



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619570-9 A2**

(22) Data de Depósito: 11/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
A61L 29/08
A61L 29/14

(54) Título: REVESTIMENTO HIDRÓFILO

(30) Prioridade Unionista: 09/12/2005 EP 05111906.3,
01/06/2006 EP 06011433.7, 13/09/2006 EP 06019147.5, 09/12/2005
EP 05111906.3, 09/12/2005 EP 05111906.3, 01/06/2006 EP
06011433.7, 01/06/2006 EP 06011433.7, 13/09/2006 EP 06019147.5

(73) Titular(es): DSM IP Assets B.V.

(72) Inventor(es): Aylvin Jorge Angelo Athanasius Dias, Edwin
Peter Kennedy Currie, Guido Joseph Elisabeth Hensen, Johannes
Wilhelmus Belt, Marnix Rooijmans, Nicolaes Hubertus Maria de Bont

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006011903 de
11/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/065721de
14/06/2007

(57) Resumo: REVESTIMENTO HIDRÓFILO. A invenção se refere a uma formulação de revestimento hidrófilo que, quando curada, resulta em um revestimento hidrófilo, onde a formulação de revestimento hidrófilo compreende um polieletrólito e um polímero hidrófilo não iônico. A invenção também se refere a um sistema de revestimento, um revestimento hidrófilo, um revestimento lubrificante, uso de um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não iônico, em um revestimento lubrificante, um artigo, um dispositivo médico ou componente e um método para formação de um revestimento hidrófilo sobre um substrato.

REVESTIMENTO HIDRÓFILO

Essa invenção se refere a uma formulação de revestimento hidrófilo que, quando curada, resulta em um revestimento hidrófilo. A invenção se refere, 5 adicionalmente, a um sistema de revestimento, um revestimento hidrófilo, um revestimento lubrificante, uso de um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não iônico em um revestimento lubrificante, um artigo, um dispositivo médico ou componente e a um método de formação de um 10 revestimento hidrófilo sobre um substrato.

Muitos dispositivos médicos, tais como cateteres urinários e cardiovasculares, seringas e membranas precisam ter um lubrificante aplicado à superfície externa e/ou interna para facilitar a inserção e remoção do corpo e/ou 15 para facilitar a drenagem de fluidos do corpo. As propriedades lubrificantes são também necessárias, de modo a minimizar a lesão no tecido mole quando da inserção ou remoção. Especialmente, para fins de lubrificação, tais dispositivos médicos podem ter um revestimento de 20 superfície hidrófilo ou camada que se torna lubrificada e alcança propriedades de fricção baixa quando umedecida, isto é, aplicando um fluido umectante por um período de tempo determinado antes da inserção do dispositivo no corpo de um paciente. Um revestimento hidrófilo de superfície ou 25 camada que se torna lubrificante após umectação será referido doravante como um revestimento hidrófilo. Um revestimento obtido após umectação será referido aqui doravante como um revestimento lubrificante.

Um problema bem reconhecido e encontrado quando se 30 utiliza revestimentos lubrificantes tem sido o fato de que

os revestimentos podem perder água e secar antes da inserção no corpo ou quando dentro do corpo, ele entra em contato, por exemplo, com uma membrana mucosa, tal como quando um cateter urinário é inserido na uretra.

5 Naturalmente, isso afeta as propriedades de lubrificação e baixa fricção do revestimento lubrificante, e pode levar a dores e lesões ao paciente quando o dispositivo é inserido ou removido do corpo.

Portanto, seria vantajosa a existência de dispositivos
10 médicos compreendendo um revestimento hidrófilo que permanece lubrificado quando da aplicação de um fluido umectante por um período de tempo prolongado, antes e após a inserção no corpo de um paciente. O tempo que o revestimento hidrófilo permanece lubrificado quando da
15 aplicação do fluido umectante será doravante denominado como tempo de secagem.

É um objetivo da presente invenção prover um revestimento hidrófilo que permaneça lubrificado por um período de tempo longo quando da aplicação de um fluido
20 umectante antes ou após a inserção no corpo de um paciente. Surpreendentemente, foi verificado agora que um revestimento lubrificante com um tempo de secagem prolongado e dessa forma aperfeiçoado pode ser obtido quando um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não
25 iônico são incluídos no revestimento hidrófilo, a partir do qual o dito revestimento lubrificante é formado, por aplicação de um fluido umectante.

Foi verificado, adicionalmente, que a razão de absorção de água é aumentada em um revestimento da invenção
30 compreendendo um polieletrólito em combinação com um

polímero hidrófilo, não iônico, em comparação a um revestimento semelhante sem esses componentes. Isso é especificamente vantajoso no caso do artigo ser armazenado com um revestimento seco e o revestimento deve ser umectado antes do uso. A umectação satisfatória de um revestimento, por exemplo, de um cateter, pode assim ser obtida dentro de alguns segundos após a imersão em água ou exposição ao ar com uma umidade relativa de 100%.

Dentro do contexto da invenção, "lubrificante" é definido como possuindo superfície deslizante. Um revestimento na superfície externa ou interna de um dispositivo médico, tal como um cateter, é considerado lubrificante se (quando umectado) ele puder ser inserido dentro da parte do corpo pretendida, sem levar a lesões e/ou causar níveis inaceitáveis de desconforto ao indivíduo. Especificamente, um revestimento é considerado lubrificante se ele tiver uma fricção conforme medido em um Aparelho de Teste de Fricção Harland FTS5000 (HFT) de 20 g ou menos, preferivelmente de 15 g ou menos, em uma força de grampeamento de 300 g, uma velocidade de tração de 1 cm/s, uma temperatura de 22°C e umidade relativa de 35%. O protocolo é conforme indicado nos Exemplos.

O termo "umectado" é geralmente conhecido na arte e - em um sentido amplo - significa "contendo água". Especificamente, o termo é empregado aqui para descrever um revestimento que contém água suficiente para ser lubrificante. Em termos de contração de água, geralmente um revestimento umectado contém pelo menos 10% em peso de água, com base no peso seco do revestimento, preferivelmente pelo menos 50% em peso, com base no peso

seco do revestimento, mais preferivelmente pelo menos 100% em peso com base no peso seco do revestimento. Por exemplo, em uma concretização específica da invenção, uma absorção de água de cerca de 300-500% em peso de água é praticável.

5 Exemplos de fluidos umectantes são água tratada ou não tratada, misturas contendo água, por exemplo com solventes orgânicos ou soluções aquosas compreendendo, por exemplo, sais, proteínas ou polissacarídeos. Especificamente, um fluido umectante pode ser um fluido corpóreo.

10 Uma propriedade importante de tal revestimento lubrificante é que ele permanece lubrificado por tanto tempo quanto necessário. Portanto, o tempo de secagem seria suficientemente longo para permitir aplicação em dispositivos médicos. Dentro do contexto do experimento, o

15 tempo de secagem é o período de duração em que o revestimento permanece lubrificado após um dispositivo compreendendo o revestimento lubrificante ter sido retirado do fluido de umectação, onde ele foi armazenado e/ou umectado. O tempo de secagem pode ser determinado por

20 medição da fricção em gramas como uma função do tempo em que o cateter foi exposto ao ar em HFT (vide acima). O tempo de secagem é o ponto no tempo onde a fricção alcança um valor de 20 g ou mais ou em um teste mais restrito 15 g ou mais conforme medido em uma temperatura de 22°C e

25 umidade relativa de 35%.

Dentro do contexto da invenção, o termo polímero é usado para uma molécula compreendendo duas ou mais unidades de repetição. Especificamente, ele pode ser composto de dois ou mais monômeros que podem ser os mesmos ou

30 diferentes. Conforme usado aqui, o termo inclui oligômeros

e pré-polímeros. Geralmente os polímeros possuem um peso médio numérico (Mn) de cerca de 500 g/mol ou mais, especificamente de cerca de 1.000 g/mol ou mais, embora o Mn possa ser inferior no caso do polímero ser composto de 5 unidades monoméricas relativamente pequenas. Aqui e doravante, o Mn é definido como o Mn conforme determinado por difusão de luz.

Dentro do contexto da invenção um polieletrólito é entendido como sendo um polímero de peso molecular alto, 10 linear, ramificado ou reticulado composto de macromoléculas compreendendo unidades constitucionais, nas quais entre 5 e 100% das unidades constitucionais contêm grupos ionizados quando o polieletrólito está no revestimento lubrificante. Aqui, uma unidade constitucional é entendida como sendo, 15 por exemplo, uma unidade de repetição, por exemplo, um monômero. Um polieletrólito aqui pode ser referir a um tipo de polieletrólito composto de um tipo de macromoléculas, porém ele também pode ser referir a dois ou mais tipos diferentes de polieletrólitos compostos de tipos diferentes 20 de macromoléculas.

