

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 850**

51 Int. Cl.:

A61L 2/18 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2007 E 07818332 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2121044**

54 Título: **Composición, en particular para el bloqueo de catéteres**

30 Prioridad:

23.12.2006 DE 102006062111

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.10.2013

73 Titular/es:

**FARCO-PHARMA GMBH (100.0%)
GEREONSMÜHLENGASSE 1-11
50670 KÖLN, DE**

72 Inventor/es:

**VESTWEBER, ANNA-MARIA y
MEIER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 424 850 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

Composición, en particular para el bloqueo de catéteres

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contiene una composición, en particular una composición farmacéutica, en forma de una preparación líquida, en el que la composición (en combinación y respectivamente en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces) contiene (a) triclosán y (b) al menos un poliol. La composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada preferentemente para su uso como agente de bloqueo (agente bloqueante) para catéteres, en particular catéteres de vejiga, tal como se usan por ejemplo en el contexto de un cateterismo de larga duración.

10 En la práctica cotidiana (a pesar de opciones de terapia mejoradas en conjunto), los pacientes con una denominada derivación permanente (es decir los pacientes con un denominado cateterismo de larga duración de la vejiga, en el que se usa un catéter de vejiga durante un espacio de tiempo más largo por ejemplo para la derivación permanente de orina o para el lavado periódico de la vejiga con, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente eficaces) pertenecen a un grupo de pacientes grande.

15 El cateterismo de un paciente se realiza con un denominado catéter vesical que dependiendo del tipo de uso puede estar configurado como catéter de un solo uso o catéter permanente. Los catéteres permanentes están concebidos en particular en relación a un cateterismo de larga duración. Éstos presentan con frecuencia en su punta o en la zona de extremo que va a introducirse en la vejiga un dispositivo de expansión, en particular un denominado balón que por ejemplo mediante el llenado con un líquido puede dilatarse o rellenarse y por consiguiente por así decirlo "hincharse". El relleno del dispositivo de expansión se realiza a este respecto en particular tras la aplicación del
20 catéter en la vejiga, concretamente cuando la punta o la zona de extremo del catéter se ha introducido en la luz de la vejiga. Mediante la dilatación o el relleno del dispositivo de expansión se fija el catéter en la vejiga, dado que el dispositivo de expansión aumentado ya no puede evacuarse por el uréter estrecho. Mediante esto, los catéteres permanentes son de autorretención o de autofijación. Con otras palabras, el catéter se bloquea así en cierto modo en la vejiga.

25 Los catéteres permanentes que presentan un dispositivo de expansión de este tipo se designan en general también como los denominados catéteres de balón. Además de las distintas formas de su punta y del número de aberturas se diferencian en este caso adicionalmente en catéteres de dos vías y catéteres de tres vías. Con respecto a esto, el catéter de dos vías presenta un canal o tubo flexible en particular para la derivación de la orina y un canal en particular para el llenado del dispositivo de expansión del catéter. En un catéter de tres vías se encuentra además de
30 los canales o tubos flexibles mencionados anteriormente aún un tercer canal o tubo flexible que puede usarse adicionalmente para la introducción de soluciones de lavado. Para evitar una fuga indeseada del líquido usado para el llenado del dispositivo de expansión, el canal de llenado del catéter está dotado con frecuencia de una válvula o de un dispositivo de cierre.

35 Con respecto a la aplicación de catéteres de vejiga puede diferenciarse entre una aplicación transuretral, en la que el catéter se introduce por la uretra en la vejiga, y una aplicación suprapúbica. En la aplicación suprapúbica se introduce el catéter en la vejiga a través de la pared abdominal de manera invasiva por encima del pubis. Para las dos formas de aplicación se usan en general catéteres permanentes adaptados especialmente a la respectiva forma de aplicación.

40 En el contexto de un cateterismo permanente o de larga duración de pacientes usando catéteres permanentes o de larga duración transuretrales o suprapúbicos se producen con frecuencia complicaciones, tales como la aparición de infecciones de vías urinarias y las denominadas incrustaciones en particular en la superficie del catéter tanto en relación a la superficie dirigida al tejido como en relación a la luz o el lado interno del tubo flexible del catéter que sirve para la derivación de la orina.

