

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 441**

51 Int. Cl.:  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 29/14** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09180019 .3**  
96 Fecha de presentación: **18.12.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2338535**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2011**

54 Título: **Dispositivo médico para uso durante un tiempo breve con agente antibacteriano liberable rápidamente**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.11.2012**

73 Titular/es:  
**DENTSPLY IH AB (100.0%)**  
**Aminogatan 1**  
**431 21 Mölndal , SE**

72 Inventor/es:  
**WEDLIN, CHARLOTTE;**  
**WESTMAN, EVA-HELENA y**  
**LUNDAHL, JOHAN**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 391 441 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

Dispositivo médico para uso durante un tiempo breve con agente antibacteriano liberable rápidamente.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un catéter urinario intermitente que comprende un material de sustrato y un revestimiento superficial hidrófilo dispuesto sobre al menos una parte de la superficie de dicho material de sustrato. El catéter comprende además un agente antibacteriano, y proporciona una liberación eficaz de dicho agente antibacteriano. Además, la invención se refiere a un método para la producción de tal dispositivo médico.

Antecedentes de la invención

10 Es conocido revestir dispositivos médicos, por ejemplo catéteres para introducción en cavidades humanas tales como vasos sanguíneos, órganos digestivos y el sistema urinario, con un revestimiento hidrófilo, al menos sobre la superficie de la parte insertable que es introducida o entra en contacto con membranas mucosas, etc., durante la introducción del dispositivo. Una ventaja de semejante revestimiento hidrófilo es que se vuelve extremadamente resbaladizo cuando se hincha con agua, preferiblemente inmediatamente antes de la introducción en el cuerpo humano y por lo tanto asegura una introducción sustancialmente indolora con daños mínimos en el tejido.

15 Se conoce un gran número de métodos para la producción de revestimientos superficiales hidrófilos. Por ejemplo, en el documento EP 0 093 093 se describe un procedimiento de revestimiento hidrófilo conocido en el cual se utiliza isocianato para formar una red de poliurea con el fin de conectar PVP hidrófila al sustrato. Además, el documento EP 0 217 771 describe un método para añadir un compuesto que incrementa la osmolalidad a un revestimiento hidrófilo semejante, con el fin de mejorar las propiedades de retención de agua y de baja fricción del revestimiento. Además, el documento WO 98/58989 describe un revestimiento hidrófilo que se reticula por irradiación, y que incorpora en el mismo un compuesto soluble en agua que incrementa la osmolalidad.

20 Sin embargo, a pesar del cumplimiento de las directivas sobre esterilidad, etc., el uso de dispositivos médicos, y en particular la introducción de dispositivos médicos en aberturas corporales naturales y artificiales, implica un riesgo de contaminación bacteriana. Por ejemplo, la inserción y el mantenimiento de catéteres urinarios plantean un problema con respecto a infecciones asociadas a los catéteres. Cuando se introducen en la cavidad humana dispositivos médicos tales como un catéter, se puede atravesar la barrera de defensa humana normal, lo que puede dar como resultado la introducción de bacterias, hongos, virus, o células organizadas como tejido o múltiples. La infección del tracto urinario (ITU) es, por ejemplo, un problema asociado al uso de catéteres urinarios, entre ellos catéteres hidrófilos con revestimientos hidrófilos para uso intermitente. Se calcula que casi una cuarta parte de los pacientes hospitalizados por lesión de médula espinal desarrollan ITU sintomática durante su estancia hospitalaria. Los bacilos Gram-negativos representan casi el 60-70% de los casos de ITU, los enterococos aproximadamente el 25% y las especies de Candida aproximadamente el 10%. Es bien sabido que las personas sometidas a cateterismo uretral intermitente como rutina diaria tienen a menudo problemas de ITU sintomática.

25 Con este fin, y para mantener la esterilidad y limpieza del dispositivo médico, se pueden revestir dispositivos médicos, tales como catéteres urinarios, con un compuesto antimicrobiano para la prevención de la infección bacteriana. El documento US 2006/0240069, por ejemplo, describe el uso de al menos una sal de ácido o ácidos orgánicos, y preferiblemente un benzoato o un sorbato, como agente antimicrobiano. Además, el documento WO 00/09173 describe una composición estabilizada que posee actividad antibacteriana, antivírica y/o antifúngica, caracterizada porque comprende un compuesto de plata. Se pueden introducir composiciones de plata estabilizadas frente a la luz en catéteres o dispositivos médicos similares.

30 Durante muchos años se han utilizado la plata y las sales de plata como agentes antimicrobianos. También se han utilizado sales, coloides y complejos de plata para prevenir y controlar infecciones. Por ejemplo, se ha utilizado de forma tópica plata metálica coloidal para conjuntivitis, uretritis y vaginitis. También se ha hallado que otros metales, tales como oro, zinc, cobre y cerio, poseen propiedades antimicrobianas, tanto solos como en combinación con plata. Se ha demostrado que estos y otros metales procuran un comportamiento antimicrobiano incluso en cantidades mínimas, propiedad que es denominada "efecto oligodinámico."

35 En los documentos US 7 378 156 y EP 1 688 470 se describen otros ejemplos de dispositivos médicos que tienen un revestimiento hidrófilo y una composición antimicrobiana, por ejemplo plata, dispuesta como una capa separada o introducida en la capa hidrófila.

40 Sin embargo, constituye un problema de los métodos conocidos de empleo de metales oligodinámicos como agentes antimicrobianos y antibacterianos en dispositivos médicos el hecho de que es difícil controlar la liberación de los iones de metal oligodinámico. Si la tasa de liberación es demasiado baja, las propiedades antibacterianas serían inadecuadas, y a la vez una tasa de liberación demasiado alta puede resultar incómoda e incluso perjudicial para el paciente, y también origina un producto más costoso. Además, una tasa de liberación demasiado alta puede dar lugar a una pérdida sustancial de compuesto oligodinámico en la solución humectante, que conduce nuevamente a la insuficiencia de propiedades antibacterianas en la situación de uso prevista. Por consiguiente,

existe la necesidad de un dispositivo médico mejorado del tipo antes discutido, en el cual se pueda controlar con más precisión la tasa de liberación de los iones de metal oligodinámico.

Sumario de la invención

5 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un catéter urinario intermitente y un método para producir este dispositivo médico, que permitan un control mejorado de la tasa de liberación de un agente antimicrobiano o antibacteriano, aliviando de ese modo los problemas antes discutidos de las soluciones hasta ahora conocidas.

Este objeto se consigue con un catéter urinario intermitente y un método de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se provee un método para proporcionar un catéter urinario intermitente con actividad antibacteriana, que comprende los pasos de

proveer un material de sustrato revestido con un polímero hidrófilo, presentando dicho polímero hidrófilo una baja fricción cuando está humedecido;

15 proveer una solución coloidal que comprende partículas reducidas químicamente de un metal oligodinámico y un polímero hidrófilo, siendo dicho polímero hidrófilo el mismo que en el revestimiento del material de sustrato; y

sumergir dicho material de sustrato en la solución, con lo cual las partículas coloidales tienen un tamaño dentro del intervalo de 1 - 200 nm.