As considerações quando da seleção de um polieletrólito apropriado são sua solubilidade e viscosidade em meios aquosos, seu peso molecular, sua densidade de carga, sua afinidade com uma rede de 25 sustentação do revestimento e sua biocompatibilidade. Aqui, biocompatibilidade significa compatibilidade biológica por não produção de resposta tóxica, prejudicial ou imunológica no tecido de mamífero vivo.

Para uma capacidade de migração diminuída, o 30 polieletrólito é preferivelmente um polímero possuindo um

peso molecular médio em peso de pelo menos cerca de 1.000 g/mol, conforme determinável por difusão de luz, opcionalmente em combinação com cromatografia de exclusão por tamanho. Um polieletrólito de peso molecular relativamente alto é preferido para aumentar o tempo de secagem e/ou reduzir a migração para fora do revestimento. O peso molecular médio em peso do polieletrólito é preferivelmente de pelo menos 20.000 g/mol, mais preferivelmente pelo menos 100.000 g/mol, mesmo mais preferivelmente pelo menos cerca de 150.000 g/mol, especificamente cerca de 200.000 g/mol ou mais. Para facilitar a aplicação do revestimento é preferido que o peso médio seja de 1000.000 g/mol ou menos, especificamente 500.000 g/mol ou menos, mais especificamente 300.000 g/mol ou menos.

Exemplos de grupos ionizados que podem estar presentes no polieletrólito são grupos amônio, grupos fosfônio, grupos sulfônio, grupos carboxilato, grupos sulfato, grupos sulfínicos, grupos sulfônicos, grupos fosfato e grupos fosfóricos. Tais grupos são muito eficazes na ligação de água. Em uma concretização da invenção, o polieletrólito também compreende íons metálicos. Íons metálicos, quando dissolvidos em água, são complexados com moléculas de água para formar íons de água $[M(H_2O)_x]^{n+}$, onde x é o número de coordenação e n a carga do íon metálico e são portanto especificamente eficazes na ligação de água. Íons metálicos que podem estar presentes no polieletrólito são, por exemplo, íons metálicos alcalinos, tais como, Na^+ , Li^+ , ou K^+ , ou íons metálicos alcalino terrosos, tais como, Ca^{2+} e Mg^{2+} . Especificamente quando o polieletrólito compreende

sais de amina quaternária, por exemplo, grupos de amônio quaternário, os ânions podem estar presentes. Tais ânions podem ser, por exemplo, halogenetos, tais como, Cl^- , Br^- , I^- e F^- , e também sulfatos, nitratos, carbonatos e fosfatos.

5 Polieletrólitos apropriados são, por exemplo, sais de homo e co-polímeros de ácido acrílico, sais de homo e co-polímeros de ácido metacrílico, sais de homo e co-polímeros de ácido maléico, sais de homo e co-polímeros de ácido fumárico, sais de homo e co-polímeros de monômeros
10 compreendendo grupos de ácido sulfônico, homo e co-polímeros de monômeros compreendendo sais de amônio quaternário e misturas e/ou derivados dos mesmos. Exemplos de polieletrólitos apropriados são sais de poli(acrilamida-ácido co-acrílico), por exemplo, sal de sódio
15 poli(acrilamida-ácido co-acrílico), sais de poli(acrilamida-ácido co-metacrílico), por exemplo, sal de sódio poli(acrilamida-ácido co-metacrílico), sais poli(metacrilamida-ácido co-acrílico), por exemplo, sal de sódio poli(metacrilamida-ácido co-acrílico), sais
20 poli(metacrilamida-ácido co-metacrílico), por exemplo, sal de sódio poli(metacrilamida-ácido co-metacrílico), sais poli(ácido acrílico), por exemplo, sal de sódio poli(ácido acrílico), sais poli(ácido metacrílico), por exemplo, sal de sódio poli(ácido metacrílico), sais poli(ácido acrílico-ácido co-maléico), por exemplo, sal de sódio poli(ácido acrílico-co-maléico), sais poli(ácido metacrílico-ácido co-maléico), por exemplo, sal de sódio poli(acrilamida-ácido co-maléico), sais poli(metacrilamida-ácido co-maléico), por exemplo, sal de sódio poli(metacrilamida-ácido co-maléico),
30 sais poli(acrilamido-2-metil-1-ácido propanossulfônico),

sais poli(ácido 4-estireno sulfônico), poli(acrilamida-
cloreto de co-dialquil amônio), poli[bis-(2-cloroetil)éter-
alt-1,3-bis[3-(dimetilamino)propil]uréia] quaternizada,
fosfato de polialilamônio, poli(cloreto de
5 dialildimetilamônio), poli(sulfonato de
trimetilenoxietileno sódio), poli(dimetildodecil(2-
acrilamidoetil)brometo de amônio), poli(2-N-
metilpiridiniometileno iodo), ácidos polivinilssulfônicos e
sais de poli(vinil)piridinas, polietilenoiminas e
10 polilisininas.

Especificamente polieletrólitos apropriados para
emprego na presente invenção são polieletrólitos
copoliméricos, onde dito polieletrólito copolimérico é um
copolímero compreendendo pelo menos dois tipos diferentes
15 de unidades constitucionais, onde pelo menos um tipo de
unidades constitucionais compreende grupos ionizáveis ou
ionizados e pelo menos um tipo de unidades constitucionais
não se encontra nos grupos ionizáveis ou ionizados.

Ionizável é entendido como sendo ionizável em soluções
20 aquosas neutras, isto é, soluções possuindo um pH entre 6 e
8.

Dito polieletrólito copolimérico pode ser um
copolímero aleatório ou de bloco. Geralmente, entre 5 e 99%
em peso, preferivelmente entre 50 e 90% em peso, mais
25 preferivelmente entre 70 e 85% em peso das unidades
constitucionais compreendem grupos ionizáveis ou ionizados.
No revestimento lubrificante, isto é, após umectação do
revestimento hidrófilo, os grupos ionizáveis podem ser
ionizados ou não ionizados. Tipicamente entre 1 e 100% em
30 peso da quantidade total dos grupos ionizáveis e ionizados

são ionizados quando o polieletrólito copolimérico está no revestimento lubrificante, preferivelmente entre 30 e 100% em peso, mais preferivelmente entre 50 e 100% em peso, especificamente entre 60 e 100% em peso.

5 Exemplos de unidades constitucionais compreendendo grupos ionizáveis são unidades constitucionais compreendendo grupos de ácido carboxílico, por exemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maléico e ácido fórmico; grupos de ácido sulfônico; grupos de ácido sulfínico e grupos de ácido fosfônico. Exemplos de unidades
10 constitucionais compreendendo grupos ionizados são unidades constitucionais compreendendo sais dos grupos ionizáveis mencionados acima, isto é, grupos carboxilatos, grupos sulfônios, grupos sulfínicos, grupos sulfato, grupos
15 fosfato, grupos fosfônicos, grupos fosfônio e sais de amônio quaternário.

Exemplos de unidades constitucionais que não compreendem grupos ionizáveis são acrilamida, metacrilamida, álcool vinílico, metilacrilato,
20 metilmacrilato, vinilpirrolidona e vinilcaprolactama.

Exemplos de polieletrólitos copoliméricos são sais de poli(acrilamida-ácido co-acrílico), sais de poli(acrilamida-ácido co-metacrílico), sais poli(metacrilamida-ácido co-acrílico), sais
25 poli(metacrilamida-ácido co-metacrílico), sais poli(acrilamida-ácido co-maléico), sais poli(metacrilamida-ácido co-maléico) e poli(acrilamida-cloreto de co-dialquil amônio). Foi verificado que os sais de poli(acrilamida-ácido co-acrílico), por exemplo, o sal de sódio são
30 especificamente apropriados para obtenção de lubrificação e

tempo de secagem superiores.

O emprego dos polieletrólitos copoliméricos compreendendo ambas unidades constitucionais consistindo em grupos ionizáveis ou ionizados e unidades constitucionais que não estão presentes nos grupos ionizáveis ou ionizados possui inúmeras vantagens. Geralmente, tais polieletrólitos apresentam uma solubilidade maior, solventes específicos e menos tendência a cristalizar quando usados no revestimento hidrófilo curado.