45 En caso de las incrustaciones se trata (tal como se explica más adelante) de depósitos en particular originados mediante bacterias, que por un lado pueden obstruir el denominado ojo de catéter (o sea la abertura orientada hacia la vejiga del tubo flexible) o la luz del tubo flexible previsto para la derivación de la orina. Las incrustaciones o depósitos de este tipo conducen a irritaciones dolorosas en particular durante la eliminación del catéter debido al traumatismo de la mucosa de la uretra. Además mediante la obstrucción del sistema de tubo flexible no se garantiza con frecuencia un funcionamiento correcto del catéter.

50 Las obstrucciones de catéteres de este tipo aparecen en aproximadamente del 40 % al 50 % de los catéteres permanentes. Las apariciones de obstrucción de este tipo están unidas para los pacientes con grandes inconvenientes. Así, las obstrucciones de catéteres provocadas mediante incrustaciones originan en pacientes frecuentemente dolores en particular mediante retención urinaria, estrés, ansiedad así como incontinencia por la orina que esquiva el catéter. Además el cambio de un catéter obstruido acarrea con frecuencia la formación de
55 lesiones de la uretra o alteraciones cicatrizadas, de manera que se favorecen las infecciones de las vías urinarias. Una nueva colocación o aplicación de catéter resulta entonces con frecuencia difícil.

Sin querer limitarse a ninguna teoría determinada, la incrustación de catéteres se origina con frecuencia por una infección con gérmenes en particular Gram negativos que sintetizan la enzima ureasa. A este respecto, la formación

de incrustación discurre gradualmente a partir de: la adhesión de bacterias al material del catéter representa la primera etapa importante. Mediante esto se produce en primer lugar una película de bacterias que contiene además detrito celular y albúmina. A las bacterias que contribuyen esencialmente a la incrustación pertenece por ejemplo *Proteus mirabilis*. Estas tienen un potencial de adhesión muy alto también sobre superficies muy lisas. Las bacterias mencionadas anteriormente así como un gran número de otras bacterias pueden formar la enzima ureasa que desempeña un papel decisivo en la generación de incrustaciones.

El siguiente listado indica qué cepas de bacterias tienden especialmente a la formación de ureasa, en el que los valores en porcentaje indicados entre paréntesis indican la proporción de cultivos positivos de ureasa:

10	Cepas <i>Proteus</i>	(del 92 % al 99 %),
	Cepas <i>Providentia</i>	(del 97 % al 99 %),
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(64 %),
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(93 %),
	Cepas <i>Serratia</i>	(del 12 % al 99 %),
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	(3 %),
15	<i>Escherichia coli</i>	(0 %),
	Estafilococos.	

El mecanismo de acción de la ureasa puede ilustrarse en el sentido de que esta enzima que lleva la denominación bioquímica urea-amidohidrolasa cataliza la degradación de urea para dar dióxido de carbono y agua, produciéndose en primer lugar ácido carbámico y amoníaco. Tiene lugar una disgregación espontánea del ácido carbámico en dióxido de carbono y amoníaco.

En solución acuosa se forman entonces a partir de los dos productos finales, concretamente dióxido de carbono y amoníaco, iones amonio y bicarbonato (hidrogenocarbonato), lo que conduce a una clara alcalinización de la orina. Mediante esto resulta una solución sobresaturada de estruvita e hidroxapatita. Los gérmenes de cristalización que se producen a partir de esto pueden integrarse entonces en la biopelícula o sin embargo incluso pueden producirse primariamente en ésta.

El crecimiento del cristal resultante o las agregaciones de cristal representa la segunda etapa del proceso de incrustación, en la que las bacterias se incorporan en el material incrustado y entonces ya no están accesibles completamente para antibióticos y soluciones de lavado antimicrobianas.

Ante estos antecedentes se han desarrollado en el estado de la técnica numerosos ensayos o planteamientos que deben reducir la formación de incrustaciones en catéteres. La mayoría de los planteamientos correspondientes a esto no pudieron manifestarse sin embargo en el contexto de estudios clínicos:

Un primer planteamiento consiste en desarrollar materiales de catéter que inhiben la incrustación. Sin embargo, de manera correspondiente a esto, los revestimientos de catéteres con hidrogel o plata con soportes de larga duración no pudieron impedir una colonización con gérmenes que forman ureasa con incrustación posterior. De manera comparativa se determinó también para revestimientos antisépticos o antimicrobianos.

