minutos, y

d) esterilización por irradiación del catéter revestido mientras se humedece con una disolución de PVP.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la invención, el líquido humectante comprende un agente antibacteriano tal como una sal de plata, por ejemplo, sulfadiazina de plata, una fuente de yodo aceptable, tal como la povidona yodada (también denominada polivinilpirrolidona yodada), sales de clorhexidina, como el gluconato, acetato, clorhidrato o sales similares, o agentes antibacterianos cuaternarios, como el cloruro de benzalconio y otros antisépticos o antibióticos. Los agentes antibacterianos reducen el riesgo de infección, especialmente cuando se llevan a cabo exámenes urodinámicos.

De acuerdo con la invención, el líquido humectante puede comprender un agente que aumente la osmolaridad, como la urea, cloruro sódico y/o cualquier sal o compuesto orgánico de bajo peso molecular que sea fisiológicamente aceptable y no irritante, para ajustar la resistencia iónica del revestimiento al ámbito fisiológico aproximadamente, siendo el revestimiento preferiblemente isotónico en uso.

Cuando se usa urea, la cantidad añadida puede variar en un margen muy amplio.

El líquido humectante de la invención también puede comprender, si se desea, plastificantes del revestimiento hidrófilo, como el dietilenglicol, glicerol, ftalatos, sorbitol o similares.

Indicadores, o tampones de pH, o anticuerpos, por ejemplo los anticuerpos monoclonales de una proteína específica, pueden también incluirse en el líquido humectante de la invención.

De acuerdo con una forma de realización preferida, pueden añadirse compuestos farmacéuticamente activos a la composición, como los antioxidantes o conservantes tales como los agentes antimicrobianos o antitrombogénicos.

### **Materiales y procedimientos**

Polivinilpirrolidona: PVP K 90, disponible en ISP Inc., con un peso molecular de 1.300.000 según ISP.

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

Poli(metil vinil éter/anhídrido maleico), disponible como la serie de copolímeros Gantraz AN, de ISP.

Etanol: Alcohol Absoluto.

Gamma butirrolactona: Gamma-butyrolactone, de International Speciality Products.

Catalizador UV: ESACURE KIP 150, de Lamberti SpA.

Darocure® 1173, de Ciba Geigy.

#### *Procedimiento para la determinación del rozamiento*

El procedimiento convencional para la determinación del coeficiente de rozamiento estático y cinético de las películas y láminas plásticas, ASTM D 1894 - 93, se modificó para analizar el coeficiente de rozamiento y usarlo en tubos de plástico y catéteres.

Los tubos o catéteres se cortaron en longitudes de 10 cm y se fijaron sobre una placa de acero inoxidable con dos varillas de acero inoxidable, tal y como se muestra en ASTM D 1894 - 93. Las varillas tenían diámetros comparables con el diámetro interior de los tubos o catéteres para mantener su forma incluso cuando se colocaron pesados topes sobre ellas.

Se determinó el rozamiento tras humedecer, después de la inmersión del espécimen en el líquido humectante durante 1 minuto. La fuerza para tirar del tope se midió en Newtons.

#### *Procedimiento para la determinación de la retención de agua*

Se determinó la retención de agua mediante la determinación subjetiva, usando un cronómetro, del tiempo que tarda el líquido en drenar, después de lo cual el revestimiento se seca.

## ES 2 190 289 T5

### Parte experimental

#### Ejemplo a

##### 5 *Preparación de un catéter que posee un revestimiento hidrófilo reticulado de dos capas*

Se disuelven 5 partes de PVP K 90 y 0,05 partes de ESACURE KIP 150 en 94,95 partes de una mezcla de disolvente etanol/gamma butirrolactona. Los catéteres de PVC se sumergen en la disolución y se secan durante un minuto a temperatura ambiente, y entonces se sumergen en una disolución de PVP que contiene 5 partes de PVP, 1 parte de urea y 94 partes de una mezcla de disolvente etanol/gamma butirrolactona (85/15). Los catéteres se secan de nuevo durante 30 minutos a 70°C y se exponen a la luz-UV de longitud de onda en el intervalo entre 200 y 300 nm durante 5 minutos.

Finalmente, se llevó a cabo una esterilización, por irradiación, del catéter revestido mientras se humedece con una disolución de PVP.

#### Ejemplo b

##### 20 *Preparación de un catéter que posee un revestimiento hidrófilo reticulado con prepolímeros insaturados Poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/hidroxietil metacrilato (HEMA)*

Se disuelven 20 partes de Gantrez® AN 119 en 200 partes de acetona en un recipiente de reacción equipado con un agitador. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente. Se añade una gota de 1-metilimidazol a la disolución como catalizador. Se añade gota a gota a la disolución agitada del polímero un 5% en moles de 2-hidroxietil metacrilato, basado en el contenido de anhídrido maleico, durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente.

