

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 785**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/14** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06112889 .8**  
96 Fecha de presentación: **21.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1714665**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **CONJUNTO DE CATÉTER CON EFECTO BACTERICIDA.**

30 Prioridad:  
**21.04.2005 SE 0500890**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es:  
**ASTRA TECH AB**  
**AMINOGATAN 1**  
**431 21 MÖLNDAL, SE**

72 Inventor/es:  
**Utas, Jan;**  
**Schmid, Andrea;**  
**Nordholm, Agneta y**  
**Nyman, Martin**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 785 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Conjunto de catéter con efecto bactericida

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere en general al campo de la inhibición bactericida, especialmente para uso en dispositivos médicos como los catéteres urinarios.

**Antecedentes de la invención**

Las infecciones bacterianas y las enfermedades similares constituyen un problema común relacionado con la proliferación y la transferencia de microbios en el uso de muchos tipos de dispositivos médicos.

10 Por ejemplo, los dispositivos médicos permanentes tales como los catéteres vasculares, los catéteres peritoneales, los dispositivos cardiovasculares, los implantes ortopédicos y otros dispositivos protésicos se contrarrestan a menudo por complicaciones infecciosas. Los organismos más comunes que causan estas complicaciones infecciosas son el *Staphylococcus epidermidis* y el *Staphylococcus aureus*. En el caso de los catéteres vasculares, estos dos organismos responden de casi un 70-80% de todos los organismos infecciosos, siendo el organismo más común el *Staphylococcus epidermidis*. El *Candida albicans*, un agente fúngico, responde de aproximadamente un 10-15% de las infecciones por catéter.

15 Otra infección común contraída en los hospitales es la infección urinaria (en adelante UTI). La mayoría de los casos de UTI están en relación de asociación con el uso de catéteres urinarios, incluyendo los catéteres hidrófilos con recubrimientos hidrófilos para uso intermitente. Cada catéter se pre-empaqueta normalmente en un receptáculo en fábrica, con el fin de mantenerlo en un estado limpio y preferiblemente estéril. Estos catéteres urinarios se insertan en una variedad de pacientes, incluyendo las personas mayores, las víctimas de accidentes cerebrovasculares, los pacientes con lesiones en la médula espinal, los pacientes en régimen post-operatorio y los afectados por uropatía obstructiva. A pesar de la observancia de las directrices de esterilidad para la inserción y el mantenimiento de los catéteres urinarios, la UTI en relación de asociación con los catéteres continúa planteando un problema importante. Por ejemplo, se estima que casi la cuarta parte de los pacientes hospitalizados con lesiones en la médula espinal desarrollan una UTI sintomática durante su estancia en el hospital. Los bacilos gramnegativos responden de casi un 60-70%, los enterococos de aproximadamente un 25%, y las especies de *Candida* de aproximadamente un 10% de casos de UTI. Cuando se introducen los dispositivos médicos como un catéter con un recubrimiento hidrófilo en la cavidad humana, se podría penetrar la barrera normal humana de defensa, lo cual podría resultar en la introducción de bacterias, hongos, virus, o células parecidas al tejido o células múltiples organizadas. Es un hecho bien conocido que las personas que practican el cateterismo uretral intermitente como una rutina diaria a menudo tienen problemas con una UTI sintomática. Similarmente, una serie de otros dispositivos médicos que entran en íntimo contacto con el tejido humano pueden causar infecciones microbianas.

20 La colonización de bacterias en las superficies del catéter o en otra partes del dispositivo puede plantear graves problemas al paciente, incluyendo la necesidad de retirar o reemplazar el dispositivo implantado, y de tratar energícamente las condiciones infecciosas secundarias. Se ha dedicado una cantidad considerable de atención y se han realizado muchos estudios dirigidos hacia la prevención de dicha colonización mediante el uso de agentes antimicrobianos, como los antibióticos, limitados a la superficie de los materiales empleados en dichos dispositivos. En dichos intentos, el objetivo ha sido producir una acción bacteriostática o bactericida suficiente para prevenir la colonización. Por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 4.895.566 (un sustrato de dispositivo médico que porta un grupo cargado negativamente que tiene una constante de disociación ácida (en adelante pKa) menor de 6 y un antibiótico catiónico ligado al grupo cargado negativamente) se divulgan métodos de recubrir superficies de dispositivos médicos con antibióticos; la patente de EE.UU. Nº 4.917.686 (los antibióticos se disuelven en un agente de hinchazón que se absorbe en la matriz del material de la superficie del dispositivo médico); la patente de EE.UU. Nº 4.107.121 (construir el dispositivo médico con hidrogeles ionógenos, que después de lo anterior absorben un antibiótico ligado iónicamente); la patente de EE.UU. Nº 5.013.306 (estratificar un antibiótico a un estrato de superficie polimérica de un dispositivo médico); y la patente de EE.UU. nº 4.952.419 (aplicar una película de aceite de silicona a la superficie de un implante, y luego contactar la superficie de apoyo de la película con polvos antibióticos). La patente de EE.UU. Nº 4.612.337 divulga un dispositivo médico implantable de un material no metálico, y una composición antimicrobiana, de una concentración eficaz para inhibir el crecimiento de organismos bacterianos y fúngicos, recubrir la superficie del implante e impregnar el material no metálico del implante médico.

25 Es conocido también el uso de compuestos antimicrobianos sin efectos antibióticos. Por ejemplo, por el documento EP1 104 311 se conoce el uso de plata como agente antibacteriano, y por el documento WO 2004/075944 se conoce el uso de peróxido de hidrógeno para el mismo fin.

30 Sin embargo, un problema relacionado con muchas de las soluciones de la técnica anterior es que son relativamente caras y complejas de fabricar. Un problema adicional son los muchos efectos negativos secundarios en relación de asociación con la mayoría de los compuestos antimicrobianos propuestos.

35 Por tanto, existe una necesidad de un compuesto y un revestimiento antimicrobianos que puedan proveer una

elevada eficacia bactericida y una actividad antimicrobiana de amplio espectro acoplados a una citotoxicidad baja. Se necesita también un producto rentable.

### Sumario de la invención

Un objeto general de la presente invención es mitigar los problemas anteriormente indicados.