También en catéteres de silicona se producen frecuentemente alteraciones. Debido a las propiedades de cuerpo foráneo, el catéter forma un foco de cristalización. Si bien la adhesión de bacterias en el material de silicona no es tan fuerte, tal como es el caso por ejemplo para el látex, a lo sumo puede retrasar una incrustación, sin embargo no puede evitarse. Adicionalmente, debido a la capacidad de adhesión reducida al material de catéter puede llegarse a la transmisión de sedimentos en la vejiga, donde las transmisiones de este tipo pueden actuar entonces como cristales de inoculación para la producción de cálculos de vesícula.

Las soluciones de lavado de catéteres antimicrobianas así como una terapia de larga duración con antibióticos no muestran igualmente ninguna eficacia suficiente. Las bacterias incluidas en las incrustaciones resultan en gran parte insensibles frente a tales influencias.

Tampoco las terapias orales con el objetivo de la acidificación de la orina llevaron a ningún resultado.

Otra posibilidad para la reducción de incrustaciones consiste en el uso de soluciones de lavado sin propiedades antibióticas y/o en la realización de intervalos de cambio relativamente cortos en relación al catéter. Los cambios frecuentes de catéter han de considerarse sin embargo no óptimos debido a los efectos secundarios negativos, tales como problemas con respecto a la higiene, tolerancia del paciente y costes. Las soluciones de lavado sin propiedades antibióticas son además frecuentemente ineficaces.

Con soluciones de acción puramente mecánica, tal como una solución isotónica de cloruro de sodio, aparte de un cierto efecto de lavado no se observa ninguna otra acción. Mediante la dilución de la orina obtenida con el lavado puede reducirse la formación de incrustación únicamente en medida limitada. Una prevención completa o incluso eliminación de incrustaciones no es posible mediante esto.

55

El uso de antisépticos no muestra ninguna acción general para la desintegración o el impedimento de incrustaciones. Únicamente una cierta prevención indirecta mediante la inhibición del crecimiento de gérmenes es posible en baja medida. De manera correspondiente a esto pudo mostrarse en caso de lavados con nitrato de plata que si bien el número de gérmenes se reduce, sin embargo el tratamiento resultaba doloroso. También el uso de clorhexidina conducía únicamente de manera breve a una cierta reducción de gérmenes. En caso de un uso de larga duración no se produce sin embargo ninguna acción significativa. La clorhexidina está indicada para la inhibición del crecimiento bacteriano, sin embargo no para la prevención o la desintegración de incrustaciones. Adicionalmente, el uso de una solución de EDTA (ácido etilendiamintetraacético) es fisiológicamente peligroso. Una cierta acción de una solución de EDTA se obtiene en concentraciones superiores al 10 % así como valores de pH por encima de 10. Sin embargo, la concentración fisiológicamente aceptable se encuentra en aproximadamente el 5,5 %, y el valor de pH de la orina se encuentra por debajo de 7,5. Por tanto, con el uso de una solución de EDTA pura es necesario un lavado permanente lento que apenas va a sustituirse.

Adicionalmente pueden usarse básicamente también compuestos ácidos para la prevención o desintegración de incrustaciones, sin embargo conducen con frecuencia a irritaciones de la vejiga o del uréter y por tanto no son adecuados por regla general en particular con respecto a un uso de larga duración. En este contexto, con un lavado de la vejiga realizado dos veces al día con ácido acético no puedo hallarse ninguna modificación significativa del número de gérmenes, pudiéndose producir además irritaciones de la vejiga. El uso de ácido mandélico no es adecuado para la desintegración de incrustaciones existentes, observándose también con el uso de ácido mandélico frecuentemente molestias fuertes. Los lavados del catéter con soluciones que contienen ácido cítrico pueden impedir únicamente en cierta medida infecciones de las vías urinarias o pueden influir favorablemente en baja medida en infecciones de las vías urinarias ya existentes. Con respecto al uso de ácidos como solución de lavado es problemático sin embargo que en relación a una cierta desintegración de la incrustación dentro de un espacio de tiempo realista debe encontrarse el valor de pH de la solución de lavado permanentemente a aproximadamente 4, lo que sin embargo es problemático.