20 Los autores de la presente invención han hallado, sorprendentemente, que mediante la inmersión del sustrato revestido en una solución coloidal que comprende partículas reducidas químicamente de un metal oligodinámico y un polímero hidrófilo, en donde el polímero hidrófilo es el mismo que en el revestimiento del material de sustrato, se obtiene en el revestimiento una alta concentración de partículas coloidales del metal oligodinámico y el polímero hidrófilo. Además, se ha hallado que la liberación de dichas partículas cuando el revestimiento está en un estado humedecido durante el uso subsiguiente del dispositivo médico, por ejemplo cuando se inserta el catéter urinario en la uretra, es muy eficaz, permitiendo que una parte sustancial de las partículas sean liberadas en un período de tiempo relativamente corto. De este modo, una parte sustancial de las partículas son liberadas y actúan activamente como agentes antibacterianos. Las partículas liberadas también continúan siendo activas durante un tiempo sustancial después de la liberación. De este modo, cuando se utilizan en catéteres urinarios para cateterismo intermitente, las partículas liberadas permanecerán en la uretra y en la vejiga urinaria incluso aunque se retire el catéter, y en consecuencia proporcionarán un efecto antibacteriano también entre cateterismos.

30 De este modo se hace posible adaptar eficazmente las propiedades antibacterianas del dispositivo médico al uso previsto, y optimizar el efecto antibacteriano y al mismo tiempo impedir eficazmente cualquier liberación excesiva de iones antibacterianos, que pudiera ser perjudicial para el paciente.

35 Sin intención de quedar ligado a ninguna teoría, se supone que la razón de la liberación sumamente eficaz de plata desde el dispositivo médico de acuerdo con la presente invención se debe, al menos en parte, a la gran superficie de contacto proporcionada por las pequeñas partículas coloidales, y al vínculo relativamente débil que une las partículas al revestimiento del dispositivo médico.

40 El polímero hidrófilo de la solución coloidal funciona como un agente estabilizante, limitando el crecimiento de las partículas coloidales a un tamaño deseado. Además, las partículas coloidales resultantes constituirán el polímero hidrófilo. Se supone que el presente polímero hidrófilo forma así una capa exterior sobre las partículas, es decir, semejante a una encapsulación del contenido interno metálico. La inclusión de polímero hidrófilo sobre las partículas coloidales proporciona también una muy buena adherencia al revestimiento hidrófilo del dispositivo médico, proporcionando, al mismo tiempo, una elevada concentración de partículas coloidales en el revestimiento después de la inmersión, y también una conexión relativamente débil entre las partículas y el revestimiento, lo que permite una liberación rápida y fiable de las partículas e iones durante el uso posterior.

45 Por "solución coloidal" se entiende, en el contexto de esta solicitud, una solución en la cual las partículas están presentes con un tamaño de grano tan pequeño que se dispersaran uniformemente por todo el disolvente y mantienen una apariencia homogénea. Sin embargo, las partículas de la sustancia dispersada sólo están suspendidas en la mezcla, a diferencia de una solución, en donde están completamente disueltas. La "solución coloidal" también puede denominarse un "sistema coloidal". Las partículas coloidales tienen un diámetro de entre  
50 aproximadamente 1 y 200 nanómetros. Tales partículas son normalmente invisibles con un microscopio óptico, aunque su presencia puede confirmarse indirectamente por la dispersión de luz o mediante el uso de un ultramicroscopio o un microscopio electrónico.

Por "metales oligodinámicos" se entienden, en esta solicitud, cualesquiera metales que tengan un comportamiento antimicrobiano o antibacteriano incluso en cantidades mínimas. Son ejemplos de tales metales oligodinámicos la

plata, por ejemplo, en la forma de sales, coloides y complejos de plata, y otros metales, tales como oro, zinc, cobre y cerio.

5 El metal oligodinámico de la capa antibacteriana comprende preferiblemente plata. Los iones de plata tienen un efecto antibacteriano bien documentado y eficaz, y también se ha hallado que son adecuadamente controlables por medio de una capa superior hidrófila de un espesor adecuado. Dado que las partículas comprenden plata cristalizada, la liberación de iones de plata desde las partículas continuará durante un tiempo sustancial después de la liberación de las partículas.

10 El polímero hidrófilo del revestimiento superficial hidrófilo es preferiblemente al menos uno de: compuestos polivinílicos, polilactamas, en particular tales como polivinilpirrolidonas, polisacáridos, en particular heparina, dextrano, goma xantana, polisacáridos derivatizados, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poliuretanos, poliácridatos, polihidroxiacrilatos, polimetacrilatos, poliácridamidas, poli(óxidos de alquileo), en particular poli(óxidos de etileno), poli(alcoholes vinílicos), poliamidas, poli(ácido acrílico), copolímeros de los polímeros antes mencionados, copolímeros de compuestos vinílicos y acrilatos o anhídridos, copolímeros de vinilpirrolidona y acrilato de hidroxietilmetilo, copolímeros catiónicos de polivinilpirrolidona y copolímero de poli(éter metilvinílico) y anhídrido de ácido maleico. Preferiblemente, el revestimiento superficial hidrófilo comprende un polímero hidrófilo que consigue una fricción superficial significativamente reducida cuando está humedecido con un líquido humectante. Muy preferiblemente, el revestimiento superficial hidrófilo comprende polivinilpirrolidona (PVP).

La preparación de la solución coloidal comprende preferiblemente mezclar una sal de metal oligodinámico en un disolvente junto con un agente reductor y el polímero hidrófilo.

20 Cuando el metal oligodinámico es plata, la sal de metal oligodinámico está seleccionada preferiblemente del grupo consistente en  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{AgSO}_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AgBF}_4$ ,  $\text{AgIO}_3$ ,  $\text{AgCl}$ ,  $\text{AgI}$  y  $\text{AgBr}$ . Muy preferiblemente, la sal de metal oligodinámico es nitrato de plata.

25 El disolvente es preferiblemente agua y/o etanol. Muy preferiblemente, el disolvente es agua, ya que es fácil de usar y no deja residuos nocivos, etc., y también es muy económica. Sin embargo, también son factibles disolventes alternativos, tales como metanol o cloruro de metileno.

30 El agente reductor está seleccionado preferiblemente del grupo consistente en boranos, hidruro de cobre, diborano, hidruro de diisobutilaluminio, ácido ascórbico, sulfuro de dimetilo-borano, formaldehído, ácido fórmico, hidrazina, isopropanol, hidruro de litio y aluminio, tetrahidridoaluminato de litio, níquel, borohidruro de níquel, ácido oxálico, polimetilhidrosiloxano, bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrosulfito de sodio, tetrahidrobtorato de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, tributilestannano, hidruro de tributilestaño, triclorosilano, trifenilfosfina, fosfito de trifenilo, trietilsilano, tris(trimetilsilil)silano y borohidruro de sodio. Muy preferiblemente, el agente reductor es ácido ascórbico.

35 El polímero hidrófilo es preferiblemente al menos uno de: compuestos polivinílicos, polilactamas, en particular tales como polivinilpirrolidonas, polisacáridos, en particular heparina, dextrano, goma xantana, polisacáridos derivatizados, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poliuretanos, poliácridatos, polihidroxiacrilatos, polimetacrilatos, poliácridamidas, poli(óxidos de alquileo), en particular poli(óxidos de etileno), poli(alcoholes vinílicos), poliamidas, poli(ácido acrílico), copolímeros de los polímeros antes mencionados, copolímeros de compuestos vinílicos y acrilatos o anhídridos, copolímeros de vinilpirrolidona y acrilato de hidroxietilmetilo, copolímeros catiónicos de polivinilpirrolidona y copolímero de poli(éter metilvinílico) y anhídrido de ácido maleico. Muy preferiblemente, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

El revestimiento hidrófilo forma preferiblemente una red de poliurea, y muy preferiblemente la red de poliurea está dispuesta para formar un enlace covalente con grupos de hidrógeno activo del sustrato. Como alternativa, el revestimiento hidrófilo puede formar un enlace éster o un enlace de epoxi a grupos de hidrógeno activo del sustrato.