A polímero hidrófilo, não iônico é entendido como sendo um polímero ramificado ou reticulado ou linear, de peso molecular alto composto de macromoléculas compreendendo unidades constitucionais, onde menos de 5, preferivelmente menos de 2% das unidades constitucionais contêm grupos ionizados quando o polímero hidrófilo, não iônico está no revestimento lubrificante. O polímero hidrófilo, não iônico é capaz de prover hidrofiliidade a um revestimento e pode ser sintético ou bioderivado e pode ser combinações ou copolímeros dos mesmos. Os polímeros hidrófilos, não iônicos incluem, porém não estão limitados à poli(lactamas), por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico, ácido polivinílico, éteres polivinílicos, copolímeros com base em anidrido maléico, poliésteres, vinilaminas, polietilenoimina, polietienóxidos, poli(ácidos carboxílicos), poliamidas, polianidridos, polifosfazenos, celulósicos, por exemplo, metil celulose, carboximetil celulose, hidroximetil celulose e hidroxipropilcelulose, heparina, dextrano, polipeptídeos, por exemplo, colágenos, fibrinas e elastina, polissacarídeos, por exemplo,

quitosana, ácido hialurônico, alginatos, gelatina e quitina, poliésteres, por exemplo, polilactídeos, poliglicolídeos e policaprolactonas, polipeptídeos, por exemplo, colágeno, albumina, oligo peptídeos, 5 polipeptídeos, peptídeos de cadeia curta, proteínas e oligonucleotídeos.

Foi verificado que a aderência entre a camada inicial e a superfície do artigo e/ou a camada inicial e a camada externa é aperfeiçoada com aumento do peso molecular do 10 polímero funcional, hidrófilo, não iônico. Conseqüentemente, o peso molecular médio em peso do polímero funcional, hidrófilo, não iônico, conforme determinado por um difusão da luz, opcionalmente em combinação com cromatografia por exclusão de tamanho, é 15 geralmente de pelo menos 20.000 g/mol, especificamente pelo menos 55.000 g/mol, preferivelmente pelo menos 250.000 g/mol, especificamente pelo menos 360.000 g/mol, mais preferivelmente pelo menos 500.000 g/mol, especificamente pelo menos 750.000 g/mol.

20 Por razões práticas (facilidade de aplicação e/ou facilidade de se obter espessura de revestimento uniforme), o peso molecular médio em peso (Mw) é geralmente de até 10 milhões, preferivelmente de até 5 milhões g/mol, mais preferivelmente de até 3 milhões g/mol, mais 25 preferivelmente de até 2 milhões g/mol, especificamente de até 1 milhão e meio g/mol, mais especificamente de até 1 milhão e trezentos mil g/mol, mesmo mais especificamente de até 1 milhão g/mol.

Especificamente, foi verificado que 30 polivinilpirrolidona (PVP) e óxido de polietileno (PEO)

possuindo um Mw de pelo menos 100.000 g/mol possuem um efeito positivo específico na lubrificação e uma baixa tendência a migrar para fora do revestimento.

Especificamente para polivinilpirrolidona (PVP) e 5 polímeros da mesma classe, um polímero possuindo um peso molecular correspondendo a pelo menos K15, mais especificamente K30, mesmo mais especificamente K80 é preferido. Resultados especificamente bons foram obtidos com um polímero possuindo um peso molecular correspondendo 10 a pelo menos K90. Com relação ao limite superior, um K120 ou menos, especificamente um K100 é preferido. O valor K é o valor conforme determinado pelo Método W1307, Revisão 5/2001 do viscosímetro relativo automatizado Viscotek Y501. Esse manual pode ser encontrado em 15 [www.ispcorp.com/products/hairscin/index 3.html](http://www.ispcorp.com/products/hairscin/index3.html)

A invenção se refere a uma formulação de revestimento hidrófilo compreendendo um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não iônico que, quando aplicado a um substrato e curado resulta em revestimento hidrófilo. Aqui a formulação 20 de revestimento hidrófilo se refere a uma formulação líquida de revestimento hidrófilo, por exemplo, uma solução ou uma dispersão compreendendo um meio líquido. Aqui, qualquer meio líquido que permite a aplicação de uma formulação do revestimento hidrófilo sobre a superfície 25 seria suficiente. Exemplos de meios líquidos são álcoois, como metanol, etanol, propanal, butanol ou respectivos isômeros e misturas aquosas dos mesmos ou acetona, metiletil cetona, tetraidrofurano, diclorometano, tolueno e misturas aquosas ou emulsões dos mesmos. A formulação do 30 revestimento hidrófilo compreende, adicionalmente,

componentes que, quando curados, são convertidos no revestimento hidrófilo, e assim permanecem no revestimento hidrófilo após cura. Aqui a cura é entendida como se referindo ao enrijecimento físico ou químico ou solidificação por qualquer método, por exemplo, aquecimento, resfriamento, secagem, cristalização ou cura como resultado de uma reação química, tal como, cura por radiação ou cura por aquecimento. Estado curado, todos ou parte dos componentes na formulação do revestimento hidrófilo podem ser reticulados formando ligações covalentes entre todos ou parte dos componentes, por exemplo, por emprego de radiação UV ou de feixe de elétrons. Contudo, no estado curado, todos ou alguns componentes pode também ser ligados ionicamente, ligados por interações do tipo dipolo-dipolo, ou ligados via forças Van der Waals ou ligações de hidrogênio.

O termo "curar" inclui qualquer modo de tratar a formulação, tal que, ela forme um revestimento firme ou sólido. Especificamente, o termo inclui um tratamento, pelo que o polímero hidrófilo polimeriza, adicionalmente, isso sendo obtido com enxertos, tal que, ele forma um polímero de excerto e/ou reticulado, tal que forma um polímero reticulado.

A composição de revestimento hidrófilo de acordo com a invenção tipicamente compreende 1-90% em peso, preferivelmente 3-50% em peso, mais preferivelmente 5-30% em peso, especificamente 10-20% em peso do polieletrólito com base no peso total do revestimento seco.

O polímero hidrófilo, não iônico pode ser usado em mais de 1% em peso da formulação do revestimento hidrófilo,

por exemplo em mais de 10% em peso, em mais de 20% em peso, ou em mais de 30% em peso, com base no peso total do revestimento seco. O polímero hidrófilo, não iônico pode estar presente na formulação do revestimento hidrófilo em
5 até 95% em peso, entretanto, mais freqüentemente o polímero hidrófilo, não iônico será usado em até 50, 60, 70 ou 80% em peso, com base no peso total do revestimento seco.

Doravante, todas as porcentagens dos componentes fornecidos no pedido são com base no peso total do
10 revestimento seco, isto é, o revestimento hidrófilo formado quando da cura da composição de revestimento hidrófilo. A invenção também se refere a um revestimento hidrófilo obtido por aplicação da formulação de revestimento hidrófilo de acordo com a invenção a um substrato e cura do
15 mesmo.

A invenção também se refere a um revestimento lubrificante que pode ser obtido por aplicação de fluido umectante ao dito revestimento hidrófilo, e ao uso de um polieletrólito e um polímero hidrófilo não iônico em um
20 revestimento lubrificante, a fim de melhorar seu tempo de secagem. Adicionalmente, a invenção se refere a um artigo, especificamente um dispositivo médico ou componente de dispositivo médico compreendendo pelo menos um revestimento hidrófilo de acordo com a invenção e a um método de
25 formação sobre um substrato de um revestimento hidrófilo de acordo com a invenção.

Em uma concretização da invenção o revestimento hidrófilo compreende o polieletrólito e o polímero hidrófilo, não iônico. O dito revestimento hidrófilo é
30 formado por cura da formulação de revestimento hidrófilo

compreendendo o polieletrólito e o polímero hidrófilo, não iônico. Preferivelmente, o polieletrólito e o polímero hidrófilo, não iônico são covalente e/ou fisicamente ligados um ao outro e/ou aprisionados para formar uma rede polimérica após cura.

Em outra concretização da invenção o revestimento hidrófilo compreende o polieletrólito, o polímero hidrófilo, não iônico e uma rede de sustentação, que pode ser a rede de sustentação hidrófila, e que é formada de um monômero ou polímero de sustentação. Aqui o monômero ou polímero de sustentação, fora o fato de compreender várias frações reativas capazes de sofrer reações de reticulação, conforme descrito a seguir, podem também conter grupos funcionais hidrófilos. O dito revestimento hidrófilo é formado por cura da formulação de revestimento hidrófilo compreendendo o polieletrólito, o polímero hidrófilo, não iônico e o monômero ou polímero de sustentação. Preferivelmente o polieletrólito e/ou o polímero hidrófilo, não iônico e/ou a rede de sustentação hidrófila são ligados covalente e/ou fisicamente um ao outro e/ou aprisionados para formar uma rede polimérica após cura.

Nessas concretizações, onde o polieletrólito e/ou o polímero hidrófilo, não iônico e/ou o monômero ou polímero de sustentação são covalente e/ou fisicamente ligados no revestimento hidrófilo, como parte de uma rede polimérica, isso é especificamente preferido, uma vez que se tem a vantagem de que o polieletrólito e o polímero hidrófilo, não iônico não vazarão para o meio ambiente a partir do revestimento hidrófilo, por exemplo quando ele for revestido em um dispositivo médico. Isso é especificamente

útil quando o dispositivo médico se encontra dentro do corpo humano ou do corpo de um animal.