Adicionalmente se conoce en el estado de la técnica, en relación con el uso de catéteres, usar sustancias con acción antimicrobiana, tal como triclosán:

Así el documento WO 02/05188 A1 describe el uso de una solución para la preparación de un material para su uso en relación a un catéter implantable, conteniendo la solución un alcohol de bajo peso molecular, tal como etanol, propanol, isopropanol o butanol, y un aditivo, tal como triclosán. La objeción se focaliza preferentemente en catéteres que se usan por ejemplo para la administración intravenosa de sustancias. A este respecto debe usarse la composición descrita en este documento en la luz del tubo flexible del catéter para la sustitución del plasma. El uso de un alcohol de bajo peso molecular es, a este respecto, problemático, en particular dado que los compuestos de este tipo atacan al material del catéter de manera extremadamente fuerte y también presentan una cierta toxicidad, mayormente la composición descrita en este documento se encuentra a menudo en contacto directo con un líquido corporal, tal como la sangre.

Adicionalmente, el documento EP 0 874 655 B1 o la patente alemana DE 696 29128 T2 que resulta del mismo se refiere a artículos médicos poliméricos modificados de manera hidrófila o hidrófoba, tales como por ejemplo catéteres que se obtienen mediante tratamiento con una solución de tratamiento que además de un polímero hidrófilo o hidrófobo contiene una combinación de clorhexidina y triclosán. Estos documentos se refieren, por consiguiente, a una combinación de clorhexidina y triclosán.

El documento EP 0 830 107 B1 o la patente alemana DE 696 33 177 T2 que resulta del mismo se refiere a catéteres impregnados de manera antimicrobiana e implantes médicos así como a correspondientes procedimientos de impregnación. De manera correspondiente a esto se prepara en primer lugar una composición antimicrobiana con un agente antimicrobiano en un disolvente orgánico y a continuación se añade un agente penetrante a la solución, a continuación se añade un agente alcalinizante a la solución y la composición antimicrobiana así resultante se usa al menos en una zona de un implante médico en condiciones en las que la composición antimicrobiana penetra en el material del implante médico. El procedimiento allí descrito que puede comprender también el uso de triclosán, es sin embargo costoso y la dosificación de la sustancia activa no es óptima a menudo.

Adicionalmente, el documento EP 0 433 332 B1 o la patente alemana DE 689 24 981 T2 que resulta del mismo se refiere a objetos antimicrobianos, a su preparación así como a su uso. El procedimiento descrito allí comprende la formación de un artículo mediante la inmersión de un molde de látex de caucho natural no vulcanizado que se formó mediante coagulación de un látex de caucho natural alcalino, en un medio antimicrobiano que puede ser triclosán para incorporar (después de que se haya formado el artículo y antes de que el artículo se haya vulcanizado) en el látex de caucho natural por todas partes una cantidad eficaz del agente antimicrobiano. Si bien se mencionan en este documento también catéteres, sin embargo el documento se focaliza exclusivamente en la preparación del correspondiente artículo de caucho, sin embargo no en la desinfección posterior o en un impedimento de incrustaciones del catéter ya colocado.

Además, el documento EP 0 937 394 B1 o la patente alemana DE 699 21867 T2 que resulta del mismo se refiere a una composición antimicrobiana que contiene un principio activo antimicrobiano que se selecciona del grupo de más del 30 % en volumen de alcohol y una cantidad eficaz de triclosán, y una cantidad eficaz de fenoxietanol, cloruro de

benzalconio o cloruro de bencetonio así como finalmente cloruro de cocofosfatidil-dimONIO. Este documento se refiere, por tanto, a combinaciones especiales de triclosán con los ingredientes mencionados anteriormente. La composición antimicrobiana descrita allí debe aplicarse tópicamente sobre un sustrato.

5 La publicación según Jones G. LI. *et al.*, "Effect of triclosan on the development of bacterial biofilms by urinary tract pathogens on urinary catheters", Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 57, páginas 266 a 272, se refiere al estudio de la influencia de triclosán sobre la formación de biopelículas mediante agentes patógenos de las vías urinarias sobre la superficie de catéteres así como al estudio de la difusión de triclosán mediante el balón de retención del catéter de vías urinarias.

10 Adicionalmente, la publicación de acuerdo con Jones G. I. *et al.*, "Inhibition of crystalline proteus mirabilis biofilm formation on urinary catheters by triclosán", Abstracts of General Meeting of the American Society for Microbiology, 2003, 103, páginas 541 y 542, se refiere al estudio de la inhibición de la formación de biopelículas cristalinas durante la adición de una solución de triclosán mediante el balón vesical del catéter en la vejiga.