Se preparó una mezcla de cebador 50:50 con un 5% de sólidos disolviendo un poliuretano de calidad médica y el prepolímero insaturado Poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en una mezcla 50:50 de THF y acetona, y se usó como cebador en el revestimiento de los catéteres de PVC, mediante inmersión, en la manera conocida de por sí.

Se sumergieron los catéteres en la disolución de prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en acetona para aplicar una capa de acabado, se secó y se expuso a 5 M rad procedentes de una fuente de haz de electrones de alta energía.

Posteriormente, los revestimientos reticulados se hidrolizaron y se neutralizaron en una disolución tamponada de bicarbonato sódico durante una hora antes del secado.

A continuación, se llevó a cabo la esterilización del catéter revestido mientras se humedecía con una disolución de PVP usando irradiación.

El rozamiento analizado de acuerdo con el procedimiento modificado ASTM D 1894 - 93, tal y como se ha descrito anteriormente, mostró una fuerza de rozamiento de 0,02 cuando se determinó en agua.

#### Ejemplo c

Se prepararon una capa de acabado y una disolución de cebador como en el Ejemplo b. Se añadió a las disoluciones un 1% en peso del sólido Darocure® 1173, un foto-iniciador UV disponible en Ciba Geigy.

Los catéteres de PVC se sumergieron en la disolución de cebador, se secaron durante 30 minutos y se sumergieron en la disolución de la capa de acabado, que también contenía un 1% en peso del sólido Darocure® 1173, y se secaron durante otros 30 minutos. Entonces, el revestimiento se reticuló mediante una exposición a la luz UV.

A continuación, los revestimientos reticulados se hidrolizaron y se neutralizaron en una disolución tamponada de bicarbonato sódico durante una hora antes del secado.

La esterilización del catéter revestido se llevó a cabo mientras se humedecía con una disolución de PVP usando irradiación.

El rozamiento analizado de acuerdo con el procedimiento modificado ASTM D 1894 - 93, tal y como se ha descrito anteriormente, mostró una fuerza de rozamiento de 0,02 cuando se determinó en agua.

65

## ES 2 190 289 T5

### Ejemplo d

*Preparación de un catéter que posee un revestimiento hidrófilo reticulado de una sola capa de acuerdo con la invención*

5 Se disolvieron 5 partes de PVP K 90 en 95 partes de una mezcla de disolventes etanol/gamma butirolactona (85/15). Se sumergieron los catéteres de PVC en la disolución, se secaron durante 30 minutos a 70°C y se expusieron a luz UV de longitud de onda entre 200 y 300 nm durante 6 minutos.

10 A continuación, la esterilización del catéter revestido se llevó a cabo mientras se humedecía con una disolución de PVP usando irradiación.

Los catéteres mostraron lubricidad en condiciones húmedas y mostraron una resistencia a la abrasión alta.

### 15 Ejemplo 1

*Determinación del tiempo de retención del agua en minutos y de la fuerza de rozamiento en N al usar el líquido humectante acuoso de acuerdo con la invención, en comparación con el uso de suero salino para humedecer el revestimiento*

20 Se analizaron un revestimiento reticulado preparado de acuerdo con el Ejemplo a, y los siguientes catéteres comerciales: un catéter EasiCath®, de Coloplast A/S, un catéter LoFric®, de Astra AB, un catéter PuriCath®, de Maersk Medical, un catéter AquaCath®, de EMS, y un catéter Uro-flo Silky, de Simcare, para determinar el tiempo de retención de agua y el rozamiento. Los catéteres revestidos se compararon con un catéter sin tratar, que no poseía un revestimiento hidrófilo.

25 Todos los catéteres se almacenaron en una disolución de PVP Plasdome K-25 al 6% ó en suero salino, y se esterilizaron por irradiación, y la retención de agua de los revestimientos y la fuerza de rozamiento se determinaron tal y como se ha descrito anteriormente.