45 Según una realización, el revestimiento del material de sustrato puede realizarse mediante un procedimiento que comprende los pasos de: aplicar secuencialmente a la superficie del sustrato primeramente una solución que comprende entre 0,05 y 40% (peso a volumen) de un compuesto de isocianato y, posteriormente, una solución que contiene entre 0,5 y 50% (peso a volumen) de polivinilpirrolidona, y curar a una temperatura elevada.

50 Sin embargo, también son factibles otros revestimientos hidrófilos, tales como un revestimiento que comprenda polímeros hidrófilos reticulados directamente al sustrato. La reticulación se puede realizar por medio de irradiación, por ejemplo, mediante haces de electrones o luz UV.

La presente invención es particularmente adecuada para catéteres urinarios para uso durante un tiempo breve, e intermitente. El término "uso durante un tiempo breve" indica un uso que está limitado en el tiempo y, en particular, está limitado a un período de tiempo inferior a 15 minutos, y preferiblemente inferior a 10 minutos, y muy preferiblemente inferior a 5 minutos.

55 No obstante, el método de producción también es útil para muchos otros tipos de dispositivos médicos que tengan un revestimiento hidrófilo.

La presente invención es utilizable para una gran variedad de materiales de sustrato diferentes. Sin embargo, el sustrato está constituido preferiblemente por un material polimérico. El sustrato puede comprender, por ejemplo, al menos uno de: poliuretanos, cauchos de látex, cauchos de silicona, otros cauchos, poli(cloruro de vinilo) (PVC), otros polímeros vinílicos, poliésteres, poliacrilatos, poliamidas, poliolefinas, elastómeros termoplásticos, copolímeros de bloques de estireno (SBS), o amida de bloques de poliéter (PEBA).

La solución para revestimiento puede comprender además un compuesto que incrementa la osmolalidad, tal como el cloruro de sodio, disuelto. También son factibles otros compuestos que incrementan la osmolalidad, tales como la urea y los compuestos que incrementan la osmolalidad discutidos en el documento EP 0 217 771, siendo dicho documento incorporado en el presente por referencia. De manera adicional o alternativa, también es posible proporcionar compuesto que incrementa la osmolalidad en el fluido humectante.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un catéter urinario intermitente, con actividad antibacteriana, que comprende un material de sustrato y un revestimiento superficial de polímero hidrófilo dispuesto sobre al menos una parte de la superficie de dicho material de sustrato, presentando dicho polímero hidrófilo una baja fricción cuando está humedecido, en donde dicho revestimiento comprende además partículas coloidales de un metal oligodinámico, en donde las partículas coloidales tienen un tamaño dentro del intervalo de 1 - 200 nm.

Por medio de estos últimos aspectos de la invención se pueden obtener ventajas y formas de realización específicas similares a las discutidas en relación con el primer aspecto y realizaciones discutidos.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes y se dilucidarán a partir y con referencia a las realizaciones que se describen en lo que sigue.

#### Descripción de realizaciones preferidas

En la descripción detallada que sigue se describirán realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, debe entenderse que las características de las diferentes realizaciones son intercambiables entre las realizaciones, y pueden ser combinadas de diferentes maneras, salvo que se indique específicamente otra cosa.

En el caso de los catéteres, al menos una parte de un tubo alargado forma una longitud insertable para ser insertada a través de una abertura corporal del usuario, por ejemplo la uretra en caso de un catéter urinario. Por longitud insertable se entiende normalmente, en el contexto de un catéter hidrófilo, aquella longitud del tubo alargado que está revestida con un material hidrófilo, por ejemplo PVP, y que se puede insertar en la uretra del paciente. Típicamente, medirá 80 - 140 mm para un paciente femenino y 200 - 350 mm para un paciente masculino.

El eje o tubo alargado del catéter está constituido por un material de sustrato. Los sustratos pueden estar constituidos por cualquier material polímero, que son bien conocidos en el campo técnico y a los cuales se adhieren dichos polímeros hidrófilos, tales como poliuretanos, cauchos de látex, otras gomas, poli(cloruro de vinilo), otros polímeros vinílicos, poliésteres y poliacrilatos. Sin embargo el sustrato está constituido preferiblemente por una mezcla polimérica que comprende una poliolefina y una composición que tiene moléculas con grupos de hidrógeno activo, y preferiblemente una composición que tiene moléculas con grupos de hidrógeno activo. La poliolefina puede comprender al menos un polímero seleccionado del grupo de polietileno, polipropileno, y copolímero de bloques de estireno (SBS). La composición que tiene moléculas con grupos de hidrógeno activo puede ser un polímero que tenga grupos de hidrógeno activo unidos al polímero a través de nitrógeno, por ejemplo poliamida o poliuretano.

Está dispuesto un revestimiento hidrófilo sobre al menos parte del sustrato que forma el eje del catéter, y sobre la capa de revestimiento antibacteriano antes discutida. El revestimiento de polímero hidrófilo puede comprender material seleccionado de: compuestos polivinílicos, polisacáridos, poliuretanos, poliacrilatos o copolímeros de compuestos vinílicos y acrilatos o anhídridos, en especial poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, heparina, dextrano, goma xantana, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímero de vinilpirrolidona y acrilato de hidroxietilmetilo o copolímero de poli(éter metilvinílico) y anhídrido de ácido maleico. El polímero hidrófilo preferido es la polivinilpirrolidona.

Se describirá ahora con más detalle un método preferido para revestir el sustrato. Preferiblemente, la superficie exterior del eje alargado se reviste con un revestimiento hidrófilo estable mediante la aplicación secuencial a la superficie del sustrato de, primeramente, una solución que comprende entre 0,05 y 40% (peso a volumen) de un compuesto de isocianato y, a continuación, una solución que contiene entre 0,5 y 50% (peso a volumen) de polivinilpirrolidona, y el curado a una temperatura elevada. La solución de isocianato puede contener ventajosamente entre 0,5 y 10% (peso a volumen) del compuesto de isocianato, y preferiblemente puede contener entre 1 y 6% (peso a volumen) del compuesto de isocianato. En general, la solución de isocianato sólo necesita estar brevemente en contacto con la superficie, por ejemplo de 5 a 60 segundos.

La aplicación de la solución de isocianato a la superficie del sustrato da como resultado que se forme sobre la superficie del sustrato un revestimiento que tiene grupos isocianato sin reaccionar. La aplicación de la solución de polivinilpirrolidona a la superficie del sustrato da entonces como resultado la formación de un revestimiento de interpolímero hidrófilo de polivinilpirrolidona-poliurea. El curado de este revestimiento hidrófilo une los compuestos de isocianato entre sí para formar una red estable no reactiva que fija la polivinilpirrolidona hidrófila. De manera