15 Además, la publicación de acuerdo con Skaare A. B. *et al.*, "Does the nature of the solvent affect the anti-inflammatory capacity of triclosan?", Journal of Clinical Periodontology, 1997, 24, páginas 124 a 128, se refiere al estudio de la influencia del disolvente sobre la acción antiinflamatoria de triclosán.

El documento US 5 145 667 A se refiere a una pasta de dientes estable en almacenamiento con protección frente al sarro, que además de una sal de tripolifosfato puede contener también una sustancia no catiónica antibacteriana tal como triclosán.

20 Además, la publicación de acuerdo con Kjaerheim V. *et al.*, "Organic solvents and oils as vehicles for triclosan in mouthrinses: a clinical study", Scandinavian Journal of Dental Research, 1994, 102, páginas 306 a 308, se refiere a una comparación de la actividad clínica de triclosán en soluciones de enjuague bucal usando distintos disolventes, tales como aceites, glicerol y polietilenglicol.

Adicionalmente, el documento WO 01/76548A1 se refiere a un gel de limpieza dental líquido con un principio activo antimicrobiano en forma de triclosán, hexetidina y mezclas de los mismos para combatir la placa bacteriana.

25 Además, el documento US 2002/0125462 A1 se refiere a una composición cosmética o tópica que contiene un compuesto de fosfato para la prevención de la corrosión de los recipientes metálicos, en los que se conserva la composición.

El documento US 2002/0051797 A1 se refiere a una composición de una emulsión polimérica hidrófila y una hidrófoba que puede contener eventualmente otras sustancias biocidas con acción antimicrobiótica y antiviral.

30 Adicionalmente, el documento EP 0 455 475 A2 se refiere al uso de triclosán para la preparación de fármacos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales que van acompañadas de una infección por *Helicobacter pylori*.

Además, el documento EP 0 220 890 A2 se refiere a una composición para el cuidado bucal que contiene triclosán y polietilenglicol.

35 Además, el documento WO 03/006071 A1 se refiere a un procedimiento para la prevención de la transmisión de organismos patógenos entre un cuidador y un paciente usando un kit con dos composiciones, conteniendo la segunda composición un biocida.

Además, el documento US 2005/0215978 A1 se refiere a un dispositivo para la infusión de una solución de bloqueo en la luz de un catéter, presentando el dispositivo una jeringa y una solución de bloqueo esterilizada que se encuentra en la jeringa con una sal de citrato.

40 Finalmente, el documento US 2003/0144362 A1 se refiere a un procedimiento para el bloqueo de un catéter, introduciéndose un líquido en la luz de un catéter para impedir la penetración o el flujo de líquidos corporales en la luz del catéter durante el uso del catéter.

45 Por consiguiente, en total se han descrito en el estado de la técnica composiciones o dispositivos modificados con ello, tales como catéteres, que no conducen a una prevención o reducción eficaz y suficiente de la formación de incrustaciones en particular en catéteres permanentes.

50 Por consiguiente, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar un dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contenga una composición, en particular una composición farmacéutica, siendo adecuada la composición en particular para su uso como agente de bloqueo o agente bloqueante para catéteres, en particular catéteres de vejiga, y debiendo evitar o reducir la composición de manera eficaz y permanente la formación de incrustaciones, en particular en catéteres permanentes que están aplicados en la vejiga. Además debe proporcionarse un dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contiene una composición que evita al menos en gran parte o que al menos atenúa las desventajas expuestas anteriormente del estado de la técnica. A este respecto debe garantizarse en particular una mejor prevención o impedimento y/o reducción de incrustaciones en relación a catéteres aplicados en la vejiga.

Para la solución del problema expuesto anteriormente, la presente invención propone, por consiguiente, un dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, según la reivindicación 1. Otras propiedades ventajosas del dispositivo de acuerdo con la invención son objeto de las correspondientes reivindicaciones dependientes del dispositivo.