- 5 Un objeto de la presente invención es proveer un uso en un dispositivo médico de un agente antimicrobiano que alivie como mínimo algunos de los problemas anteriormente indicados.

Es otro objeto de la presente invención proveer un uso de un agente para la fabricación de un revestimiento antimicrobiano para un dispositivo médico para la prevención de infecciones bacterianas que alivie al menos algunos de los problemas anteriormente expuestos.

- 10 Otro objeto de la presente invención es un método de hacer un revestimiento hidrófilo de un dispositivo médico antimicrobiano que alivie como mínimo algunos de los problemas anteriormente indicados.

Otro objeto de la presente invención es proveer un dispositivo médico que alivie al menos algunos de los problemas anteriormente indicados.

- 15 Otro objeto de la presente invención es proveer un método para producir un conjunto de catéter que alivie al menos algunos de los problemas anteriormente indicados.

Otros objetos generales y específicos de la invención serán en parte obvios y en parte aparecerán a continuación en la presente memoria.

Estos objetos se logran con un conjunto de catéter, un método de producción, y un método de uso según las reivindicaciones que se adjuntan como apéndice a la presente memoria.

- 20 Según un primer aspecto, se provee un uso en un dispositivo médico de como mínimo una sal de un ácido orgánico (o de ácidos orgánicos), y preferiblemente un benzoato o un sorbato, como agente antimicrobiano.

Según un segundo aspecto de la invención, se provee un uso de una sal de un ácido orgánico para la fabricación de un revestimiento antimicrobiano para un dispositivo médico para la prevención de una infección bacteriana.

- 25 Se ha averiguado anteriormente que los compuestos que aumentan la osmolalidad mejoran las propiedades de retención de agua y de baja fricción de los catéteres hidrófilos, como se ha divulgado, por ejemplo, en el documento EP 0 217 771 presentado por este mismo solicitante.

- 30 Sorprendentemente, los presentes inventores han averiguado ahora que algunos compuestos que aumentan la osmolalidad, por ejemplo las sales de ácidos orgánicos, son útiles también como agentes antimicrobianos, además de las ventajas anteriormente conocidas de aumentar la osmolalidad. En particular, se ha demostrado que las sales de los benzoatos y sorbatos son útiles para este fin, tales como el benzoato de sodio y el sorbato de potasio. Es posible también usar diversas combinaciones de sales diferentes de ácidos orgánicos. De acuerdo con ello, dichas sales de ácidos orgánicos son útiles también para la fabricación de un revestimiento antimicrobiano para un dispositivo médico destinado a la prevención de infecciones bacterianas. Esto es ventajoso, por ejemplo, para fabricar revestimientos antimicrobianos de catéteres urinarios para la prevención de infecciones microbianas, y en particular las infecciones de las vías urinarias.

- 35 Se han hecho muchos intentos diferentes a lo largo de los años para inhibir la proliferación bacteriana, con diversos resultados. Sin embargo, la solución aportada por la presente invención ha demostrado ser notablemente eficaz. Las sales de los ácidos orgánicos tienen un adecuado efecto antimicrobiano, y además, las mismas sales podrían servir para otros fines, tales como aumentar la osmolalidad de un revestimiento hidrófilo, por el que se mejoran las propiedades de retención de agua y de baja fricción del revestimiento. Por ello, el producto final se hace menos complicado, y con menos compuestos diferentes añadidos, lo cual a su vez hace que el proceso de producción sea más sencillo y menos costoso. Además, una limitación del número total de diferentes sustancias en el dispositivo médico hace que sea más fácil verificar que no se producen efectos secundarios lesivos o involuntarios.

- 40 La concentración de la sal (o de las sales) del ácido orgánico (o de los ácidos orgánicos) está preferiblemente en el intervalo de 300 a 1200 miliosmoles/dm<sup>3</sup> (en adelante mOsm/dm<sup>3</sup>), y con máxima preferencia de 600 a 900 mOsm/dm<sup>3</sup>. En particular, estos niveles de osmolalidad se refieren a la concentración de sal del dispositivo médico, o en un posible revestimiento de dicho dispositivo médico, en un estado humedecido, tal como en un revestimiento hidrófilo humedecido. El nivel más bajo se configura generalmente para obtener un determinado nivel de inhibición bacteriana. Se prefiere también que la concentración de la sal (o de las sales) de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) exceda de la concentración inhibitoria mínima (en adelante MIC) para al menos un tipo preseleccionado de bacteria, y preferiblemente de la bacteria *Escherichia coli* (*E. Coli*). El nivel más alto se configura generalmente para evitar efectos secundarios involuntarios y posiblemente lesivos

La unidad miliOsmol (mOsm), es decir, una milésima de osmol, representa la cantidad de sustancia que se disuelve

para formar un mol de unidades osmóticamente activas, (átomos, iones, etc.), por ejemplo, 1 mol de glucosa, que no es ionizable, forma 1 osmol de soluto, pero 1 mol de cloruro sódico forma 2 osmoles de soluto.

5 Esta concentración muy elevada de la sal, que excede de 300 ó 600 mOsm/dm<sup>3</sup>, ha demostrado ser notablemente eficaz con respecto a las propiedades antimicrobianas anteriormente indicadas, y también con respecto a propiedades relacionadas con la mayor osmolalidad, tales como un aumento de estabilidad durante la humectación, y por tanto de la estabilidad durante el uso, la baja fricción, y en particular una fuerza de extracción disminuida, y una retención de agua mejorada. Específicamente, la elevada concentración según la invención está en línea con la concentración salina normal en la urea (que es de aproximadamente 900 mOsm/dm<sup>3</sup>) y es mucho mayor que la concentración en una solución salina fisiológica (aproximadamente 290 mOsm/dm<sup>3</sup>). Sorprendentemente, los presentes inventores han averiguado que, cuando se usa una concentración tan alta para el fluido humectante, las propiedades del estrato hidrófilo humedecido resultante se mejoran drásticamente. No se han observado efectos colaterales negativos por las altas concentraciones propuestas.