Na formulação do revestimento hidrófilo que é usada para produzir o dito revestimento hidrófilo, a razão em peso do polímero hidrófilo, não iônico para monômero ou polímero de sustentação pode variar, por exemplo, entre 10 : 90 e 90 : 10, tais como entre 25 : 75 e 75 : 25 ou tal como entre 60 : 40 e 40 : 60.

Uma rede de sustentação pode ser formada quando da cura de um monômero ou polímero de sustentação ou qualquer combinação dos monômeros e polímeros de sustentação compreendendo várias frações reativas capazes de sofrer reações de reticulação, que podem estar presentes na formulação do revestimento hidrófilo. A fração reativa do monômero ou polímero de sustentação pode ser selecionada do grupo consistindo em grupos radicalmente reativos, tais como, alcenos, amino, amido, sulfidril (SH), ésteres, éteres e amidas insaturados e resinas alquida/secas. O monômero ou polímero de sustentação pode ter uma estrutura e pelo menos uma das frações reativas mencionadas acima. A estrutura do polímero de sustentação pode ser selecionada do grupo consistindo em poliéteres, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos, cloretos de polivinila, poliepóxidos, poliamidas, poliacrilamidas, poli(met)acrílicos, polioxazolidonas, álcoois polivinílicos, polietileno iminas, poliésteres como poliortoésteres e copolímeros alquila, polipeptídeos ou polissarídeos, tais como, celulose e amido ou qualquer combinação dos acima. Especificamente, a monômero de sustentação, polímeros com ésteres insaturados, grupos

amidas ou éteres, tiol ou mercaptano podem ser usados apropriadamente na invenção.

Conforme usado aqui, o termo monômero de sustentação se refere às moléculas com um peso molecular de menos de 5 aproximadamente 1.000 g/mol, e o termo polímero de sustentação é usado para moléculas com um peso molecular de aproximadamente 1.000 g/mol ou mais.

Geralmente, o monômero ou polímero de sustentação possui um peso molecular na faixa de cerca de 500 a cerca 10 de 100.000 g/mol, e preferivelmente é um polímero com um peso molecular na faixa de cerca de 1.000 a cerca de 10.000 g/mol. Especificamente, bons resultados foram obtidos com um polímero de sustentação na faixa de cerca de 1.000 a cerca de 6.000 g/mol. O número de grupos reativos por 15 molécula do monômero ou polímero de sustentação está preferivelmente na faixa de cerca de 1,2 acerca de 64, mais preferivelmente na faixa de cerca de 1,2 acerca de 16, mais preferivelmente na faixa de cerca de 1,2 a cerca de 8.

O monômero ou polímero de sustentação pode ser usado 20 em mais de 0% em peso com base no peso total do revestimento seco, por exemplo em mais de 10%, em mais de 20% em peso, em mais de 30% em peso ou em mais de 40% em peso. O monômero ou polímero de sustentação pode estar presente na formulação do revestimento hidrófilo em até 90% 25 em peso, entretanto, mais freqüentemente o monômero ou polímero de sustentação será usado em até 50 ou 60% em peso, com base no peso total do revestimento seco.

A formulação do revestimento hidrófilo de acordo com a invenção pode ser usada, por exemplo, empregando luz 30 visível ou UV, feixe de elétrons, plasma, radiação gama ou

IV, opcionalmente na presença de um fotoiniciador ou iniciador térmico para formar o revestimento hidrófilo. Exemplos de fotoiniciadores que podem ser usados no revestimento hidrófilo são fotoiniciadores isentos de radical, que são geralmente divididos em duas classes, de acordo com o processo pelo qual os radicais iniciadores são formados. Os compostos que sofrem clivagem de ligação unimolecular mediante irradiação são denominados fotoiniciadores Norrish do tipo I ou homolíticos. Um iniciador Norrish do tipo I interage com uma segunda molécula, isto é, um sinergista, que pode ser um composto de peso molecular baixo de um polímero, no estado excitado para gerar radicais em uma reação biomolecular. Em geral, as duas vias de reação principais para os fotoiniciadores Norrish do tipo II são abstração de hidrogênio pelo iniciador excitado ou transferência de elétron fotoinduzida. Exemplos de fotoiniciadores de radical livre apropriados são revelados no WO 00/18696 e são incorporados aqui como referência. São preferidos os fotoiniciadores solúveis em água ou os que podem ser ajustados para se tornarem solúveis em água, também sendo preferidos os fotoiniciadores que são poliméricos ou os fotoiniciadores polimerizáveis.

Em uma concretização da invenção o polieletrólito está presente em um fluido umectante e introduzido no revestimento hidrófilo quando umectando o revestimento hidrófilo. Isso é especificamente útil para dispositivos médicos com um revestimento hidrófilo que são embalados em um fluido, ou onde o revestimento hidrófilo é umectado em um fluido umectante separado que contém o polieletrólito. A

invenção portanto também se refere ao sistema de revestimento para preparação de um revestimento lubrificante, o dito sistema de revestimento compreendendo uma formulação de revestimento compreendendo um polímero 5 hidrófilo, não iônico e um fluido umectante compreendendo um polieletrólito. Além disso a invenção se refere a um sistema de revestimento para preparação de um revestimento lubrificante, o dito sistema de revestimento compreendendo uma formulação de revestimento de acordo com a invenção e 10 um fluido umectante compreendendo um polieletrólito.

Em uma concretização da invenção a formulação do revestimento hidrófilo de acordo com a invenção compreende, adicionalmente, pelo menos um agente tensoativo, que pode aperfeiçoar as propriedades de superfície do revestimento. 15 Agentes tensoativos constituem o grupo mais importante dos componentes detergentes. Geralmente, esses são agentes ativos em superfície, solúveis em água compreendidos de uma porção hidrófoba, geralmente uma cadeia alquila longa, anexada aos grupos hidrófilos ou funcionais de melhora da 20 solubilidade em água. Agentes tensoativos podem ser categorizados de acordo com a carga presente na porção hidrófila da molécula (após dissociação na solução aquosa): agentes tensoativos iônicos, por exemplo agentes tensoativos aniônicos ou iônicos, e agentes tensoativos não 25 iônicos. Exemplos de agentes tensoativos iônicos incluem dodecilssulfato de sódio (SDS), colato de sódio, sal de bis(2-etilexil)sulfosuccinato de sódio, brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB), óxido de laurildimetilamina (LDAO), sal de N-lauroilssarcosina sódio e desoxicolato de 30 sódio (DOC). Exemplos de agentes tensoativos não iônicos

incluem alquil poliglicosídeos, tais como, tensoativo TRITON™ BG-10 e tensoativo TRITON CG-110, etoxilatos de álcool ramificado secundário, tais como, TERGITOL™ séries TMN, copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno, tais como, agentes tensoativos TERGITOL série L e TERGITOL XD, XH e XJ, etoxilatos de nonilfenol, tais como, TERGITOL serie NP, etoxilatos de octilfenol, tais como, TRITON série X, etoxilados de álcool secundário, tais como, TERGITOL série 15-S e alcoxilatos especiais, tais como, agente tensoativo TRITON CA, agente tensoativo TRITON N-57, agente tensoativo TRITON X-207, Tween 80 e Tween 20.

Tipicamente 0,001 a 1% em peso do agente tensoativo é aplicado, preferivelmente 0,05-0,5% em peso, com base no peso total do revestimento seco.

Em uma concretização da invenção a formulação do revestimento hidrófilo de acordo com a invenção compreende, adicionalmente, pelo menos um agente de plastificação, que pode melhorar a flexibilidade do revestimento, que pode ser preferível, quando o objeto a ser revestimento provavelmente se curvará durante o uso. O agente de plastificação pode ser incluído na formulação de revestimento hidrófila em uma concentração de cerca de 1% em peso a cerca de 5,0% em peso. Os plasticantes apropriados são compostos de ebulição alta, preferivelmente com um ponto de ebulição em pressão atmosférica acima de 200°C, e com uma tendência a permanecer homogeneamente dissolvido e/ou disperso no revestimento após cura. Exemplos de plastificantes apropriados são mono e poliálcoois e poliéteres, tais como, decanol, glicerol, etileno glicol, dietileno glicol, polietileno glicol e/ou

copolímeros com propileno glicol e/ou ácidos graxos.

A invenção também se refere a um revestimento lubrificante possuindo uma lubrificação inicial, conforme medida em um Aparelho de Teste de Fricção Harland FTS de 20
5 g ou menos.