- 5 ventajosa, el curado tiene lugar en presencia de un gas que contiene agua, por ejemplo el aire ambiente, para permitir que los grupos isocianato reaccionen con el agua para producir una amina que reacciona rápidamente con otros grupos isocianato formando una red de urea. Además, el método puede comprender los pasos de evaporar el disolvente de la solución de isocianato antes de la aplicación de la solución de polivinilpirrolidona y evaporar el disolvente de la solución de polivinilpirrolidona antes del curado del revestimiento hidrófilo. Esto puede realizarse, por ejemplo, mediante secado por aire.
- 10 El compuesto de isocianato comprende preferiblemente al menos dos grupos isocianato sin reaccionar por molécula. El isocianato puede estar seleccionado de 2,4-toluenodiisocianato y 4,4'-difenilmetanodiisocianato, o bien un pentámero de hexametilendiisocianato y toluenodiisocianato de tipo cianurato, o bien biuret de hexametilendiisocianato trimerizado o mezclas de los mismos.
- El disolvente para el compuesto de isocianato es preferiblemente uno que no reaccione con los grupos isocianato. El disolvente preferido es cloruro de metileno, pero también es posible utilizar acetato de etilo, acetona, cloroformo, metiletilcetona y dicloruro de etileno, por ejemplo.
- 15 Para acortar los tiempos de reacción necesarios y los tiempos de curado se pueden añadir catalizadores adecuados para el curado del isocianato. Se pueden disolver estos catalizadores tanto en la solución de isocianato como en la solución de polivinilpirrolidona, pero preferiblemente se disuelven en esta última. Son especialmente útiles diferentes tipos de aminas, por ejemplo diaminas, pero también, por ejemplo, trietilendiamina. Se emplea preferiblemente una amina alifática que sea volatilizable a las temperaturas de secado y de curado que se emplean para el revestimiento y que, además, no sea tóxica. Son ejemplos de aminas adecuadas la N,N'-dietiletilendiamina, hexametilendiamina, etilendiamina, paradiaminobenceno, diéster de ácido para-aminobenzoico con 1,3-propanodiol, y diaminobiciclooctano.
- 20 La polivinilpirrolidona utilizada tiene preferiblemente un peso molecular medio de entre 104 y 107, siendo el peso molecular medio más preferido aproximadamente 105. Se encuentra disponible comercialmente polivinilpirrolidona con dicho peso molecular, por ejemplo bajo la marca comercial Kollidon® (BASF). Son ejemplos de disolventes adecuados para la polivinilpirrolidona que se pueden utilizar el cloruro de metileno (preferido), acetato de etilo, acetona, cloroformo, metiletilcetona y dicloruro de etileno. La proporción de polivinilpirrolidona en la solución se sitúa preferiblemente entre 0,5 y 10% (peso a volumen) y muy preferiblemente entre 2 y 8% (peso a volumen). La polivinilpirrolidona en el disolvente se aplica por inmersión, rociado o similar durante un corto período de tiempo, por ejemplo, durante 5 a 50 segundos.
- 25 El curado del revestimiento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 50 a 130°C, por ejemplo en un horno, durante un tiempo de 5 a 300 minutos.
- Sin embargo, también es factible el uso de otros tipos de revestimientos hidrófilos, por ejemplo revestimientos reticulados por medio de radiación UV o de haz de electrones.
- 35 Se incorporan adicionalmente en el revestimiento partículas coloidales que incluyen un metal oligodinámico, preferiblemente plata, y el mismo polímero hidrófilo que en el revestimiento. Preferiblemente, estas partículas coloidales se introducen después de la formación del revestimiento sobre el sustrato, y muy preferiblemente mediante inmersión del dispositivo médico revestido en una solución coloidal.
- La solución coloidal se prepara preferiblemente mezclando una sal de metal oligodinámico en un disolvente junto con un agente reductor y el polímero hidrófilo.
- 40 Cuando el metal oligodinámico es plata, la sal de metal oligodinámico está seleccionada preferiblemente del grupo consistente en  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{AgSO}_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AgBF}_4$ ,  $\text{AgIO}_3$ ,  $\text{AgCl}$ ,  $\text{AgI}$  y  $\text{AgBr}$ . Muy preferiblemente, la sal de metal oligodinámico es nitrato de plata. El disolvente es preferiblemente agua y/o etanol. El agente reductor es preferiblemente ácido ascórbico ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ ).
- 45 Preferiblemente, si la solución coloidal comprende 100 partes en peso de metal oligodinámico, por ejemplo plata, y en particular nitrato de plata, comprende además las correspondientes cantidades relativas, es decir, relativas al metal oligodinámico, de 20 - 100 partes en peso del polímero hidrófilo, y en particular PVP, y más preferiblemente 50 - 100 partes en peso, y muy preferiblemente 75 - 85 partes en peso. Más aún, la solución coloidal comprende preferiblemente las correspondientes cantidades relativas de 0,01 - 10 partes en peso del agente reductor, y en particular ácido ascórbico, y más preferiblemente 0,1 - 1,0 partes en peso, y muy preferiblemente 0,3 - 0,7.
- 50 El revestimiento puede comprender también un compuesto que incrementa la osmolalidad, tal como se enseña, por ejemplo, en el documento EP 0 217 771. Por ejemplo, el revestimiento hidrófilo puede contener un compuesto que incrementa la osmolalidad, por ejemplo una sal inorgánica seleccionada de cloruros, yoduros, citratos y benzoatos de sodio y de potasio. De manera adicional o alternativa, también es posible proveer el compuesto que incrementa la osmolalidad en el fluido humectante.

Resultados experimentales 1

En una primera línea de experimentos, se prepararon catéteres utilizando un material de sustrato a base de una combinación de los materiales polipropeno, polieteno-poliamida y copolímero de estireno-eteno/buteno, que se comercializa generalmente bajo el nombre comercial de Meliflex.

5 Los sustratos fueron revestidos con un revestimiento hidrófilo. Más específicamente, se utilizó un procedimiento de revestimiento en sí conocido, en el cual se utiliza isocianato para formar una red de poliurea con el fin de fijar PVP. Más específicamente, el revestimiento de acuerdo con el ejemplo comparativo se preparó sumergiendo los sustratos durante 15 segundos en una solución de imprimación que comprendía un diisocianato (denominado Desmodur IL), que estaba disuelto en cloruro de metileno a una concentración de 2% (peso/volumen). Después se secaron los  
10 catéteres a temperatura ambiente durante 60 segundos, y luego se sumergieron durante 3 segundos en una solución que contenía 7% (peso/volumen) de polivinilpirrolidona (PVP K90) disuelta en cloruro de metileno. A continuación se dejó que los catéteres escurrieran a 35°C durante 30 minutos, y después fueron curados durante 60 minutos a 80° C, y finalmente se dejó que se enfriaran hasta la temperatura ambiente y se enjuagaron con agua.

15 Después de esto se sumergieron los catéteres revestidos en soluciones coloidales que comprendían partículas de plata coloidal. Para ello se utilizaron diferentes soluciones coloidales, que tenían diferentes concentraciones de plata, partículas de plata coloidal de diversos tamaños, etc. Los catéteres fueron sumergidos en la solución coloidal durante 5 minutos, y posteriormente se secaron durante 5 horas a 85°C.

Después se envasaron los catéteres y se esterilizaron por radiación con una dosis mínima de 25 kGy en el producto.

20 La solución coloidal se preparó utilizando diferentes cantidades de tres soluciones diferentes, donde dichas soluciones eran:

- Solución 1: 0,009 g de ácido ascórbico en 500 ml de agua desmineralizada (0,1 mM)
- Solución 2: 0,198 g de AgNO<sub>3</sub> en 580,5 ml de agua desmineralizada (2 mM)
- Solución 3: 0,162 g de PVP (K30) en 292,5 ml de agua desmineralizada (5 mM).

25 Primeramente se mezclaron la Solución 3 y la Solución 2, y se agitó y se calentó. Cuando la solución combinada hubo alcanzado una cierta temperatura, se añadió una cantidad especificada de Solución 1. Para la preparación de las diversas soluciones coloidales se añadió Solución 1 (0,1 mM) a diferentes temperaturas y en diferentes cantidades.