15 La invención es útil, por ejemplo, en dispositivos médicos que tienen un revestimiento hidrófilo, como los catéteres urinarios hidrófilos. Entonces, se prefiere que el pH del revestimiento hidrófilo se controle para que esté en el intervalo 4,0-8,0, y preferiblemente en el intervalo 5,0-6,0. Se prefiere también que el pH del revestimiento hidrófilo se controle para que sea menor de 7,0. El pH del revestimiento hidrófilo se podría controlar por medio de un tampón de pH, y preferiblemente un tampón de citrato o de fosfato. En dicha realización, el tampón de pH se provee preferiblemente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de la solución tampón en el revestimiento hidrófilo cuando está humedecido en el intervalo de 5-80 mMolar. El límite superior del pH es importante con el fin de conseguir un efecto antimicrobiano total o adecuado, mientras que el límite inferior del pH es importante para el control con el fin de no generar efectos secundarios involuntarios o lesivos.

25 Preferiblemente, la como mínimo una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) se podría incorporar en un fluido humectante, utilizable para proporcionar una característica de superficie de baja fricción de un revestimiento hidrófilo de un dispositivo médico mediante el tratamiento con dicho fluido humectante, para hacer que el revestimiento hidrófilo sea antimicrobiano cuando se active por dicho fluido humectante. En dicha realización, la adición de la sal al fluido humectante es un procedimiento muy simple, por lo que la producción llega a ser muy oportuna y rentable. Además, mediante la incorporación de la sal en el fluido humectante, la dosificación resultante de la sal en la superficie hidrófila humedecida es fácil de controlar y determinar, y también resulta relativamente inafectada por la duración de la humectación del revestimiento hidrófilo. Sin embargo, adicional o alternativamente, la como mínimo una sal de ácido orgánico se podría incorporar en el dispositivo médico, y preferiblemente en un revestimiento hidrófilo del mismo.

Según otro aspecto de la presente invención, se provee un método de hacer un revestimiento hidrófilo de un dispositivo médico antimicrobiano, que comprende las etapas de:

proveer un sustrato de dispositivo médico;

35 proveer un revestimiento hidrófilo sobre dicho sustrato de dispositivo médico; e

incorporar una sal de un ácido orgánico (o de unos ácidos orgánicos), y preferiblemente un benzoato o un sorbato, en el revestimiento hidrófilo, para hacer antimicrobiano el revestimiento hidrófilo.

40 Mediante este aspecto se han provisto unas ventajas similares como ya se ha expuesto a la vista de los aspectos anteriores. Asimismo, las realizaciones anteriormente mencionadas en relación, por ejemplo, a niveles de concentración, compuestos y control del pH, se aplican también a este aspecto. Específicamente, la provisión de la sal de un ácido orgánico ha demostrado ser sorprendentemente eficaz para la inhibición de la proliferación bacteriana, y para la prevención de infecciones bacterianas.

45 Según otro aspecto de la presente invención, se ha provisto un dispositivo médico que tiene, sobre al menos una parte de su superficie, un estrato superficial hidrófilo para producir una característica superficial de baja fricción de la superficie mediante un tratamiento con un fluido humectante, en donde el revestimiento hidrófilo comprende al menos una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos), y preferiblemente un benzoato o un sorbato, y un tampón de pH, para hacer que el revestimiento hidrófilo sea antimicrobiano cuando se humecte con el fluido humectante. El dispositivo médico es, por ejemplo, un catéter urinario, y preferiblemente un catéter urinario destinado a un uso intermitente.

50 Mediante este aspecto se proveen ventajas similares a las que ya se han descrito a la vista de los aspectos anteriores. Asimismo, se aplican también a este aspecto las realizaciones antes mencionadas en relación con, por ejemplo, niveles de concentración, compuestos y control del pH.

55 Específicamente, la provisión de la sal de ácido orgánico en combinación con un tampón de pH ha demostrado ser sorprendentemente eficaz para la inhibición de la proliferación bacteriana, y para la prevención de las infecciones bacterianas.

Según otro aspecto de la presente invención, se provee un fluido humectante para la activación de un estrato

superficial hidrófilo con el fin de producir una propiedad superficial de baja fricción de dicho estrato superficial hidrófilo mediante el mencionado fluido humectante, en donde el fluido humectante comprende al menos una sal disuelta de un ácido orgánico (o de unos ácidos orgánicos), y preferiblemente un benzoato o un sorbato, y un tampón de pH, para hacer antimicrobiano al revestimiento hidrófilo cuando se humecte con el fluido humectante. Preferiblemente, el fluido humectante es un líquido a base de agua.

Mediante este aspecto se han provisto ventajas similares que ya se han indicado a la vista de los aspectos anteriores. Asimismo, las realizaciones anteriormente mencionadas con respecto, por ejemplo, a niveles de concentración, compuestos y control del pH, se aplican también a este aspecto. Específicamente, la provisión de la sal de un ácido orgánico en combinación con un tampón de pH ha demostrado ser sorprendentemente eficaz para la inhibición de la proliferación bacteriana, y para la prevención de infecciones bacterianas.

Estos y otros aspectos del concepto de la invención resultarán aparentes y se deducirán con referencia a las realizaciones descritas a continuación en la presente memoria.

### Breve descripción de los dibujos

A continuación se describen realizaciones de la invención a título de ejemplo y con referencia a los dibujos adjunto, en los que:

La Figura 1 ilustra una realización de un conjunto de catéter según la invención, que presenta un fluido humectante encerrado por separado, cuya realización, en cuanto a su estructura, se parece al conjunto de catéter divulgado en el documento WO 97/26937; y

La Figura 2 es una vista lateral parcialmente fraccionada de otra realización de un conjunto de catéter según la invención, presentando también un fluido humectante encerrado por separado, cuya realización, en cuanto a su estructura, se parece a otro conjunto de catéter divulgado en el documento WO 03/ 092779.

### Descripción de realizaciones preferidas

En la siguiente descripción detallada se describen realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, se entenderá que las características de las diferentes realizaciones son intercambiables entre las realizaciones y podrían combinarse de diferentes maneras, a no ser que se indique específicamente algo más. Podría hacerse notar también que, para mayor claridad de la descripción, las dimensiones de ciertos componentes ilustrados en los dibujos podrían diferir de las dimensiones correspondientes en implementaciones de la vida real de la invención, por ejemplo, la longitud del catéter, las dimensiones de los compartimientos para fluidos, etc.