O revestimento hidrófilo de acordo com a invenção pode ser revestido sobre um artigo. O revestimento hidrófilo pode ser revestido sobre um substrato que pode ser selecionado de uma faixa de geometrias e materiais. O
10 substrato pode ter uma textura, tal como porosa, não porosa, lisa, rugosa regular ou não. O substrato sustenta o revestimento hidrófilo sobre sua superfície. O revestimento hidrófilo pode estar sobre todas as áreas do substrato ou em áreas selecionadas. O revestimento hidrófilo pode ser
15 aplicado a uma variedade de formas físicas, incluindo películas, folhas, bastões, tubos, partes moldadas (forma regular ou irregular), fibras, tecidos e particulados. As superfícies apropriadas para emprego na invenção são superfícies que fornecem as propriedades desejadas, tais
20 como, porosidade, hidrofobicidade, hidrofilicidade, capacidade de coloração, resistência, flexibilidade, permeabilidade, resistência a abrasão em alongamento e resistência ao esgarçamento. Exemplos de superfícies apropriadas são, por exemplo, superfícies que consistem ou
25 compreendem metais, plásticos, cerâmicas, vidro e/ou compósitos. O revestimento hidrófilo pode ser aplicado diretamente às ditas superfícies ou pode ser aplicado a uma superfície pré-tratada ou revestida, onde o pré-tratamento ou revestimento é projetado para ajudar na adesão do
30 revestimento hidrófilo ao substrato.

Em uma concretização da invenção o revestimento hidrófilo de acordo com a invenção é revestido em um substrato biomédico. Um substrato biomédico se refere, em parte, aos campos da medicina e o estudo das células e sistemas vivos. Esses campos incluem medicina humana de diagnóstico, terapêutica e experimental, medicina veterinária e agricultura. Exemplos de campos médicos incluem oftalmologia, ortopédico e protético, imunologia, dermatologia, farmacologia e cirurgia; exemplos não limitantes de campos de pesquisas incluem biologia celular, microbiologia e química. O termo "biomédico" também se refere às substâncias químicas e composições das substâncias químicas, independente de sua fonte, que (i) mediam a resposta biológica in vivo, (ii) são ativas em um ensaio in vitro ou outro modelo, por exemplo, um ensaio imunológico ou farmacológico, ou (iii) podem ser encontradas dentro de uma célula ou organismo. O termo "biomédico" também se refere às ciências de separação, tais como, aquelas envolvendo processos de cromatografia, osmose, osmose inversa e filtração. Exemplos de artigos biomédicos incluem ferramentas de pesquisa, aplicações industriais e de consumidor. Artigos biomédicos incluem artigos de separação, artigos implantáveis e artigos oftálmicos. Artigos oftálmicos incluem lentes de contato rígidas e macias, lentes intra-oculares e fórceps, retratores, ou outras ferramentas cirúrgicas que contatam os olhos ou tecido circundante. Um artigo biomédico preferido é uma lente de contato macia fabricada de polímero hidrogel contendo silício, que é altamente permeável ao oxigênio. Artigos de separação incluem

filtros, membranas de osmose e osmose inversa e membranas de diálise, bem como biosuperfícies, tais como, peles artificiais ou outras membranas. Artigos implantáveis incluem cateteres e segmentos de osso artificial, articulações ou cartilagem. Um artigo pode estar em mais de uma categoria, por exemplo, uma pele artificial é um artigo poroso, biomédico. Exemplos de artigos de cultura celular são béqueres de vidro, placas de petri de plástico e outros implementos empregados na cultura de célula de tecido ou processo de cultura celular. Um exemplo preferido de um artigo de cultura celular é um microveículo bioreator, uma matriz de polímero de silicone empregada nos bioreatores de célula imobilizada, onde a geometria, porosidade e densidade do microveículo particulado pode ser controlada para otimizar o desempenho. De modo ideal, o microveículo é resistente à degradação química ou biológica, à tensão de alto impacto, à tensão mecânica (agitação) e ao vapor repetido ou esterilização química. Além dos polímeros de silicone, outros materiais também podem ser apropriados. Essa invenção também pode ser aplicada na indústria alimentícia, na indústria de impressão de papel, fornecimentos hospitalares, fraldas e outros revestimentos e outras áreas onde os artigos hidrófilos, umectáveis ou de transporte de líquida são desejados.

O dispositivo médico pode ser um dispositivo implantável ou um dispositivo extracorpóreo. Os dispositivos podem ser de uso temporário de curto prazo ou um implante permanente de longo prazo. Em determinadas concretizações, os dispositivos apropriados são aqueles que são tipicamente usados para prover terapia médica e/ou de

diagnóstico em transtornos do ritmo cardíaco, falência cardíaca, doença das válvulas, doenças vasculares, diabetes, doenças e transtornos neurológicos, ortopédicos, neurocirurgia, oncologia, oftalmologia e cirurgia ENT.

5 Exemplos apropriados de dispositivos médicos incluem, porém não são limitados ao estente, enxerto com estente, conector anastomótico, emplastro sintético, sonda, eletrodo, agulha, fio guia, cateter, sensor, instrumento cirúrgico, balão de angioplastia, drenagem de ferida,
10 derivações, tubulações, luva de infusão, inserção uretral, microesfera, implanta, oxigenador do sangue, bomba, enxerto vascular, orifício de acesso vascular, válvula cardíaca, anel de anuloplastia, sutura, pinça cirúrgica, grampo cirúrgico, marcapasso, desfibrilador implantável,
15 neuroestimulador, dispositivo ortopédico, derivação do fluido cerebrospinal, bomba para medicamento implantável, gaiola espinal, disco artificial, dispositivo de substituição para núcleo pulposo, tubo auricular, lentes intra-oculares e qualquer tubulação empregada em cirurgia
20 minimamente invasiva.

Artigos que são especificamente apropriados para serem empregados na presente invenção incluem dispositivos médicos ou componentes, tais como, cateteres, por exemplo, cateteres intermitentes, fios guia, estentes, seringas,
25 implantes metálicos e plásticos, lentes de contato e tubulação médica.

A formulação do revestimento hidrófilo pode ser aplicada ao substrato, por exemplo, por revestimento em imersão. Outros métodos de aplicação incluem aspersão,
30 lavagem, deposição por vapor, escovamento, rolamento e

outros métodos conhecidos na técnica.

A concentração de grupos iônicos ou ionizáveis no revestimento hidrófilo e a espessura do revestimento hidrófilo de acordo com a invenção pode ser controlada por
5 alteração do tipo de polieletrólito, concentração de polieletrólito na formulação de revestimento hidrófilo, tempo de ensopamento, velocidade de arrasto, viscosidade da formulação de revestimento hidrófilo e o número de etapas de revestimento. Tipicamente, a espessura de um
10 revestimento hidrófilo sobre um substrato varia de 0,1-300 μm , preferivelmente 0,5-100 μm , mais preferivelmente 1-30 μm .

A invenção se refere, adicionalmente, a um método para formação sobre um substrato de um revestimento hidrófilo
15 que possui um coeficiente de fricção baixo, quando umectado com um líquido à base de água, onde o revestimento hidrófilo compreende um polieletrólito.

Para aplicar o revestimento hidrófilo sobre o substrato, um revestimento com iniciador pode ser usado, a
20 fim de prover uma ligação entre o revestimento hidrófilo e o substrato. O revestimento com iniciador é freqüentemente referido como um revestimento primário, revestimento de base ou revestimento de cauda. Tal revestimento com iniciador é um revestimento que facilita a adesão do
25 revestimento hidrófilo a um dado substrato, como é descrito, por exemplo, no WO02/10059. A ligação entre o revestimento com iniciador e o revestimento hidrófilo pode ocorrer devido às ligações covalentes ou iônicas, ligação com hidrogênio, fisiosorção ou emaranhamentos com polímero.
30 Esses revestimentos com iniciador podem ser à base de

solvente, à base de água (latexes ou emulsões) ou isentos de solvente e podem compreender componentes lineares, ramificados e/ou reticulados. Os revestimentos com iniciador típicos que podem ser usados compreendem, por exemplo, poliéter sulfonas, poliuretanos, poliésteres, incluindo poliacrilatos, conforme descrito, por exemplo, na US 6.287.285, poliamidas, poliéteres, poliolefinas e copolímeros dos polímeros mencionados.

Especificamente, o revestimento com iniciador compreende uma rede de sustentação, a rede de sustentação compreendendo, opcionalmente, um polímero hidrófilo funcional, emaranhado na rede polimérica de suporte, conforme descrito no WO06/056482 A1. A informação com relação à formulação do revestimento com iniciador é incorporada aqui como referência.

Uma camada de iniciador, conforme descrito acima, é especificamente útil para aperfeiçoar a aderência de um revestimento compreendendo um polímero hidrófilo, tal como, a polilactama, especificamente PVP e/ou outros polímeros hidrófilos identificados acima, especificamente no cloreto de polivinila (PVC), silicone, poliamida, poliéster, poliolefina, tal como, polietileno, polipropileno e borracha de etileno-propileno (por exemplo, EPDM) ou uma superfície possuindo a mesma hidrofilicidade ou menor.