5 Por consiguiente es objeto de la presente invención (de acuerdo con un primer aspecto) un dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contiene una composición, en particular composición farmacéutica, en forma de una preparación líquida, siendo adecuada la composición preferentemente para su uso como agente de bloqueo (agente bloqueante) para catéteres, en particular catéteres de vejiga y conteniendo la composición (en combinación y respectivamente en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces y
10 respectivamente con respecto al peso de la composición)

(a) del 0,01 % al 5 % en peso triclosán y

(b) del 45 % al 95 % en peso al menos de un polialquilenglicol con una masa molar promedio (peso molecular promedio) de 300 g/mol a 1.000 g/mol.

15 El término "composición farmacéutica" o "preparación farmacéutica" o similares, tal como se usa éste en el contexto de la presente invención, ha de entenderse de manera muy amplia y designa no sólo preparados farmacéuticos o productos farmacéuticos como tales, sino también los denominados productos sanitarios o similares.

Adicionalmente, el término "agente de bloqueo" o "agente bloqueante" se refiere a una composición que es adecuada de manera permanente en particular para el bloqueo de catéteres durante su aplicación. En caso de los catéteres se trata en el contexto de la presente invención preferentemente de catéteres de vejiga, que son
20 adecuados en particular para el cateterismo de larga duración, estando configurados los catéteres de este tipo preferentemente como los denominados catéteres de balón en particular de la manera descrita anteriormente. Un bloqueo (o sea una fijación o colocación del catéter) en la vejiga se realiza a este respecto mediante un ensanchamiento o dilatación del dispositivo de expansión o del balón del catéter, para lo que puede usarse la composición prevista de acuerdo con la invención. Esto puede realizarse en el contexto de la presente invención mediante una introducción dirigida, preferentemente con presión de ligera a moderada, de la composición prevista
25 de acuerdo con la invención en el balón, por ejemplo a través de un sistema de tubo flexible o de conducto de alimentación integrado en el catéter, para lo que puede usarse en particular un dispositivo de aplicación que según la invención contiene la preparación.

En todos los datos de cantidad con respecto al peso relativos o porcentuales mencionados a continuación ha de tenerse en cuenta que éstos puede seleccionarlos el experto en el contexto de la composición o combinación prevista de acuerdo con la invención de manera que se complementen incluyendo los componentes previstos de acuerdo con la invención eventualmente adicionales, en particular agua, en la suma siempre hasta el 100 % en peso. Esto resulta evidente para el experto.

35 La presente invención se caracteriza mediante el uso de triclosán y mediante el uso de un poliol para la proporción de una composición altamente eficiente y eficaz en el contexto del uso previsto de acuerdo con la invención.

Ya que el solicitante ha descubierto de manera completamente sorprendente que mediante el uso de una sustancia especial con propiedades antimicrobianas, concretamente triclosán en combinación con al menos un poliol, se proporciona una composición que es adecuada en particular para su uso como agente de bloqueo o agente bloqueante para catéteres y proporciona resultados excelentes en relación a la prevención o al impedimento de incrustaciones sobre o en catéteres de vejiga. Una particularidad de la presente invención puede observarse en que la composición como tal no se encuentra en contacto directo con el organismo o tejido corporal, sino más bien se encuentra en una luz definida o cavidad del catéter, por ejemplo en el dispositivo de expansión o en el balón del catéter y/o en su tubo flexible de alimentación. Según la invención, la composición está desincorporada o separada,
40 por consiguiente, mediante la pared del catéter del organismo o del tejido circundante. Mediante esta separación se garantiza (sin querer limitarse a ninguna teoría especial) un suministro dirigido o controlado de las sustancias activas, preferentemente de triclosán, en particular a través de la pared del catéter en particular mediante ciclos de permeación o difusión por un lado en dirección del tejido que limita con el catéter y por otro lado en dirección de la luz del tubo flexible del catéter que deriva la orina preferentemente. Esto conduce a una dosificación controlada y dirigida, suministrándose la sustancia activa durante un espacio de tiempo grande en cantidad uniforme o
45 concentraciones uniformes a través de la pared del catéter, lo que aumenta significativamente la eficacia en particular en el cateterismo de larga duración. Simultáneamente se reducen los efectos secundarios.

Un tratamiento del catéter eventualmente adicional, por ejemplo una impregnación o un revestimiento costosos del material del catéter antes de su uso o durante su fabricación se suprime completamente. En el contexto de la invención más bien se consigue proporcionar una composición que cumple en cierto modo una doble función: por un
55 lado es adecuada la composición como tal en particular debido a sus propiedades fisicoquímicas para su uso como agente bloqueante para catéteres, es decir puede introducirse sin dificultades en el balón del catéter. Por otro lado conduce a un impedimento o reducción de incrustaciones sobre el catéter.