Adicionalmente, los expertos en la técnica apreciarán que, aunque todas las realizaciones se refieren a catéteres urinarios, el concepto de la invención no se limita a este tipo de dispositivos, sino que podría usarse también en otros muchos tipos de dispositivos médicos.

Los presentes inventores han averiguado sorprendentemente que las sales de ácidos orgánicos tienen un efecto antimicrobiano adecuado para uso como agentes antimicrobianos en dispositivos médicos tales como catéteres hidrófilos. En particular, las sales como los benzoatos y sorbatos han probado su utilidad a ese respecto, como el benzoato de sodio y el sorbato de potasio. Es posible también usar diversas combinaciones de diferentes sales de ácidos orgánicos.

La concentración de la sal (o sales) de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) está preferiblemente comprendida en el intervalo de 300- 1200 mOsm/dm<sup>3</sup>, y con la máxima preferencia en el intervalo de 600-900 mOsm/dm<sup>3</sup>. El nivel inferior se configura en general para obtener un determinado nivel de inhibición bacteriana. Se prefiere también que la concentración de la sal (o de las sales) de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) exceda de la concentración mínima inhibitoria (en adelante MIC) para al menos un tipo preseleccionado de bacteria, como la bacteria *E. Coli*. El nivel superior se configura generalmente para evitar efectos secundarios involuntarios y posiblemente lesivos sobre el paciente.

La como mínimo una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) se podría usar en los dispositivos médicos de diferentes maneras, tales como:

- Se podría disolver en un fluido humectante, que pueda usarse para proveer una propiedad superficial de baja fricción de un revestimiento hidrófilo del dispositivo médico mediante el tratamiento con dicho fluido humectante, para hacer antimicrobiano al revestimiento hidrófilo cuando se active por dicho fluido humectante.

- Se podría incorporar en un revestimiento superficial del dispositivo médico, tal como en un revestimiento superficial hidrófilo de un catéter urinario. Dicha incorporación al revestimiento se podría realizar, por ejemplo, por el método divulgado en el documento EP 0 217 771 presentado por el mismo solicitante de la presente invención.

- Se podría incorporar tanto en el revestimiento superficial como en un fluido humectante para la activación de dicho revestimiento.

La invención es útil, por ejemplo, en los dispositivos médicos que tienen un revestimiento hidrófilo, tales como los catéteres urinarios hidrófilos. Entonces, se prefiere que el pH del revestimiento hidrófilo se controle para que esté en el intervalo 4,0-8,0, y preferiblemente en el intervalo de 5,0-6,0. Se prefiere también que el pH del revestimiento hidrófilo se controle para que sea 7,0. El pH del revestimiento hidrófilo se podría controlar por medio de un tampón de pH, y preferiblemente un tampón de ácido cítrico. En dicha realización, el tampón de pH se provee preferiblemente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de la solución tampón en el revestimiento hidrófilo, cuando esté humectado, en el intervalo de 5-80 mMolar. El límite superior de pH es importante con el fin de obtener un efecto antimicrobiano total o adecuado, mientras que es importante controlar el límite inferior del pH con el fin de no generar efectos secundarios involuntarios o lesivos. El tampón de pH podría ser un fosfato, que comprenda, por ejemplo, sales de fosfatos de sodio o potasio.

En una realización preferida, el ácido orgánico se usa en un catéter que tiene un revestimiento superficial exterior hidrófilo. Los catéteres hidrófilos se podrían usar para muchas aplicaciones diferentes, y para su inserción en los diversos tipos de cavidades corporales. Sin embargo, la siguiente divulgación concierne en particular al campo de utilización preferido, los catéteres urinarios, aunque la invención no se limita a este tipo particular de catéteres.

Se ha ilustrado en los dibujos un catéter 130, por ejemplo en la Figura 1, que comprende una parte posterior abocinada 131 y un eje o tubo alargado 132 que sobresale hacia delante de la parte posterior 131. Una luz interna de extremos abiertos (que no se ha mostrado) se extiende desde el extremo posterior de la parte posterior 131 hasta una abertura de drenaje 133 practicada en una punta redondeada 134 del tubo alargado 132. La parte posterior 131 podría funcionar como un conector del catéter 130 que se pueda conectar a otros dispositivos, tal como una bolsa de recogida, un tubo de drenaje o un elemento similar.

Como mínimo una parte del tubo alargado 132 forma un tramo insertable para insertarse a través de una abertura corporal del paciente, tal como la uretra en el caso de un catéter urinario. Se entiende por "tramo insertable" normalmente en el contexto de un catéter hidrófilo, el tramo de tubo alargado 132 que está revestido con un material hidrófilo, por ejemplo la polivinil pirrolidona (en adelante PVP), y que se puede insertar en la uretra del paciente. Típicamente, este tramo tiene 80-140 mm para un paciente femenino, y 200- 350 mm para un paciente masculino.

Según la invención, y aplicable para las realizaciones divulgadas en la presente memoria, el fluido humectante se podría usar para la humectación de muchos tipos diferentes de superficies hidrófilas bien conocidas. Por ejemplo, el catéter se podría proveer de un revestimiento hidrófilo en el que el revestimiento de polímero hidrófilo comprenda un material seleccionado de entre compuestos polivinílicos, polisacáridos, poliuretanos, poliacrilatos o copolímeros de compuestos de vinilo y acrilatos o anhídridos, especialmente óxido de polietileno (polietilenglicol), polivinilpirrolidona, heparina, dextran, goma santana, alcohol de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, celulosa metilica, copolímero de vinilpirrolidona e hidroxietilmetil acrilato o copolímero de éter de polimetilvinilo y anhídrido de ácido maleico. El polímero hidrófilo preferido es la polivinilpirrolidona.

El catéter podría disponerse por separado en un envase. Sin embargo, preferiblemente el catéter se dispone en un conjunto que comprende adicionalmente un fluido humectante. Con referencia a la Figura 1, a continuación se describe una primera realización de un conjunto de catéter, cuya estructura se parece en general a las realizaciones descritas anteriormente en el documento WO 97/26937.