30 La concentración de partículas de plata coloidal y el tamaño de las partículas coloidales de las soluciones coloidales resultantes se calcularon basándose en mediciones de espectroscopia ultravioleta-visible. También se calculó la proporción de plata procedente del nitrato de plata que se estaba transformando en partículas coloidales.

35 La actividad antibacteriana se ensayó con un método que simulaba una situación real de uso de catéteres urinarios. Así, primeramente se humedecieron los catéteres durante 30 segundos en líquido humectante. Después, se sumergieron los catéteres en una solución que contenía bacterias, para simular orina que contiene bacterias. Más específicamente, la solución contenía Escherichia coli (E. coli) a una concentración de 10<sup>3</sup> UFC/ml. UFC significa aquí "unidades formadoras de colonias". A continuación, las soluciones en las cuales se habían sumergido los catéteres fueron incubada a 37°C durante cuatro horas, para simular el intervalo entre cateterismos. Después se midió la concentración de bacterias en UFC/ml y se comparó con la concentración de partida.

40 En una primera serie de experimentos, la solución coloidal se preparó utilizando toda la Solución 2 (580,5 ml), toda la Solución 3 (292,5 ml), y 50 ml de Solución 1. Tal como se indica en la Tabla 1 a continuación, la Solución 1 se añadió a diversas temperaturas:

*Tabla 1: Variación de temperatura cuando se añade ácido ascórbico*

Solución Ejemplo	Temperatura	Tamaño de partícula coloidal (diámetro)	Número de partículas coloidales	Proporción de plata que forma partículas coloidales
A1	Temperatura ambiente	-	-	-
A2	Temperatura ambiente, y posterior calentamiento hasta	60 nm	1,2 E+11	20%

	95°C			
A3	60°C	90 nm	1,2 E+11	60%
A4	80°C	70 nm	4,0 E+11	90%
A5	90°C	60 nm	6,5 E+11	80%
A6	95°C	60 nm	6,5 E+11	85%

A partir de las mediciones presentadas en la Tabla 1, se pueden hacer las siguientes observaciones:

- No se formaron partículas de plata coloidal a temperatura ambiente.
  - Sin embargo, la mezcla de las soluciones a temperatura ambiente y posterior calentamiento dio como resultado la formación de partículas coloidales.
  - El tamaño de las partículas coloidales fue esencialmente el mismo para las soluciones calentadas a 90 y 95°C, con independencia de si el calentamiento se había producido antes o después de la adición del agente reductor (ácido ascórbico).
  - El calentamiento a 80°C dio como resultado partículas coloidales de mayor tamaño, y el calentamiento a 60°C dio como resultado partículas aún más grandes.
  - Por consiguiente, se concluye que temperaturas más bajas generan partículas más grandes, y que el tamaño de partícula resultante puede ser controlado mediante el control de la temperatura.
  - Se forman mayores cantidades de partículas coloidales a una temperatura elevada que a temperaturas más bajas.
  - Una proporción significativamente mayor de la plata disponible forma partículas coloidales cuando el calentamiento se produce antes de la adición del agente reductor (ácido ascórbico) que cuando el calentamiento se produce después de la mezclado.
  - Mayores temperaturas de mezclado procuran que una mayor proporción de la plata disponible forme partículas coloidales.
- Se ensayó el efecto antibacteriano de todas las soluciones A2-A6 sobre E. coli, y se encontró que presentaban una excelente actividad antibacteriana.
- Las soluciones A3 y A5 fueron utilizadas además para la preparación de catéteres, en el procedimiento descrito más arriba.
- También se ensayó la retención de agua de los catéteres después de 1 minuto y de 6 minutos, respectivamente. Se comparó la retención de agua con catéteres preparados de la forma anteriormente discutida, pero sin la etapa adicional de sumergir los catéteres en una solución antibacteriana. El resultado de estas mediciones fue que todos los catéteres tenían suficiente capacidad de retención de agua. La retención de agua de los catéteres sumergidos en Solución A3 era esencialmente la misma que la de catéteres de referencia que no habían sido sumergidos en ninguna solución antibacteriana. La retención de agua de los catéteres sumergidos en Solución A5 fue ligeramente inferior, pero todavía suficiente para el uso como catéteres urinarios.
- Se ensayó la actividad antibacteriana de los catéteres sobre E. coli. Como comparación, se ensayaron catéteres de referencia que no habían sido sumergidos en solución antibacteriana. Cuando se utilizaron catéteres de referencia, la concentración de bacterias aumentó desde el valor inicial de aproximadamente  $1 \cdot 10^3$  UFC/ml hasta  $3,9 \cdot 10^5$  en la solución (orina sintética). Cuando se utilizaron los catéteres de acuerdo con la invención, es decir, los catéteres sumergidos en Solución A3 y Solución A5, la concentración de bacterias en la solución disminuyó desde el valor inicial de aproximadamente  $10^3$  log UFC/ml a menos de  $10^1$  log UFC/ml (por debajo del límite de detección). En consecuencia, se obtuvo una actividad antibacteriana significativa en los catéteres preparados de acuerdo con la invención. Además, no se observó diferencia en este sentido entre los catéteres preparados con Solución A3 y los catéteres preparados con Solución A5.
- Además, se analizó la cantidad total de plata en los catéteres preparados con Solución A3 y A5, respectivamente, y la cantidad de plata liberada en orina sintética y en un tampón de fosfato, respectivamente. En este caso, primeramente se sumergieron los mismos catéteres en la solución tampón de fosfato, para simular un paso inicial de activación o humectación de los catéteres, y después se sumergieron en orina sintética, para simular el uso posterior

5 de los catéteres, cuando son introducidos en la uretra del paciente. La cantidad de plata que queda en el catéter después de su uso corresponde a la cantidad total de plata antes del uso, menos la cantidad de plata liberada en el tampón de fosfato y menos la cantidad de plata liberada en la orina sintética. Primero se sumergieron los catéteres durante 30 segundos en el tampón de fosfato, lo que corresponde a un tiempo típico de humectación recomendada para catéteres urinarios hidrófilos, y después se sumergieron en orina sintética durante 5 minutos, lo que corresponde a una duración típica de cateterismo para catéteres urinarios intermitentes. Los resultados se presentan en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Liberación de plata desde los catéteres

Catéter	Cantidad media total de plata [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en tampón de fosfato [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en orina sintética [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Solución A3	$1,40 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,14$	$0,25 \pm 0,11$
Solución A5	$1,12 \pm 0,19$	$0,45 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,10$

10 A partir de las mediciones presentadas en la Tabla 2, se pueden hacer las siguientes observaciones:

- La cantidad total de plata en los catéteres es mayor en el caso de los catéteres preparados con Solución A3.
- La tasa de liberación de plata liberada es mayor en el caso de los catéteres preparados con Solución A5.
- Con ambos catéteres se obtiene una tasa de liberación de plata muy alta, tanto en orina sintética como en tampón de fosfato.

15 En una segunda serie de experimentos, la solución coloidal se preparó utilizando 580,5 ml de Solución 2, 292,5 ml de Solución 3, y diversas cantidades de Solución 1 (véase la Tabla 3 a continuación). La Solución 1 se añadió a una temperatura de 95°C.