Em uma concretização, a superfície do artigo é submetida ao tratamento de superfície oxidativo, foto-oxidativo e/ou de polarização, por exemplo, tratamento do plasma e/ou corona, a fim de aperfeiçoar a aderência do revestimento que deve ser provida. Condições apropriadas são conhecidas na técnica.

A aplicação da formulação da invenção pode ser realizada de qualquer modo. As condições de cura podem ser determinadas, com base nas condições de cura conhecida para o foto-iniciador e polímero ou serem determinadas rotineiramente.

Em geral, a cura pode ser realizada em qualquer temperatura apropriada, dependendo do substrato, à medida que as propriedades médicas ou outras propriedades do artigo não são afetadas adversamente a um grau inaceitável.

A intensidade e o comprimento de onda da radiação eletromagnética podem ser escolhidos rotineiramente no fotoiniciador de escolha. Especificamente, um comprimento de onda apropriado no espectro UV, visível ou parte IV pode ser empregado.

A invenção será ilustrada, adicionalmente, pelos exemplos que se seguem.

Exemplos

Nos exemplos que se seguem, as formulações de revestimento hidrófilo de acordo com a invenção e as formulações comparativas de revestimento foram aplicadas às tubulações de PVC, conforme descrito abaixo e subsequentemente curadas para formar revestimentos hidrófilos, de acordo com a invenção.

Cateteres Machos de PVC

Tubulações de PVC não revestidas foram revestidas com um revestimento hidrófilo. A tubulação de PVC tinha um comprimento de 23 cm, um diâmetro externo de 4,5 mm (14 Fr) e um diâmetro interno de 3 mm. As tubulações foram vedadas em um lado, a fim de impedir que a formulação de revestimento alcance o lado interno da tubulação durante a

imersão.

Síntese de PTGL 1000(T-H)2

Em um diisocianato de tolueno de atmosfera inerte, seca (TDI ou T, Aldrich, 95% de pureza, 87,1 g, 0,5 mol),
 5 Irganox 1035 (Ciba Specialty Chemicals, 0,58 g, 1% em peso em relação ao acrilato de hidróxi etila (HEA ou H)) e hexanoato de estanho(II)2-etila (Sigma, 95% de pureza, 0,2 g, 0,5 mol) foram colocados em um frasco de 1 litro e agitados por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada
 10 a 0°C usando um banho de gelo. HEA (Aldrich, 96% de pureza, 58,1 g, 0,5 mol) foi adicionado, gota a gota, em 30 minutos, após o que o banho de gelo ter sido removido e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação estava completa. Poli(2-metil-1,4-
 15 butanodiol)-alt-poli(tetrametilenoglicol) (PTGL, Hodogaya, Mn = 1.000 g/mol, 250 g, 0,25 mol) foi adicionado, gota a gota, em 30 minutos. Subseqüentemente, a mistura de reação foi aquecida a 60°C e agitada por 18 horas, quando a reação estava completa, conforme indicado por GPC (mostrando um
 20 consumo completo de HEA), IV (não revelou faixas relacionadas à NCO) e titulação com NCO (teor de NCO inferior a 0,02% em peso).

Formulação de revestimento com iniciador (usada nos Exemplos 1-6 e Exemplos Comparativos A-D)

PTGL 1.000(T-H)2	4,25% (peso/peso)
Polivinilpirolidona (1,3M, Aldrich) (PVP).	0,75% (peso/peso)
Irgacure 2959 (Aldrich)	0,20% (peso/peso)
Etanol (Merck pa)	94,8% (peso/peso)

25 Formulação de revestimento com iniciador (usada no Exemplo

7)

PTGL 1000 (T-H)2	4,50% (peso/peso)
Polivinilpirolidona (1,3 M, Aldrich) (PVP)	0,50% (peso/peso)
Irgacure 2959 (Aldrich)	0,20% (peso/peso)
Etanol (Merck pa)	94,8% (peso/peso)

Exemplo 1. Formulação de revestimento hidrófilo

Diacrilato de polietileno glicol (PEG4000DA)	5% (peso/peso)
Óxido de polietileno com Mn = 200.000 g/mol (PEO 200K) (Aldrich)	3,75% (peso/peso)
Sal de sódio Poli(acrilamida-ácido co- acrílico) parcial (14,5% em peso de Na+), acrilamida a 20% em peso (PACa) (Aldrich)	1,25% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,1% (peso/peso)
Tween 80 (agente tensoativo) (Merck)	0,01% (peso/peso)
Água destilada	44,94% (peso/peso)
Metanol (Merck pa)	44,95% (peso/peso)

Exemplo 2. Formulação de revestimento hidrófilo

PEG4000DA	5% (peso/peso)
PEO 200K	3,75% (peso/peso)
PACa	1,25% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,1% (peso/peso)
Água destilada	44,95% (peso/peso)
Metanol	44,95% (peso/peso)

Exemplo 3. Formulação de revestimento hidrófilo

PVP	5% (peso/peso)
PACa	1,25% (peso/peso)
Benzofenona	0,1% (peso/peso)

Água destilada	46,83% (peso/peso)
Metanol	46,83% (peso/peso)

Exemplo 4. Formulação de revestimento hidrófilo P

PEG4000DA	5% (peso/peso)
PEO 200K	3,75% (peso/peso)
Sal de sódio poli(ácido acrílico) (Sigma-Aldrich, Mw ponderado 30.000)	1,25% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,1% (peso/peso)
Água destilada	44,95% (peso/peso)
Metanol	44,95% (peso/peso)

Exemplo 5. Formulação de revestimento hidrófilo

PEG4000DA	5% (peso/peso)
PEO 200K	3,75% (peso/peso)
Sal de sódio do ácido poliacrílico-ácido co-maléico (Sigma-Aldrich, Mw ponderado 70.000)	1,25% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,1% (peso/peso)
Água destilada	44,95% (peso/peso)
Metanol	44,95% (peso/peso)

Experimento comparativo A. Formulação de revestimento

PEG4000DA	5% (peso/peso)
PEO 200K	5% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,1% (peso/peso)
Água destilada	44,95% (peso/peso)
Metanol	44,95% (peso/peso)

Experimento comparativo B. Formulação de revestimento

PVP	5% (peso/peso)
Benzofenona	0,1% (peso/peso)
Água destilada	47,45% (peso/peso)
Metanol	47,45% (peso/peso)

Exemplo 6. Formulação de revestimento hidrófilo

PEG4000DA	2% (peso/peso)
PVP	1.33% (peso/peso)
PACA	0.67% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,04% (peso/peso)
Tween 80	0,04% (peso/peso)
Água destilada	47,96% (peso/peso)
Metanol	47,96% (peso/peso)

Experimento comparativo C. Formulação de revestimento hidrófilo

PEG4000DA	2% (peso/peso)
PVP	2% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,04% (peso/peso)
Tween 80	0,04% (peso/peso)
Água destilada	47,96% (peso/peso)
Metanol	47,96% (peso/peso)

Experimento comparativo D. Formulação de revestimento**5 hidrófilo**

PEG4000DA	2% (peso/peso)
PACA	2% (peso/peso)
Irgacure 2959	0,04% (peso/peso)
Tween 80	0,04% (peso/peso)
Água destilada	47,96% (peso/peso)
Metanol	47,96% (peso/peso)

Exemplo 7. Formulação de revestimento hidrófilo compreendendo glicerol

PVP	5,50% em peso
PACA	0,75% em peso
Benzofenona	0,12% em peso
Glicerol	0,30% em peso

Água destilada	46,67% em peso
Metanol	46,67% em peso

Todos os ingredientes foram obtidos comercialmente.

Foi verificado que o revestimento obtido após a cura da formulação do Exemplo 7 é lubrificante, possuindo bom tempo de secagem e aderência suficiente ao cateter de PVC, também após esterilização gama. Nenhuma rachadura visível foi observada a olho nu.