El conjunto 110 de catéter comprende un receptáculo o bolsa humectante 120, preferiblemente de un material de plástico flexible y transparente. El receptáculo 120 tiene una cavidad alargada 121 en su extremo delantero. En su extremo trasero 122, el receptáculo presenta una abertura. El receptáculo humectante 120 está destinado a la acomodación de al menos el tramo insertable del tubo 132 de catéter en la cavidad alargada 121.

El conjunto 110 de catéter comprende además un catéter urinario hidrófilo 130, según se divulga con más detalle en la exposición precedente.

El conjunto 110 de catéter comprende un fluido humectante 150 que forma parte del conjunto 110, es decir, el fluido humectante no se provee por separado del conjunto. Más específicamente, en la realización de la Figura 1, el conjunto 110 de catéter comprende además un recipiente 140 para fluido humectante, en el que el fluido humectante 150 se mantiene separado de la superficie hidrófila del catéter 130 durante el almacenamiento.

El recipiente 140 para fluido humectante se puede abrir, con el fin de permitir la activación del conjunto de catéter. Por tanto, la activación se realiza mediante la apertura del recipiente y la liberación del fluido humectante al interior del receptáculo 120 para fluido para que entre en contacto con el revestimiento hidrófilo del catéter 130. El recipiente 140 para fluido humectante se podría abrir por medio de una presión, un desgarramiento, una perforación, una torsión, etc., operaciones que son per se bien conocidas en la técnica. El fluido humectante se ha divulgado con más detalle en la exposición anterior.

El receptáculo humectante 120 forma preferiblemente un compartimiento herméticamente cerrado alrededor del catéter 130 y al menos de una parte del recipiente 140 de fluido humectante.

El receptáculo humectante 120 comprende preferiblemente unos medios de apertura para facilitar la apertura del receptáculo con el fin de dejar al descubierto al catéter 130 para su uso. Los medios de apertura podrían

comprender una línea de desgarramiento 123 unida a una empuñadura 124 de agarre, tal como una lengüeta para tracción. Por tanto, el usuario podría tirar de la empuñadura de agarre 124, y, de ese modo, desgarrar y abrir la pared lateral del receptáculo humectante 120. Adicional o alternativamente, se podría disponer una empuñadura de agarre en el extremo opuesto de la línea de desgarramiento 123. No obstante, son también factibles medios alternativos de apertura, tales como líneas de desgarramiento dispuestas en diferentes modalidades y ubicaciones, uniones para pelar rápidamente, etc.

En un método de humectación del catéter 130 según la realización de la Figura 1, el usuario activa en primer lugar el catéter 130 abriendo el recipiente 140 de fluido humectante dentro de los límites del receptáculo humectante 120, liberando de ese modo al fluido humectante desde el recipiente 140 al interior del receptáculo humectante 130. Tras un período suficiente de humectación, se abre el receptáculo humectante 120, con el fin de dejar al descubierto al catéter 130 para su inserción en un paciente.

En la realización de la Figura 1, el receptáculo humectante sirve también como una bolsa para la recogida de orina. Así, al abrirse, el receptáculo 120 se mantiene conectado al catéter 120 para recibir la orina drenada de la vejiga. Sin embargo, esta posibilidad es meramente opcional, e igualmente es factible un envase que no sirva como bolsa para la recogida de orina. Dicha realización se ha ilustrado en la Figura 2, que se parece a la estructura de algunas realizaciones divulgadas en el documento WO 03/092779.

Alternativamente, el conjunto de catéter podría comprender un envase que encerrase solamente en parte al catéter, como se ha divulgado también en el documento WO 03/092779. Es posible también disponer el recipiente de fluido humectante no en un compartimento separado del receptáculo, sino integrado con el compartimento que contiene al catéter. Por este medio, el catéter se activa ya durante la producción, y luego se mantiene en un estado activado, listo para uso. De ese modo, en esta realización, el estrato superficial hidrófilo se preserva en un estado humectado durante la acomodación en el receptáculo, y se provee un conjunto de catéter listo para uso. Con el fin de preservar este estado humectado, el compartimento formado por el receptáculo y el catéter preferiblemente se cierra herméticamente contra los gases, y, además, preferiblemente el receptáculo es impermeable a los gases. En uso, simplemente se abre el receptáculo, y el catéter se podría introducir inmediatamente al paciente. Este conjunto se divulga, por ejemplo, en el documento WO 00/47494.

El fluido humectante sirve para los objetivos principales de humectar el revestimiento superficial hidrófilo, por el cual se obtiene una propiedad superficial de baja fricción. No obstante, como se ha indicado anteriormente, es también posible proveer en el fluido un compuesto antimicrobiano disuelto. El fluido humectante es preferiblemente un líquido a base de agua, es decir, que use agua como disolvente. Todavía más, el fluido humectante podría comprender también un polímero hidrófilo disuelto, y preferiblemente el mismo polímero hidrófilo que en el revestimiento hidrófilo del catéter para el que está destinado el fluido humectante. La cantidad de polímero hidrófilo presente en el fluido humectante está preferiblemente en el intervalo de 0-20% en peso, y con la máxima preferencia en el intervalo de 5-15%, y típicamente alrededor del 10%.

La sal de un ácido orgánico, tal como las sales de benzoatos y sorbato, en las realizaciones ejemplares se podría incorporar tanto al fluido humectante como al revestimiento hidrófilo del catéter, con lo que las concentraciones en el fluido humectante y en el revestimiento hidrófilo, respectivamente, son suficientemente altas para proveer una concentración disuelta total en el revestimiento hidrófilo cuando se humecten en preparación para un uso previsto. Sin embargo, es posible también incorporar las sales exclusivamente en el revestimiento hidrófilo antes de la humectación, o bien exclusivamente en el fluido humectante, y en una concentración suficientemente elevada para proveer la concentración disuelta prevista cuando se humecte en preparación para un uso previsto. Para la incorporación de las sales al revestimiento, se podría usar uno cualquiera de los métodos conocidos per se y divulgados en la sección de "Antecedentes", tal como, por ejemplo, el método divulgado en el documento EP 17 771.