El triclosán usado de acuerdo con la invención se caracteriza por que presenta además de una acción antibacteriana también propiedades antimicóticas y antivirales y por consiguiente conduce a un buen espectro de acción en total. En particular, triclosán resulta altamente eficaz frente a las especies bacterianas que producen las incrustaciones, tales como por ejemplo *Proteus mirabilis*. De manera correspondiente, la actividad de triclosán puede atribuirse (sin querer limitarse a ninguna teoría) a que triclosán inhibe específicamente la reductasa de la proteína portadora de enoilacilo necesaria en el contexto de la síntesis de ácidos grasos de las bacterias, lo que conduce a una desestabilización de la membrana bacteriana y por consiguiente a una destrucción de las bacterias. Además se caracteriza triclosán por una buena compatibilidad. Correspondientes estudios no mostraron ni una acción carcinogénica ni una acción mutagénica o teratogénica. Triclosán es la denominación común internacional de 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol o 2,2,4-tricloro-2-2-hidroxi-difeniléter.

Para detalles más amplios con respecto a triclosán puede remitirse a Römpp Chemielexikon, 10ª edición, volumen 6, 1999, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nueva York, página 4647, entrada: "Triclosan", así como la bibliografía allí referida, incluyéndose todo el contenido de la divulgación de la bibliografía mencionada anteriormente por el presente documento como referencia.

La presente invención se caracteriza por el uso de determinadas cantidades de triclosán. Así el triclosán está presente en cantidades relativas con respecto al peso del 0,01 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,05 % al 3 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 1 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,15 % al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,2 % al 0,4 % en peso, en la composición, con respecto al peso de la composición. De acuerdo con la invención se consigue llegar ya con concentraciones o cantidades muy bajas de triclosán como sustancia activa a una alta actividad de la composición, lo que conduce a costes de preparación reducidos con simultáneamente buena compatibilidad. No obstante puede ser necesario de manera condicionada por el caso individual o con respecto al uso, desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente sin que se abandone el contexto de la presente invención. Por consiguiente puede variar la cantidad de triclosán en un amplio intervalo.

El contenido en principio activo con respecto al volumen de triclosán puede ascender a de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, en particular de 0,5 mg/ml a 25 mg/ml, preferentemente de 1 mg/ml a 10 mg/ml, de manera especialmente preferente de 2 mg/ml a 5 mg/ml, con respecto al volumen de la composición. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente, la composición puede contener aproximadamente 3,25 mg/ml de triclosán.

En lo que concierne al al menos un poliol usado de acuerdo con la invención, se trata entonces en este caso de un polialquilenglicol. Se prefiere especialmente de acuerdo con la invención el uso de un polietilenglicol.

El poliol usado de acuerdo con la invención que es un polialquilenglicol y preferentemente puede ser un polietilenglicol, se caracteriza por que presenta una masa molar promedio (en el contexto de la presente invención denominada de manera sinónima también peso molecular) de 300 g/mol a 1.000 g/mol, en particular de 325 g/mol a 750 g/mol, preferentemente de 350 g/mol a 600 g/mol, de manera especialmente preferente de 375 g/mol a 450 g/mol, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 400 g/mol. Así puede usarse de acuerdo con la invención de manera preferente por ejemplo Macrogol 400. Según esto se trata de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 g/mol.

Entonces el solicitante ha descubierto de manera sorprendente debido a su actividad investigadora intensa que el uso de un determinado poliol del tipo mencionado anteriormente conduce a una composición especialmente adecuada con respecto a la prevención o reducción de incrustaciones en el contexto de un agente de bloqueo o de un agente bloqueante para catéteres. Entonces (sin querer delimitarse a esta teoría), la estructura molecular del poliol, en particular del polietilenglicol del tipo mencionado anteriormente, por así decirlo conduce a la formación de una matriz molecular en la composición, en la que está incrustado o incorporado el triclosán, de manera que el suministro de triclosán en el entorno, que va acompañado con la permeación o difusión de la sustancia activa a través de la pared del catéter, está además controlado o retrasado o retardado. Esto conduce a una dosificación de larga duración uniforme que va acompañada de un efecto de larga duración excepcionalmente bueno.