Tabla 3: Variación de la cantidad de agente reductor (ácido ascórbico) utilizado

Solución Ejemplo	Cantidad de Solución 1 [ml]	Tamaño de partícula coloidal (diámetro) (nm)	Número de partículas coloidales
B1	10	60	muy pocas
B2	30	60	$0,5 \text{ E}+11$
B3	50	60	$6,5 \text{ E}+11$
B4	70	70	$6,5 \text{ E}+11$
B5	90	80	$6,5 \text{ E}+11$

20 El cálculo del número de partículas coloidales se realizó según el método propuesto en el artículo "Light-Scattering Submicroscopic Particles as Highly Fluorescent Analogs and Their Use as Tracer Labels in Clinical and Biological Applications" (Partículas submicroscópicas fotodispersantes como análogos altamente fluorescentes y su uso como marcas de trazador en aplicaciones clínicas y biológicas) de J. Yguerabide y E. Yguerabide, en Analytical Biochemistry 262, 157-176 (1988).

25 A partir de las mediciones presentadas en la Tabla 3, se pueden hacer las siguientes observaciones:

- El uso de mayores cantidades de ácido ascórbico dio lugar a partículas coloidales más grandes.
- Por consiguiente, se concluye que el tamaño de partícula resultante puede ser controlado mediante el control de la cantidad de agente reductor (ácido ascórbico) utilizado.
- Mayores cantidades de agente reductor (ácido ascórbico) procuran que una mayor proporción de la plata disponible forme partículas coloidales.

30

- Una proporción significativamente mayor de la plata disponible forma partículas coloidales cuando se utilizan 50 ml o más de Solución 1.

En conclusión, estos experimentos demuestran que el tamaño de las partículas coloidales puede ser controlado mediante el control de la temperatura del procedimiento de síntesis y/o la cantidad de agente reductor que se añade.

- 5 Además, está claro que la síntesis es posible incluso a temperaturas relativamente bajas. Se supone que se pueden utilizar temperaturas incluso inferiores a 60 grados. Las temperaturas más bajas proporcionan una síntesis más rápida, lo que hace que la producción sea más rentable.

Resultados experimentales 2

- 10 En una segunda línea de experimentos, se ensayó el agente estabilizante utilizado en lo que antecede, es decir, PVP, que es el mismo polímero hidrófilo que se utiliza en el revestimiento hidrófilo del catéter, comparándolo con otro agente estabilizante comúnmente utilizado, en concreto el poli(ácido acrílico) (PAA).

Los catéteres se prepararon otra vez de la misma manera que se ha discutido más arriba en el apartado de Resultados experimentales 1.

- 15 Después de ello, se sumergieron los catéteres revestidos en soluciones coloidales que comprendían partículas de plata coloidal. Para ello se utilizaron diferentes soluciones coloidales que habían sido preparadas con PVP y PAA, respectivamente.

Después se envasaron los catéteres y se esterilizaron por radiación con una dosis mínima de 25 kGy en el producto.

La solución coloidal C con PVP se preparó utilizando:

- Solución 1C: 0,0009 g de ácido ascórbico en 50 ml de agua desmineralizada (0,1 mM)
- 20 • Solución 2C: 0,198 g de AgNO<sub>3</sub> en 580,5 ml de agua desmineralizada (2 mM)
- Solución 3C: 0,162 g de PVP (K30) en 292,5 ml de agua desmineralizada (5 mM).

Primeramente se mezclaron la Solución 3C y la Solución 2C, y se agitó y se calentó.

Cuando la solución combinada hubo alcanzado una temperatura de 95°C, se añadieron los 50 ml de Solución 1C.

- 25 La solución coloidal D con PAA se preparó de manera ligeramente diferente, con el fin de ser más adecuada para el PAA, utilizando:

- Solución 1D: 0,0352 g de ácido ascórbico en 1000 ml de agua desmineralizada (0,2 mM)
- Solución 2D: 0,034 g de AgNO<sub>3</sub> en 40 ml de agua desmineralizada (5 mM)
- Solución 3D: 0,206 g de PAA en 20 ml de agua desmineralizada (0,05 M).

Primeramente se mezclaron Solución 3D y Solución 2D, y se agitó y se calentó.

- 30 Cuando la solución combinada hubo alcanzado una temperatura de 97°C, se añadió lentamente Solución 1D, gota a gota.

Tanto para la inmersión en la Solución C como para la inmersión en la Solución D se utilizaron tiempos de inmersión de 5 minutos y también de 30 minutos.

- 35 Se emplearon como referencia catéteres preparados de la misma manera que se ha discutido en lo que antecede, pero que no habían sido sumergidos en ninguna solución antibacteriana.

En los catéteres preparados tal como se ha discutido en lo que antecede, el efecto antibacteriano se ensayó de la misma manera que se ha discutido más arriba en el apartado de Resultados experimentales 1. Los resultados se presentan en la Tabla 4 a continuación:

*Tabla 4: Actividad antibacteriana con diferentes agentes estabilizantes*

Catéter	Concentración final log UFC/ml	Crecimiento desde la concentración de partida
Referencia	5,71 ± 0,10	1,89
Solución D (5 minutos)	5,60 ± 0,21	1,77

Solución D (30 minutos)	5,40 ± 0,01	1,58
Solución C (5 minutos)	1,08 ± 0,15	-2,85
Solución C (30 minutos)	1,00 ± 0,00	-2,92

Además, se analizaron en los mismos catéteres la cantidad total de plata y la cantidad de plata liberada en orina sintética y en un tampón de fosfato, respectivamente. En este caso, primeramente se sumergieron los mismos catéteres en el tampón de fosfato, para simular un paso inicial de activación o humectación de los catéteres, y después se sumergieron en orina sintética, para simular el uso posterior de los catéteres, cuando son introducidos en la uretra del paciente. La cantidad de plata que queda en el catéter después de su uso corresponde a la cantidad total de plata antes del uso, menos la cantidad de plata liberada en el tampón de fosfato y menos la cantidad de plata liberada en la orina sintética. Primeramente se sumergieron los catéteres durante 30 segundos en el tampón de fosfato, lo que corresponde a un tiempo típico de humectación recomendada para catéteres urinarios hidrófilos, y después se sumergieron en orina sintética durante 5 minutos, lo que corresponde a una duración típica de cateterismo para catéteres urinarios intermitentes. Los resultados se presentan en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5: Liberación de plata desde los catéteres

Catéter	Cantidad media total de plata [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en tampón de fosfato [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en orina sintética [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Solución D (5 minutos)	0,03	0,01	0,01
Solución D (30 minutos)	0,03	0,01	0,01
Solución C (5 minutos)	3,33	1,16	0,87
Solución C (30 minutos)	2,96	1,00	0,80

De los resultados presentados en las Tablas 4 y 5, se puede deducir lo siguiente:

- Los catéteres preparados utilizando la Solución D, que contiene PAA, tenían una cantidad muy baja de plata. En consecuencia, la tasa de liberación de plata desde dichos catéteres era también muy baja, y el efecto antibacteriano era apenas perceptible.
- Por el contrario, las soluciones preparadas de acuerdo con la invención, en donde se utilizó como agente estabilizante en la solución antibacteriana el mismo polímero hidrófilo utilizado en el revestimiento de los catéteres, la cantidad de plata presente en los catéteres fue significativamente mayor. Además, la tasa de liberación de plata desde dichos catéteres, y también el efecto antibacteriano, resultaron asimismo mejorados en un grado significativo.

Además, se ensayaron con respecto a la retención de agua los catéteres discutidos en lo que antecede, y se halló que tenían una capacidad de retención de agua aproximadamente igual de satisfactoria.

### Resultados experimentales 3

En una tercera línea de experimentos, se utilizó otro tipo de revestimiento. En este caso, se proporcionó a los catéteres un revestimiento de PVP reticulado covalentemente.