Los sustratos se podrían fabricar de cualquier material polímero, que es bien conocido en el campo técnico y al que se adhieren los citados polímeros hidrófilos, tales como poliuretanos, caucho látex, otros cauchos, policloruro de vinilo, otros polímeros de vinilo, poliésteres y poliacrilatos

## Experimentos

Se realizaron pruebas experimentales para verificar los resultados divulgados anteriormente. En los experimentos, se prepararon soluciones y se esterilizaron por radiación (haz de electrones) o calor (autoclave). En algunas de las soluciones se disolvió benzoato de sodio (NaB) o sorbato de potasio (KS). Luego se ajustaron todas las soluciones para osmolalidad mediante la adición de cloruro sódico (NaCl) a la solución. El CINA se añadió de tal manera que se alcanzase un valor objetivo de aproximadamente 900 mOsm para todas las soluciones. Además, algunas de las soluciones se tamponaron a un valor de pH predeterminado con un tampón de citrato (un sistema tampón que consistía en citratos sódicos)

En los experimentos todas las soluciones se mezclaron con tres partes en volumen de orina sintética. La orina sintética soporta la proliferación bacteriana y se usó como un medio de proliferación, así como una referencia de control negativa en los experimentos.

Todos los experimentos se realizaron sobre la bacteria *Escherichia coli*, dado que la bacteria *E. Coli* es normalmente

la más relevante para inhibir los productos de los catéteres urinarios.

Se realizaron pruebas de concentración mínima inhibitoria (en adelante MIC) para establecer el potencial de una sustancia y una concentración determinadas para inhibir la proliferación bacteriana. Las soluciones se añadieron a una solución proliferada que contenía un número especificado de bacterias. Luego se proliferaron las bacterias en unos pocillos de microvaloración a 37° C en un instrumento Bioscreen durante un período de 40 horas como mínimo. Se monitorizó la inhibición de la proliferación bacteriana en función de la densidad óptica para la solución. Como todos los microorganismos aumentan la densidad óptica de una solución durante la proliferación y la multiplicación, la medida con el Bioscreen de la transmitancia/absorbancia de luz a través de la muestra se correlaciona con la concentración de microorganismos.

5

10

Los resultados de las medidas de las diferentes soluciones se compararon con una referencia de control negativa, es decir, con la orina sintética, para cada conjunto de experimentos. No se han mostrado los tiempos reales de inhibición, pero en su lugar se representó visualmente para cada sustancia un valor de índice correspondiente a la efectividad relativa en prolongar el tiempo de inhibición en comparación con la orina sintética. Por ejemplo, si la orina sintética había tenido proliferación bacteriana después de 5 horas, y la sustancia "A" tuvo proliferación bacteriana después de 10 horas, el valor de índice resultante para la "sustancia A" sería 2 ( $10/5 = 2$  veces tan efectiva como la orina sintética). Un valor de índice de ">8" corresponde a ninguna proliferación en absoluto en todas las bacterias en el transcurso del experimento.

15



Tabla 1: Medida de la inhibición de la proliferación bacteriana para diferentes soluciones. .

Nº	Sustancia	Concentración (en peso)*	Osmolalidad (mOsm) *	PH*	Sustancia tampón	Resultado (índice)
1	NaCl	3,0%	1700	6,5	-	1,5
2	NaCL	0,9%	900	6,5	-	1,0
3	NaB	1,0 %	850	6,5	-	5,3
4	NaB	0,3 %	850	6,5	-	4,0
5	NaB	0,1 %	850	6,5	-	2,3
6	NaB	0,25 %	860	5,0	Citrato	> 8,0
7	NaB	0,25 %	860	5,6	Citrato	> 8,0
8	NaB	0,25 %	860	5,9	Citrato	> 8,0
9	NaB	0,25 %	860	6,5	-	4,0
10	KS	1,0 %	850	6,5	-	5,3
11	KS	0,3 %	850	6,5	-	5,0
12	KS	0,1 %	850	6,5	-	3,8
13	KS	0,05 %	870	5,0	Citrato	> 8,0
14	KS	0,05 %	860	5,6	Citrato	1,8
15	KS	0,05%	860	5,9	Citrato	1,7
16	KS	0,05 %	860	6,5	-	1,2
17	NaB + KS	0,5 + 0,5 %	850	6,5	-	5,3
18	NaB + KS	0,15 + 0,15 %	850	6,5	-	4,3
19	NaB + KS	0,05 + 0,05 %	850	6,5	-	2,5
20	NaB +KS	0,125 + 0,125 %	860	5,0	Citrato	> 8,0
21	(control)	-	860	5,0	Citrato	2,0
22	(control)	-	860	5,6	Citrato	1,2
23	(control)	-	860	5,9	Citrato	1,2

- = valor aproximado después de mexclar 1 + 3 con orina sintética en los experimentos.

5 A partir de las medidas anteriormente presentadas se pueden deducir varias conclusiones. Por ejemplo, se puede ver que la adición de una sal (o de unas sales) de ácidos orgánicos (NaB ó KS) inhibe significativamente la proliferación bacteriana en la solución, en comparación con las soluciones (Nº 1 y Nº 2) que solamente comprenden NaCl como compuesto que aumente la osmolalidad y las soluciones de control (Números 21 a 23).

10 A partir de las medidas Números 3 a 5, 10 a 12 y 17 a 19 se puede concluir que la inhibición de la proliferación bacteriana se mejora cuando la concentración (en peso) de la sal (o de las sales) de ácido orgánico es superior al 0,3%, y aún se mejora más cuando la concentración excede del 1,0 %. Esta drástica mejora es sorprendente, dado

que solamente se ve un aumento muy limitado en las medidas Números 1 y 2, donde la concentración de NaCl ha aumentado desde 0,9 % hasta 3,0 %.

5 De las medidas Números 6 a 9, 13 a 16 y 20, se puede concluir que la inhibición de la proliferación bacteriana se mejora dramáticamente cuando se controla el pH para que sea menor de 6,5, y específicamente en el intervalo de 5 a 6. Como se ha ilustrado por las medidas de control Números 21 a 23, estos efectos no se logran por la propia  
 10 disminución del pH, sino que se debe a la sinergia con la sal (o sales) de ácido orgánico. Como resulta particularmente obvio a partir de las medidas Números 13 a 116, este efecto de sinergia es significativo aún cuando se use una concentración muy baja de la sal del ácido orgánico. A partir de dichas medidas es también obvio que la inhibición de la proliferación bacteriana se mejora significativamente cuando se disminuye el pH por debajo de 6, y que se logran mejoras dramáticas en las proximidades de un pH igual a 5.