Síntese de PEG4000DA

150 g (75 mmol OH) de polietilenoglicol (PEG, Biochemika Ultra da Fluka, valor OH de 28,02 mg KOH/g, 499,5 mew/kg, Mn = 4004 g/mol) foram dissolvidos em 350 mL de tolueno seco a 45°C sob atmosfera de nitrogênio. 0,2 g (0,15% em peso) de Irganox 1035 foi adicionada como um estabilizador de radical. A solução resultante foi destilada azeotropicamente por toda a noite (50°C, 70 mbar) conduzindo o tolueno condensado aos crivos de 4Å mol. Para cada batelada de PEG o valor de OH foi determinado acuradamente por titulação com OH, que foi realizada de acordo com o método descrito na 4ª edição da European Pharmacopoeia, parágrafo 2.5.3, Hydroxyl Value, página 105. Isso tornou possível o cálculo da quantidade de cloreto de acrilóila a ser adicionada e a determinação do grau de esterificação do acrilato durante a reação. 9,1 g (90 mmol) de trietilamina foram adicionados à mistura de reação, seguido por uma adição gota a gota de 8,15 g (90 mmol) de cloreto de acrilóila dissolvido em 50 mL de tolueno em 1 hora. Trietilamina e cloreto de acrilóila eram líquidos incolores. A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 4 horas a 45°C sob atmosfera de nitrogênio. Durante a reação,

a temperatura foi mantida a 45°C de modo a impedir cristalização de PEG. De modo a determinar a conversão, uma amostra foi retirada da mistura de reação, seca e dissolvida em clorofórmio deuterado. Anidrido triflúor acético (TFAA) foi adicionado e um espectro de 1H-NMR foi registrado. TFAA reage com quaisquer grupos hidroxila restantes para formar um éster triflúor acético, que pode ser facilmente selecionado usando espectroscopia 1H-NMR (o sinal triplo dos prótons de metileno na posição α do grupo do ácido triflúor acético (g, 4,45 ppm) pode ser claramente distinguido do sinal dos grupos metileno na posição α do éster de acrilato (d, 4,3 ppm)). Quando o grau de esterificação era de 98%, um adicional de 10 mmol de cloreto de acrilato e trietilamina foram acrescentados à mistura de reação, permitindo que a mesma reagisse por 1 hora. Em um grau de esterificação de acrilato > 98%, a solução aquecida foi filtrada para remover sais cloridrato de trietilamina. Aproximadamente 300 mL de tolueno foram removidos sob vácuo (50°C, 20 mbar). A solução restante foi mantida a 45°C em um funil de gotejamento aquecido e adicionada, gota a gota, a 1 litro de éter dietílico (resfriado em um banho de gelo). A suspensão de éter foi resfriada por 1 hora antes do produto diacrilato PEG ser obtido por filtração. O produto foi seco por toda a noite em temperatura ambiente sob atmosfera de ar reduzida (300 mbar). Rendimento: 80-90% como cristais brancos.

Revestimento e processo de cura para os Exemplos 1-7 e Experimentos Comparativos A-D

As tubulações de PCV foram primeiro revestidas em imersão com a formulação de revestimento com iniciador e

curadas usando um revestidor Harland PCX/175/24 de acordo com o protocolo de imersão para o revestimento com iniciador na Tabela 2. Subseqüentemente, a formulação de revestimento hidrófilo foi aplicada e curada usando um

5 revestidor Harland PCX/175/24 de acordo com o protocolo de imersão para o revestimento hidrófilo. O revestidor Harland PCX/175/24 foi equipado com uma lâmpada UVM 400 da Harland Medical Systems. A intensidade das lâmpadas do revestidor Harland PCX/175/24 esteve em média a 60 mW/cm^2 e foi medida

10 usando um Sensor 1 Solatell Sola equipado com um Detector International Ligth SED005 número 989, Entrada óptica: W número 11521, filtro: wbs320 número 27794. O manual de instruções IL1400A da International Light foi aplicado, o qual se encontra disponível na Internet: [www.intl-](http://www.intl-light.com)

15 [light.com](http://www.intl-light.com). A dose de UV era de aproximadamente $1,8 \text{ J/cm}^2$ para o revestimento com iniciador e $21,6 \text{ J/cm}^2$ para o revestimento hidrófilo. Quanto aos parâmetros de revestimento aplicado vide Tabela 1.

20 A inspeção visual das tubulações de PVC revestidas mostrou boa umectação do revestimento hidrófilo. Um revestimento uniforme foi obtido.

Tabela 1. Parâmetros do revestimento aplicado

Tabela de seleção dos parâmetros do revestimento			
Ciclo de imersão	Revestimento com iniciador	Revestimen hidrófilo	Faixa
Movimento do veículo do dispositivo para a posição	125	125	2 a 175 cm
Velocidade	6,5	6,5	0,2 a 6,5

(cm/segundo)			cm/segundo
Aceleração segundo	0,1	0,1	0,1 cm/seg./seg.
Movimento do veículo do dispositivo a jusante	11,5	11,5	2 a 175 cm
Velocidade (cm/segundo)	4	2	0,2 a 6,5 cm/segundo
Aceleração segundo	0,1	0,1	0,1 cm/seg./seg.
Movimento do veículo do dispositivo a jusante	27,5	27,5	2 a 175 cm
Velocidade (cm/segundo)	2	2	0,2 a 6,5 cm/segundo
Aceleração segundo	0,1	0,1	0,1 cm/seg./seg.
Tempo de pausa	10	10	0 a 1.800 seg.
Movimento do veículo do dispositivo a montante	28,5	28,5	
Velocidade (cm/segundo)	0,3	1,5 (0,3 no Ex. 6 e Ex. Comp.C e D)	0,2 a 6,5 cm/segundo
Aceleração segundo	0,1	0,1	0,1 cm/seg./seg.
Movimento do veículo do dispositivo para a posição	148	148	2 a 175 cm
Velocidade (cm/segundo)	6,5	6,5	0,2 a 6,5 cm/segundo

Aceleração segundo	0,1	0,1	0,1 cm/seg./seg.
Ciclo de cura			
Rotor ligado	2	2	1 a 8 rpm
Tempo de pausa	30 (15 no Ex. 360 (1800 a 1.800 6 e Ex. Comp.no segundos C e D) Ex. 6 e Ex. Comp.C e D)		

Métodos de Teste

Teste de Lubrificação

Os testes de lubrificação foram realizados em um Dispositivo de Teste de Fricção Harland FTS5000 (HFT). O protocolo foi selecionado: vide tabela 2 quanto aos ajustes de HFT. Foram empregadas almofadas de dispositivo de teste de fricção da Harland Medical Systems, P/N 102692, Almofadas do Dispositivo de Teste de Fricção FTS5000, com durômetro de 0,125* 0,5** 0,125, 60.

Subseqüentemente, a descrição do teste desejada foi inserida quando a "operação do teste" foi ativada. Após inserção de um giro guia dentro do cateter, o mesmo foi anexado ao prendedor. O dispositivo foi ajustado a jusante para a direção desejada, tal que o cateter foi ensopado com água desmineralizada por 1 minuto. Após calibração zero em água o protocolo foi ativado por pressionamento da "partida". Os dados foram salvos após o término. O prendedor foi removido do calibrador de força e subseqüentemente o cateter foi removido do prendedor.

20 **Tabela 2. Ajustes de HFT**

Movimento de transporte (cm)	10
Força de grampeamento (g)	300

Velocidade de tração (cm/s)	1
Tempo de Aceleração (s)	2
Número de ciclos	25

Tempo de Secagem

O tempo de duração é definido aqui como a duração da permanência do revestimento como lubrificante, após o dispositivo ter sido retirado do fluido de umectação, onde o mesmo foi armazenado e/ou umectado. O tempo de secagem pode ser determinado pela medição da fricção em gramas como uma função do tempo em que o cateter foi exposto ao ar em HFT (vide acima). O tempo de secagem é o ponto no tempo onde a fricção alcança um valor de 20 g ou superior, ou em um teste mais rígido de 15 g ou mais, conforme medido a uma temperatura de 22°C e umidade relativa de 35%. Após a inserção do fio guia dentro do cateter macho de PCV revestido, o cateter foi anexado no prendedor. O cateter foi ensopado com água desmineralizada por 1 minuto. O prendedor com o cateter foi colocado no calibre de força e o dispositivo foi enviado a jusante para a posição desejada e o teste foi iniciado imediatamente de acordo com os mesmos ajustes do teste de lubrificação. As medições foram observadas após 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5 e 15 minutos. As almofadas do dispositivo de teste de fricção foram limpas e secas após medição. Os dados foram salvos após o término. O prendedor foi removido do calibrador de força e subseqüentemente o cateter foi removido do prendedor.

Na tabela 3, é fornecida a lubrificação como uma função do tempo do revestimento lubrificante preparado de acordo com os Exemplos 1-5, bem como os resultados dos Experimentos Comparativos A e B.

Tabela 3. Lubrificação como uma função do tempo do revestimento de lubrificação preparado de acordo com Exemplos 1-5 e Experimentos Comparativos A-B.