Se utilizaron los mismos sustratos de catéter que se han discutido más arriba.

El revestimiento de los catéteres se llevó a cabo sumergiendo primeramente los sustratos de catéter en una solución que comprendía 1,5% de acrilato de uretano, 3% de PVP y 0,18% de Irgacure, disueltos en etanol del 99,7%. Después se secaron los catéteres y se irradiaron con radiación UV. A continuación se sumergieron los catéteres en una segunda solución, en la cual se procuraron las partículas de plata coloidal. La segunda solución estaba compuesta a partes iguales por la solución coloidal antibacteriana, y por una solución formadora de revestimiento. La solución formadora de revestimiento comprendía 5% de PVP y 0,1% de benzofenona, disueltos en etanol del 99,7%. La solución coloidal E se preparó con una solución que comprendía ácido ascórbico 0,3 mM, una segunda solución que comprendía  $\text{AgNO}_3$  1 mM, y una tercera solución que comprendía PVP (K30) 1,3 mM. La preparación

de la solución coloidal se llevó a cabo de la misma manera que se ha discutido en el apartado de Resultados experimentales 2, con la única diferencia de que se empleó etanol como disolvente en lugar de agua. Después de sumergidos en la segunda solución, se secaron de nuevo los catéteres y se sometieron a irradiación UV. Esto dio como resultado un revestimiento reticulado covalentemente.

5 Después se envasaron los catéteres y se esterilizaron por radiación con una dosis mínima de 25 kGy en el producto.

Se emplearon como referencia catéteres preparados de la misma manera, salvo en que la segunda solución de inmersión contenía sólo la solución formadora de revestimiento.

10 En los catéteres preparados tal como se ha discutido en lo que antecede, el efecto antibacteriano se ensayó de la misma manera que se ha discutido más arriba en el apartado de Resultados experimentales 1. Los resultados se presentan en la Tabla 6 a continuación:

*Tabla 6: Revestimiento reticulado covalentemente*

Catéter	Concentración final log UFC/ml	Crecimiento desde la concentración de partida
Referencia	4,93 ± 0,05	1,24
Solución E	2,71 ± 0,18	-0,98

Además, se analizó en los mismos catéteres la cantidad total de plata. Los resultados se presentan en la Tabla 7 a continuación:

15

*Tabla 7: Liberación de plata desde los catéteres*

Catéter	Cantidad media total de plata [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Solución E	1,18 ± 0,36

De los resultados presentados en las Tablas 6 y 7, se puede deducir lo siguiente:

- También se obtiene un efecto antibacteriano adecuado para catéteres provistos de un revestimiento reticulado covalentemente.

20 Resultados experimentales 4

En una cuarta línea de experimentos, se comparó el revestimiento antibacteriano de la presente invención con otros dos tipos de revestimientos hidrófilos antibacterianos.

Para estos experimentos, todos los catéteres se prepararon utilizando el mismo material de sustrato que se ha discutido más arriba en relación con los experimentos discutidos en lo que antecede.

25 Como ejemplo comparativo (Ejemplo Comparativo 1), los sustratos de catéter se revistieron primeramente con un revestimiento antibacteriano. El revestimiento se aplicó esencialmente tal como se describe en los documentos US 5 395 651 y US 5 747 178. Así, se trataron en primer lugar los sustratos con un ácido crómico, y después se activaron sumergiendo los sustratos en una solución de activación diluida que contenía 0,01 - 0,2 gramos por litro de una sal con iones de estaño, disuelta en agua desmineralizada acidificada. Después este tratamiento, se enjuagaron los sustratos en agua desmineralizada. A continuación, se sumergieron los sustratos en una solución de deposición que comprendía sal que contenía plata, y más específicamente nitrato de plata, en una cantidad eficaz no superior a 0,10 gramos por litro, un agente reductor y un agente de control de deposición. Tras la deposición, se retiraron de la solución de deposición los sustratos revestidos, y se enjuagaron en agua desmineralizada. Finalmente, se sumergieron los sustratos en una solución estabilizante que comprendía 0,001 - 1 gramos por litro de sales de platino y oro en un ácido diluido. Después del tratamiento de estabilización, nuevamente se enjuagaron los sustratos en agua desmineralizada y después se secaron.

30

35

Sobre el revestimiento antibacteriano se aplicó un revestimiento hidrófilo de la misma manera que se ha discutido más arriba en el apartado de Resultados experimentales 1, en donde se utiliza isocianato para formar una red de poliurea para fijar PVP.

Se comparan ahora estos catéteres, preparados según el Ejemplo Comparativo 1, con los ejemplos de la invención preparados utilizando Solución C (5 minutos), Solución C (30 minutos) y Solución E, tal como se ha discutido más arriba.

5 En los catéteres preparados tal como se ha discutido en lo que antecede, el efecto antibacteriano se ensayó de la misma manera que se ha discutido más arriba en el apartado de Resultados experimentales 1. Los resultados se presentan en la Tabla 8 a continuación:

*Tabla 8: Comparación entre diferentes tipos de revestimientos antibacterianos*

Catéter	Crecimiento desde la concentración de partida
Ejemplo Comparativo 1	-2,34
Solución C (5 minutos)	-2,85
Solución C (30 minutos)	-2,92
Solución E	-0,98

10 Además, se analizaron en los mismos catéteres, y también en catéteres preparados con las soluciones A3 y A5, la cantidad total de plata y la cantidad de plata liberada en orina sintética y en un tampón de fosfato, respectivamente. Como antes, primeramente se sumergieron estos mismos catéteres en el tampón fosfato, para simular un paso inicial de activación o humectación de los catéteres, y después se sumergieron en orina sintética, para simular el uso posterior de los catéteres, cuando son introducidos en la uretra del paciente. La cantidad de plata que queda en el catéter después de su uso corresponde a la cantidad total de plata antes del uso, menos la cantidad de plata liberada en el tampón de fosfato y menos la cantidad de plata liberada en la orina sintética. Primero se sumergieron los catéteres durante 30 segundos en el tampón de fosfato, lo que corresponde a un tiempo típico de humectación recomendada para catéteres urinarios hidrófilos, y después se sumergieron en orina sintética durante 5 minutos, lo que corresponde a una duración típica de cateterismo para catéteres urinarios intermitentes. Los resultados se presentan en la Tabla 9 a continuación:

20 *Tabla 9: Comparación adicional entre diferentes tipos de revestimientos antibacterianos*

Catéter	Cantidad media total de plata [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en tampón de fosfato [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Cantidad media de plata liberada en orina sintética [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]
Ejemplo Comparativo 1	1,28	0,44	0,093
Solución C (5 minutos)	3,33	1,16	0,87
Solución C (30 minutos)	1,56	0,56	0,58
Solución E	1,12		
Solución A3	1,40	0,30	0,25
Solución A5	1,12	0,45	0,32

Basándose en los datos presentados en la Tabla 9, se calcularon las siguientes cantidades relativas de plata en los catéteres antes de la inmersión, cantidad de plata liberada en el tampón de fosfato, cantidad de plata liberada en la orina sintética y cantidad de plata que queda en los catéteres después de la inmersión (Tabla 10 a continuación):

Tabla 10: Comparación adicional entre diferentes tipos de revestimientos antibacterianos

Catéter	Cantidad relativa de plata en los catéteres antes de la inmersión	Cantidad relativa de plata liberada en tampón de fosfato	Cantidad relativa de plata liberada en orina sintética	Cantidad relativa de plata en los catéteres después de la inmersión
Ejemplo Comparativo 1	100%	34%	7%	58%
Solución C (5 minutos)	100%	35%	26%	39%
Solución C (30 minutos)	100%	36%	37%	27%
Solución E	100%	-	-	-
Solución A3	100%	21%	18%	61%
Solución A5	100%	40%	29%	31%