**Conclusiones y sumario**

Se ha descrito ahora la invención en relación con diferentes realizaciones. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían apreciar que son posibles varias alternativas adicionales. Por ejemplo, las características de las diferentes realizaciones anteriormente expuestas se podrían combinar naturalmente de muchas otras maneras

15 Es posible además usar la invención para otros tipos de catéteres que los catéteres urinarios, tales como los catéteres vasculares y catéteres similares. Es posible también usar muchos tipos diferentes de sales de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos), ya sea solas o en diferentes combinaciones. Son factibles también muchos niveles diferentes de concentración de las sales, incluso aunque los niveles más altos propuestos en lo anteriormente expuesto sean normalmente ventajosos.

20 Todavía más, en los conjuntos que comprenden un recipiente para fluido humectante, es posible disponer el recipiente de fluido humectante de muchas maneras diferentes. Por ejemplo, el recipiente podría ser un recipiente separado, pero formando parte del conjunto. Dicho recipiente de fluido humectante se podría instalar completamente dentro del receptáculo, parcialmente dentro del receptáculo, o completamente fuera del receptáculo. Alternativamente, el recipiente de fluido humectante podría ser un compartimiento integrado del receptáculo. Este  
 25 compartimiento podría estar separado del compartimiento que aloje la parte insertable del catéter, o integrarse con dicho compartimiento. En este último caso, el catéter se podría mantener en un estado activado humectado.

Además, el recipiente de fluido humectante se podría instalar muy cerca de la parte distal del catéter, muy cerca de la parte proximal del catéter, o en cualquier otra ubicación adecuada del conjunto. En el caso de que el fluido humectante esté dispuesto por separado de la parte insertable del catéter, la pared o junta de separación podrían, por ejemplo, ser una pared de membrana rompible o rápidamente separable, pero naturalmente son factibles realizaciones alternativas, tales como diversos tipos de tapas o cierres que se puedan separar o abrir. El recipiente de fluido humectante se podría instalar para descargarse tras la aplicación de un giro, de una compresión, de un esfuerzo de tracción o de una operación similar en el recipiente de fluido. Preferiblemente, el fluido humectante se  
 30 podría descargar sin romper ni fracturar el receptáculo, incluso aunque esto podría no ser necesario, dependiendo del uso previsto, etc.

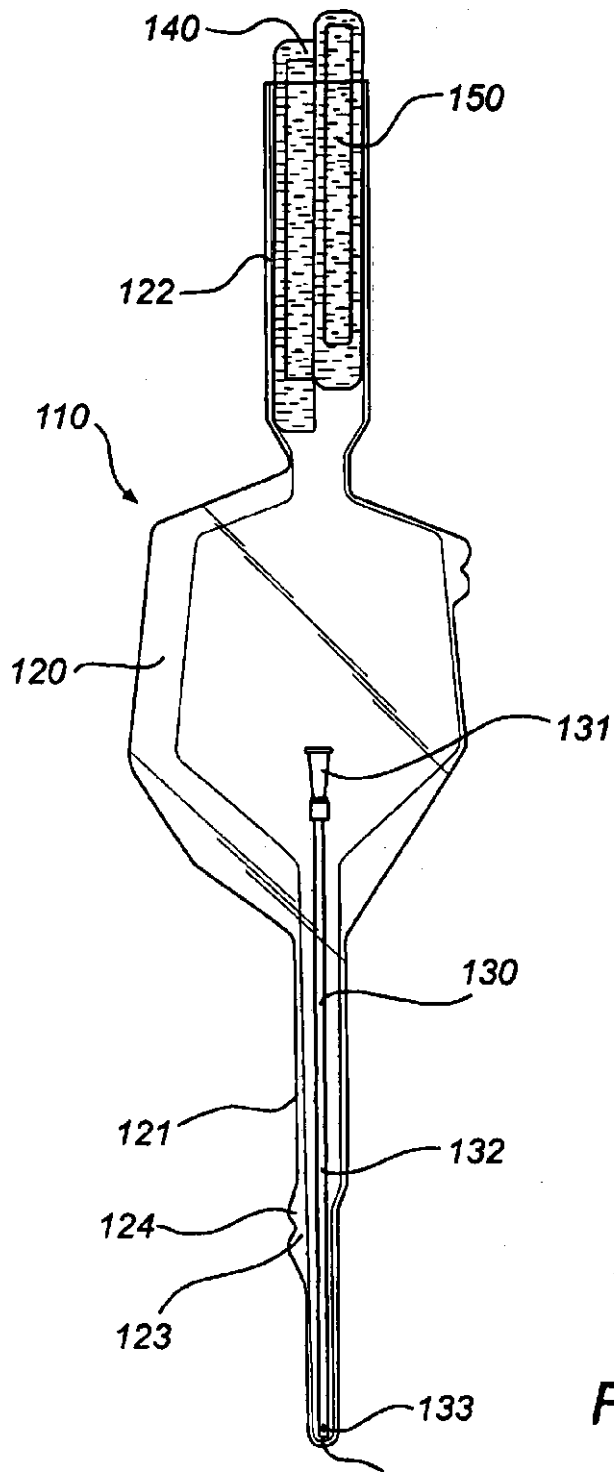
35 Se podrían usar también muchos materiales diferentes para las diferentes partes del conjunto de catéter.