30 A continuación, se resumen los resultados obtenidos en la Tabla 1:

Líquido	Salino	Plasdome	CMC	Xantan	Salino	Plasdome
	0,9%	K-25 6%	0,5%	0 0,15%	0,9%	K-25 6%
Revestim.	Retención de agua (minutos)			Fuerza Roz. (N)		
Ejemplo a	1-3	9	9	9	0,06	0,04
EasiCath®	1-2	7			0,1	0,04
LoFric®	1-2	5-7			0,05	0,02
PuriCath®	1-2	5			0,32	0,25
AquaCath®	1-2	3			0,08	0,06
Uro-flo Silky	1-2	1-2			0,7	0,35
Catéter sin tratar	0	0			0,8	0,8

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento para la esterilización de un dispositivo sanitario que comprende un revestimiento hidrófilo mediante radiación, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de puesta en contacto del dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento con un líquido acuoso para humedecer el revestimiento hidrófilo, comprendiendo dicho líquido una disolución de un polímero hidrófilo, y de esterilización del dispositivo aplicando una cantidad suficiente de radiación.
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es un polímero sintético.
- 15 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo se elige del grupo formado por polivinilpirrolidona o copolímeros que contienen N-vinilpirrolidona, ácido poli(met)acrílico, o copolímeros que contienen ácido (met)acrílico o ésteres de ácido (met)acrílico, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos y copolímeros de copolímeros vinilacetato parcialmente saponificados, polietilenglicol, polivinilmetiléter, polivinilmetiléter-anhídrido maleico y copolímeros que contienen anhídrido maleico o ésteres de ácido maleico o copolímeros que contienen vinilmetiléter.
- 20 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona o un copolímero de ésta.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es un polisacárido.
- 25 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo se elige del grupo formado por polisacáridos solubles en agua como carboximetilcelulosa (CMC) o hidroxietilcelulosa y Xantano o un derivado de éstos.
- 30 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el polímero hidrófilo es CMC o un derivado de ésta.
8. Un conjunto esterilizado que comprende un dispositivo sanitario provisto de un revestimiento hidrófilo y un líquido que comprende una disolución de un polímero hidrófilo para humedecer el revestimiento hidrófilo, en el que dicho dispositivo se pone en contacto con el líquido acuoso, y en el que dicho conjunto se ha esterilizado mediante radiación mientras se encontraba en contacto con dicho líquido.
- 35 9. Un conjunto según la reivindicación 8, en el que el líquido acuoso se sitúa en el envase que también comprende el dispositivo sanitario dotado de un revestimiento hidrófilo.
- 40 10. Un procedimiento para proteger el revestimiento hidrófilo de un dispositivo sanitario que posee dicho revestimiento durante la esterilización mediante radiación, **caracterizado** porque el revestimiento entra en contacto con una disolución acuosa que comprende un polímero hidrófilo y se expone a la radiación mientras está en contacto con la disolución acuosa.
- 45 11. Un procedimiento para preparar un catéter esterilizado que posee un revestimiento reticulado de dos capas que comprende las etapas de
- 50 a) preparación de una disolución de polivinilpirrolidona disuelta en una mezcla de disolventes etanol/gamma butirrolactona,
- b) inmersión de un catéter sin tratar en la disolución y secado a temperatura ambiente,
- 55 c) inmersión del catéter resultante en una disolución de PVP que contiene urea y una mezcla de disolventes etanol/gamma butirrolactona (85/15),
- d) secado adicional a temperatura elevada,
- 60 e) reticulación de la polivinilpirrolidona exponiendo el catéter revestido a la luz-UV de longitud de onda en el intervalo entre 200 y 300 nm, durante un tiempo entre ½ y 15 minutos, y
- f) puesta en contacto del catéter revestido con una disolución de PVP y esterilización del catéter revestido por irradiación mientras se humedece con dicha disolución.
- 65 12. Un procedimiento para la preparación de un catéter esterilizado que posee un revestimiento hidrófilo reticulado con los prepolímeros insaturados poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/hidroxietil metacrilato (HEMA), que comprende las etapas de

## ES 2 190 289 T5

- 5 a) preparación de una disolución de poli(metil vinil éter/anhídrido maleico) en acetona en un recipiente de reacción equipado con un agitador, y mantenimiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente mientras se añade 1-metilimidazol como catalizador e hidroxietil metacrilato gota a gota a la disolución de polímero agitada durante un periodo de 30 minutos,
- b) agitación de la mezcla durante un periodo entre unos pocos minutos hasta 10 horas, a temperatura ambiente,
- 10 c) preparación de una mezcla de cebador mediante la disolución de poliuretano de calidad médica y el prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en una mezcla de THF y acetona,
- d) revestimiento del catéter sin tratar con un cebador, mediante inmersión en la disolución resultante en una manera conocida de por sí,
- 15 e) inmersión del catéter resultante en la disolución del prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA en acetona, para la aplicación de una capa de acabado,
- f) secado del catéter resultante,
- 20 g) reticulación del prepolímero insaturado poli(metil vinil éter/anhídrido maleico)/HEMA polivinilpirrolidona por exposición del catéter revestido a 5 M rad procedentes de una fuente de haz de electrones de alta energía, y
- h) puesta en contacto del catéter revestido con una disolución de PVP y esterilización del catéter revestido por irradiación mientras se humedece con dicha disolución.

25

30

35

40

45

50

55

60

65