De los resultados presentados en las Tablas 8, 9 y 10, se puede concluir lo siguiente:

- La actividad antibacteriana de los catéteres es suficientemente buena en todas las alternativas discutidas.
- 5 • Sin embargo, los ejemplos de la invención preparados utilizando un revestimiento hidrófilo que forma una red de poliurea muestran una actividad antibacteriana significativamente superior a todos los demás ejemplos.
- La cantidad total de plata presente en los catéteres preparados según la invención es relativamente baja.
- En general se desea tener una baja liberación de plata en el tampón de fosfato, ya que esto corresponde al paso de humectación antes del uso del catéter. La tasa de liberación de plata en el tampón de fosfato es esencialmente la misma para todos los catéteres ensayados, salvo el catéter preparado con Solución A3, que presenta una tasa de liberación excepcionalmente buena (baja) en tampón de fosfato.
- 10 • Además, generalmente se desea tener una elevada tasa de liberación de plata en la orina sintética, ya que esto corresponde a la liberación de plata en la orina cuando se utiliza el catéter para el cateterismo. Todos los catéteres preparados de acuerdo con la invención tienen una tasa de liberación de plata en la orina sintética significativamente mejorada en comparación con el ejemplo comparativo.
- 15 • En consecuencia, los catéteres preparados de acuerdo con la invención tienen la capacidad de liberar una parte sustancial del metal oligodinámico allí donde es más útil y más necesario - es decir, durante el cateterismo.
- Además, generalmente es deseable tener una baja cantidad de plata remanente en el catéter después de su uso. La plata que queda en los catéteres corresponde a plata no utilizada activamente para ningún fin antibacteriano útil. Los catéteres preparados de acuerdo con la presente invención tienen generalmente una cantidad relativamente baja de plata remanente en los catéteres después de su uso (es decir, después de los dos pasos de inmersión). Este efecto es particularmente notable en los catéteres preparados con soluciones C y A (5 minutos).
- 20 • Por lo tanto, los catéteres preparados de acuerdo con la presente invención presentan una liberación de plata desde el catéter que es relativamente elevada en todos los ejemplos de la invención, y en ellos la plata es liberada también en muy gran medida allí donde es más útil.
- 25 • Además, los ejemplos de la invención liberan una proporción muy elevada de la cantidad total de plata presente en los catéteres, lo que hace posible un catéter con buen efecto antibacteriano y un coste de producción relativamente bajo. El producto también resulta así más favorable con el medio ambiente.
- 30 En consecuencia, se puede concluir que el método de la presente invención, que es comparativamente simple y económico en comparación con, por ejemplo, los procedimientos del Ejemplo Comparativo 1, exhibe aún propiedades equivalentes o incluso mejores en términos de actividad antibacteriana, tasa de liberación y uso activo del metal antibacteriano aplicado.

Conclusión y resumen

5 Se ha discutido aquí la invención en relación con diferentes realizaciones. Sin embargo, los especialistas en la técnica deberán apreciar que son posibles varias alternativas adicionales. Por ejemplo, se pueden utilizar muchos otros tipos de revestimientos antibacterianos que comprendan metales oligodinámicos, así como otros tipos de revestimientos hidrófilos.

Los especialistas en la técnica apreciarán que se podrían utilizar varias de tales alternativas similares a las arriba descritas sin apartarse de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar un catéter urinario intermitente con actividad antibacteriana, que comprende los pasos de:
  - 5 proveer un material de sustrato revestido con un polímero hidrófilo, presentando dicho polímero hidrófilo una baja fricción cuando está humedecido;
  - proveer una solución coloidal que comprende partículas reducidas químicamente de un metal oligodinámico y un polímero hidrófilo, siendo dicho polímero hidrófilo el mismo que en el revestimiento del material de sustrato, y en donde las partículas coloidales tienen un tamaño dentro del intervalo de 1 - 200 nm; y
  - sumergir dicho material de sustrato en la solución.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, en donde el metal oligodinámico es plata.
3. El método según la reivindicación 1 ó 2, en donde la provisión de la solución coloidal comprende mezclar una sal de metal oligodinámico en un disolvente junto con un agente reductor y el polímero hidrófilo.
- 15 4. El método según la reivindicación 3, en donde el metal oligodinámico es plata y la sal de metal oligodinámico está seleccionada del grupo consistente en  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Ag}$ ,  $\text{AgClO}_4$ ,  $\text{AgSO}_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AgBF}_4$ ,  $\text{AgIO}_3$ ,  $\text{AgCl}$ ,  $\text{AgI}$  y  $\text{AgBr}$ .
5. El método según reivindicación 4, en donde la sal de metal oligodinámico es nitrato de plata.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el disolvente es agua y/o etanol.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde el agente reductor está seleccionado del grupo consistente en boranos, hidruro de cobre, diborano, hidruro de diisobutilaluminio, ácido ascórbico, sulfuro de dimetilo-borano, formaldehído, ácido fórmico, hidrazina, isopropanol, hidruro de litio y aluminio, tetrahidridoaluminato de litio, níquel, borohidruro de níquel, ácido oxálico, polimetilhidrosiloxano, bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrosulfito de sodio, tetrahidrobórato de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, tributilestannano, hidruro de tributilestaño, triclorosilano, trifenilfosfina, fosfito de trifenilo, trietilsilano, tris(trimetilsilil)silano y borohidruro de sodio.
- 20 8. El método según la reivindicación 7, en donde el agente reductor es ácido ascórbico.
9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero hidrófilo es al menos uno de: compuestos polivinílicos, polilactamas, en particular tales como polivinilpirrolidonas, polisacáridos, en particular heparina, dextrano, goma xantana, polisacáridos derivatizados, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poliuretanos, poliacrilatos, polihidroxiacrilatos, polimetacrilatos, poli(acrilamidas, poli(óxidos de alquileo), en particular poli(óxidos de etileno), poli(alcoholes vinílicos), poliamidas, poli(ácido acrílico), copolímeros de los polímeros antes mencionados, copolímeros de compuestos vinílicos y acrilatos o anhídridos, copolímeros de vinilpirrolidona y acrilato de hidroxietilmetilo, copolímeros catiónicos de polivinilpirrolidona y copolímero de poli(éter metilvinílico) y anhídrido de ácido maleico.
- 30 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el revestimiento de polímero hidrófilo forma una red de poliurea.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la provisión del material de sustrato revestido con un polímero hidrófilo comprende los sub-pasos de:
  - 40 aplicar secuencialmente a la superficie del sustrato primeramente una solución que comprende entre 0,05 y 40% en peso a volumen de un compuesto de isocianato y, después de ello, una solución que contiene entre 0,5 y 50% en peso a volumen de polivinilpirrolidona y curar a una temperatura elevada.
13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde se reticula el revestimiento de polímero a dicho sustrato por medio de irradiación.
- 45 14. Un catéter urinario intermitente con actividad antibacteriana, que comprende un material de sustrato y un revestimiento superficial de polímero hidrófilo dispuesto sobre al menos una parte de la superficie de dicho material de sustrato, presentando dicho polímero hidrófilo una baja fricción cuando está humedecido, en donde dicho revestimiento comprende además partículas coloidales de un metal oligodinámico, en donde las partículas coloidales tienen un tamaño dentro del intervalo de 1 - 200 nm.