	Tempo de secagem: fricção (g) no ar como uma função do tempo (min)						
	1 min	2 min	5 min	7,5 min	10 min	12,5 min	15 min
Exemplo 1	7,7	9,3	9,5	10,5	12,1	15,6	20,8
Exemplo 2	13,0	15,8	21,6	26,6	35,7	61,0	58,6
Exemplo 3	11,0	13,8	15,2	15,6	16,1	16,9	18,1
Exemplo 4	12	17	67				
Exemplo 5	11	14	53				
Exp. Comparativo A	26,1	31,2	41,8	68,4	187,1	238,7	
Exp. Comparativo B	21,3	24,1	54,6	87	193		

A tabela mostra que a lubrificação é significativamente maior (isto é, a fricção é menor) para os revestimentos lubrificantes de acordo com a invenção (Exemplos 1-5), compreendendo sal de sódio de poli(acrilamida-ácido co-acrílico) parcial, sal de sódio de poli(ácido acrílico) ou sal de sódio poli(ácido acrílico-ácido co-maléico), em relação aos revestimentos lubrificantes dos Experimentos Comparativos A e B que não compreendem um polieletrólito. O revestimento lubrificante de acordo com a invenção permaneceu lubrificante por um período de tempo maior no teste de secagem que em relação aos revestimentos dos exemplos comparativos.

A tabela 4 fornece a lubrificação dos revestimentos lubrificantes preparados de acordo com o Exemplo 6 e os Experimentos Comparativos C e D.

5 **Tabela 4. Lubrificação do revestimento lubrificante preparado de acordo com Exemplo 6 e Experimentos Comparativos C-D.**

	Lubrificação: fricção (g) sob água	
	Início (1 ciclo)	Término (25 ciclos)
Exemplo 6	1,6	2,4
Exp. Comparativo C	5,1	5,8
Exp. Comparativo D	52	434 (após 4 ciclos)

A tabela mostra que os revestimentos de acordo com o Exemplo 6 são mais lubrificantes (isto é, valores de fricção menores) que os revestimentos de acordo com o Experimento Comparativo C, que envolve uma formulação de revestimento compreendendo um polímero hidrófilo, não iônico, porém sem polieletrólito ou Exemplo D, que envolve uma formulação de revestimento compreendendo um polieletrólito, porém sem polímero hidrófilo, não iônico.

15 Os resultados das medições de lubrificação como uma função do tempo (Tabela 3) e as medições de lubrificação mostram que a combinação de um polieletrólito e um polímero hidrófilo não iônico resulta em uma lubrificação maior e tempo de secagem maior do revestimento.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de revestimento hidrófilo que, quando curada, resulta em um revestimento hidrófilo, caraterizada pelo fato de que a formulação do revestimento hidrófilo
5 compreende um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não iônico.

2. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com reivindicação 1, caraterizada pelo fato de que o polieletrólito é escolhido do grupo consistindo nos sais de
10 homo e co-polímeros de ácido acrílico, sais de homo e co-polímeros de ácido metacrílico, sais de homo e co-polímeros de ácido maléico, sais de homo e co-polímeros de ácido fumárico, sais de homo e co-polímeros de monômeros compreendendo grupos de ácido sulfônico, homo e co-
15 polímeros de monômeros compreendendo sais de amônio quaternários e misturas e/ou derivados dos mesmos.

3. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o polieletrólito é um polieletrólito
20 copolimérico, onde o polieletrólito copolimérico é um copolímero compreendendo pelo menos dois tipos diferentes de unidades constitucionais, onde pelo menos um tipo das unidades constitucionais compreende grupos ionizáveis ou ionizados e pelo menos um tipo de unidades constitucionais
25 não se encontra nos grupos ionizáveis ou ionizados.

4. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que o polieletrólito é selecionado do grupo consistindo em sais de poli(acrilamida-ácido co-acrílico),
30 sais poli(metacrilamida-ácido co-acrílico), sais de

poli(acrilamida-ácido co-metacrílico), sais de
poli(metacrilamida-ácido co-metacrílico), sais de
poli(acrilamida-ácido co-maléico), sais de
poli(metacrilamida-ácido co-maléico), poli(acrilamida-
5 cloreto de co-dialquil amônio), ou poli(cloreto de co-
dialildimetilamônio).

5. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com
qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada
pelo fato de que o polímero hidrófilo, não iônico é
10 selecionado do grupo consistindo em poli(lactamas), por
exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), poliuretanos, homo e
copolímeros de ácido acrílico e metacrílico, ácido
polivinílico, éteres polivinílicos, copolímeros com base em
anidrido maléico, poliésteres, vinilaminas,
15 polietilenoiminas, polietienóxidos, poli(ácidos
carboxílicos), poliamidas, polianidridos, polifosfazenos,
celulósicos, por exemplo, metil celulose, carboximetil
celulose, hidroximetil celulose e hidroxipropilcelulose,
heparina, dextrano, polipeptídeos, por exemplo, colágenos,
20 fibrinas e elastina, polissacarídeos, por exemplo,
quitosana, ácido hialurônico, alginatos, gelatina e
quitina, poliésteres, por exemplo, polilactídeos,
poliglicolídeos e policaprolactonas, polipeptídeos, por
exemplo, colágeno, albumina, oligo peptídeos,
25 polipeptídeos, peptídeos de cadeia curta, proteínas e
oligonucleotídeos.

6. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com
qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5,
caracterizada pelo fato de que a formulação do revestimento
30 hidrófilo compreende, adicionalmente, um monômero de

sustentação e/ou polímero, que compreende várias frações reativas capazes de sofrer reações de reticulação.

7. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o monômero de sustentação e/ou polímero é um monômero de sustentação hidrófilo e/ou polímero.

8. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que a formulação do revestimento hidrófilo compreende, adicionalmente, pelo menos um agente tensoativo.

9. Formulação de revestimento hidrófilo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que a formulação do revestimento hidrófilo compreende, adicionalmente, pelo menos um plastificante.

10. Revestimento hidrófilo, caracterizado pelo fato de que é obtido por cura da formulação de revestimento hidrófilo de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9.

11. Revestimento lubrificante, caracterizado pelo fato de que é obtido por aplicação de fluido umectante a um revestimento hidrófilo da reivindicação 10.

12. Revestimento lubrificante, caracterizado pelo fato de que possui uma lubrificação inicial de 20 g ou menos, após 1 ciclo, conforme medida em um aparelho de teste de fricção Harland FTS.

13. Revestimento lubrificante, de acordo com reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que possui uma lubrificação inicial de 20 g ou menos, após 1 ciclo,

conforme medida em um aparelho de teste de fricção Harland FTS.

14. Sistema de revestimento para preparação de um revestimento lubrificante, o dito sistema de revestimento
5 caracterizado pelo fato de que compreende uma formulação de revestimento compreendendo um polímero hidrófilo, não iônico e um fluido umectante possuindo um polieletrólito.

15. Sistema de revestimento para preparação de um revestimento lubrificante, o dito sistema de revestimento
10 caracterizado pelo fato de que compreende uma formulação de revestimento de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 e um fluido umectante compreendendo um polieletrólito.

16. Uso de um polieletrólito e um polímero hidrófilo
15 não iônico caracterizado pelo fato de ser em um revestimento lubrificante, a fim de aperfeiçoar o tempo de secagem do revestimento lubrificante, onde o tempo de secagem é definido como o período de duração em que o revestimento permanece lubrificado após um dispositivo
20 compreendendo o revestimento lubrificante ter sido retirado do fluido de umectação, onde ele foi armazenado e/ou umectado, o qual é determinado por medição da fricção em gramas como uma função do tempo no aparelho para teste de fricção Harland FTS.

25 17. Artigo, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um revestimento hidrófilo ou revestimento lubrificante de qualquer uma das reivindicações 10, 11, 12 ou 13.

18. Artigo, de acordo com reivindicação 17,
30 caracterizado pelo fato de que o artigo é um dispositivo

médico ou componente.

19. Dispositivo médico ou componente, de acordo com reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que compreende um cateter, uma tubulação médica, um fio guia, um estente
5 ou uma membrana.

20. Método para formação de um revestimento hidrófilo sobre um substrato, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

- aplicação de uma formulação de revestimento
10 hidrófilo de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 a pelo menos uma superfície do artigo;

- e deixando que a formulação de revestimento cure por exposição da mesma à radiação eletromagnética, pelo que, ativando o iniciador.

Pat. 9570-9

REVESTIMENTO HIDRÓFILO

A invenção se refere a uma formulação de revestimento hidrófilo que, quando curada, resulta em um revestimento hidrófilo, onde a formulação de revestimento hidrófilo
5 compreende um polieletrólito e um polímero hidrófilo não iônico. A invenção também se refere a um sistema de revestimento, um revestimento hidrófilo, um revestimento lubrificante, uso de um polieletrólito e um polímero hidrófilo, não iônico, em um revestimento lubrificante, um
10 artigo, um dispositivo médico ou componente e um método para formação de um revestimento hidrófilo sobre um substrato.