## REIVINDICACIONES

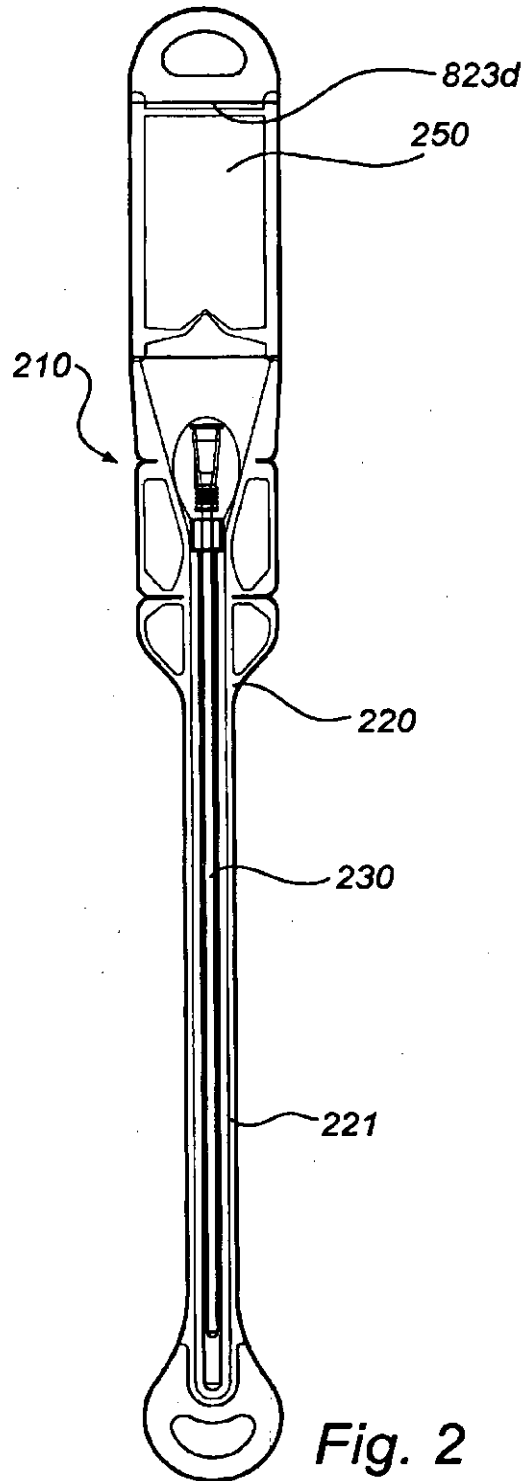
1. El uso en un dispositivo médico de como mínimo una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos), como un agente antimicrobiano, en el que el dispositivo médico tiene un revestimiento hidrófilo, en donde la concentración de la sal (o de las sales) de ácido orgánico (o de los ácidos orgánicos) está en el intervalo de 600-900 mOsm/dm<sup>3</sup> en el revestimiento hidrófilo cuando está humectado, y en donde la sal de ácido orgánico es como mínimo una de entre benzoato de sodio y sorbato de sodio, caracterizado porque el pH del revestimiento hidrófilo se controla adicionalmente para que esté en el intervalo de 4,0-6,0.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que la concentración de la sal (o de las sales) del ácido orgánico (o de los ácidos orgánicos) excede de la concentración mínima inhibitoria (en adelante MIC) para al menos un tipo preseleccionado de bacteria, y preferiblemente la bacteria *E. coli*.
3. El uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el pH del revestimiento hidrófilo se controla adicionalmente para que esté en el intervalo de 5,0 – 6,0.
4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pH del revestimiento hidrófilo se controla adicionalmente para que esté por debajo de 7,0.
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pH del revestimiento hidrófilo se controla por medio de un tampón de pH, y preferiblemente un tampón de citrato o de fosfato.
6. El uso según la reivindicación 5, en el que el tampón de pH se provee en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de la solución tampón en el revestimiento hidrófilo, cuando éste se encuentre humectado, en el intervalo de 5-80 mmolar.
7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la como mínimo una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) se incorpora en un fluido humectante, que se puede usar para proveer una propiedad superficial de baja fricción de un revestimiento hidrófilo del dispositivo médico mediante el tratamiento con dicho fluido humectante, para hacer que el revestimiento hidrófilo sea antibiótico cuando se active por dicho fluido humectante.
8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la como mínimo una sal de ácido orgánico se incorpora en el revestimiento hidrófilo.
9. Un método de hacer antimicrobiano un revestimiento hidrófilo de un dispositivo médico, que comprende las etapas de:
- proveer un sustrato de dispositivo médico;
  - proveer un revestimiento hidrófilo sobre dicho sustrato de dispositivo médico;
  - incorporar una sal de ácidos orgánicos en el revestimiento hidrófilo para hacer que el revestimiento hidrófilo sea antimicrobiano, en donde la concentración de la sal (o de las sales) de ácido orgánico (o de los ácidos orgánicos) esté en el intervalo de 600- 900 mOsm/dm<sup>3</sup> en el revestimiento hidrófilo, cuando éste se encuentre humectado, y en el que el ácido orgánico (o los ácidos orgánicos) es un benzoato o un sorbato; y
  - controlar el pH del revestimiento hidrófilo para que esté en el intervalo de 4,0 8,0.
10. El método de la reivindicación 9, que comprende además la etapa de controlar el pH del revestimiento hidrófilo para que esté en el intervalo de 5,0 – 6,0.
11. Un dispositivo médico que tiene sobre como mínimo una parte de su superficie un estrato superficial hidrófilo para producir una propiedad superficial de baja fricción de la superficie mediante el tratamiento con un fluido humectante, en el que el revestimiento hidrófilo comprende como mínimo una sal de ácido orgánico (o de ácidos orgánicos) y un tampón de pH, para hacer antimicrobiano al revestimiento hidrófilo cuando éste se encuentre humectado con el fluido humectante, en el que la sal de ácido orgánico se provee en una cantidad suficiente para hacer que la concentración de la sal en el revestimiento hidrófilo cuando éste se encuentre humectado esté en el intervalo de 600-900 mOsm/dm<sup>3</sup>, y en el que la sal del ácido orgánico (o de los ácidos orgánicos) es un benzoato o un sorbato, caracterizado porque el tampón de pH está destinado a estabilizar el pH en el revestimiento hidrófilo cuando éste se encuentre humectado a un valor en el intervalo de 4,0 – 8,0.
12. El dispositivo médico según la reivindicación 11, en el que el tampón de pH es un fosfato, que comprende, por ejemplo, sodio o potasio, o un tampón de citrato.
13. El dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que el tampón de pH está destinado a estabilizar el pH del revestimiento hidrófilo cuando éste se encuentre humectado a un valor comprendido en el intervalo 5,0- 6,0.

14. El dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el tampón de pH se provee en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de la solución tampón en el revestimiento hidrófilo, cuando éste se encuentre humectado, en el intervalo 5- 80 mMolar.

5 15. El dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el dispositivo médico es un catéter urinario.



**Fig. 1**



*Fig. 2*