Adicionalmente, con los polioles mencionados anteriormente, en particular polietilenglicol, puede ajustarse de manera dirigida la viscosidad de la composición, lo que es sumamente importante en particular también en cuanto al uso como agente de bloqueo, dado que esto puede influir de manera determinante en la capacidad de aplicación de la composición en el catéter. Otra ventaja del uso de un poliol, en particular de un polietilenglicol del tipo mencionado anteriormente, puede observarse en que la composición dispone en total de una compatibilidad con el material claramente mejorada, dado que las sustancias no atacan al material del catéter. Además, polietilenglicol presenta, por ejemplo en comparación con alcoholes de bajo peso molecular, en pacientes una compatibilidad claramente mejor.

Adicionalmente, en lo que concierne al al menos un poliol, en particular polietilenglicol, se encuentra entonces éste en relación con la composición prevista de acuerdo con la invención en cantidades del 45 % al 95 % en peso, en particular del 50 % al 90 % en peso, preferentemente del 55 % al 85 % en peso, preferentemente del 60 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 65 % al 80 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 70 % al 80 % peso, con respecto al peso de la composición. Adicionalmente, el (b) un poliol, en particular

- 5 polietilenglicol, se encuentra en cantidades de al menos el 45 % en peso, en particular en cantidades de al menos el 50 % en peso, con respecto al peso de la composición. Entonces, el solicitante ha descubierto de manera completamente sorprendente que en particular con contenidos de al menos el 45 % en peso o más existe una acción especialmente buena de la composición prevista de acuerdo con la invención, lo que (sin querer limitarse a esto) puede explicarse mediante una formación optimizada de la matriz descrita anteriormente.
- 10 Si se hace referencia al contenido con respecto al volumen del al menos un poliol, preferentemente polietilenglicol, entonces puede encontrarse éste en el intervalo de 495 mg/ml a 1.050 mg/ml, en particular de 550 mg/ml a 1.000 mg/ml, preferentemente de 600 mg/ml a 950 mg/ml, preferentemente de 590 mg/ml a 660 mg/ml, de manera especialmente preferente de 715 mg/ml a 900 mg/ml, de manera muy especialmente preferente de 770 mg/ml a 900 mg/ml, en la composición, con respecto al volumen de la composición.
- 15 En el contexto de la presente invención se consigue además aumentar la actividad de la composición prevista de acuerdo con la invención en relación a la prevención o la reducción de incrustaciones en la pared del catéter orientada hacia el tejido o en la pared del catéter orientada hacia la luz, en particular del tubo flexible para la desviación de la orina, mediante un ajuste dirigido de la proporción de cantidades entre triclosán por un lado y el al menos un poliol por otro lado. Así puede preverse de acuerdo con la invención que la proporción de cantidades de triclosán y el al menos un poliol, preferentemente polietilenglicol, se encuentre en la composición en el intervalo de 1 : 10.000 a 1 : 10, en particular de 1 : 2.000 a 1 : 20, preferentemente de 1 : 1.000 a 1 : 50, preferentemente de 1 : 500 a 1 : 100, de manera especialmente preferente de 1 : 300 a 1 : 200.
- 20 Entonces, el solicitante ha conseguido mediante la adaptación y el ajuste selectivos de las respectivas sustancias activas de la composición binaria prevista de acuerdo con la invención llegar a una actividad especialmente buena con respecto a la prevención o reducción de incrustaciones, dado que (sin querer limitarse a ninguna teoría) en particular con las proporciones de cantidades mencionadas anteriormente existe una buena interacción entre triclosán por un lado y el al menos un poliol por otro lado, lo que influye positivamente en el suministro selectivo de la sustancia activa al entorno y concretamente en el sentido de que se reducen o se destruyen de manera eficaz en particular bacterias asentadas en la pared del catéter, tales como *Proteus mirabilis*. Como consecuencia se reduce claramente la formación de incrustaciones o ni siquiera se producen éstas. El sufrimiento de los pacientes se reduce claramente y los catéteres pueden permanecer durante un espacio de tiempo más largo en la vejiga en el contexto de un cateterismo de larga duración.
- 25 Junto a los principios activos y/o ingredientes mencionados anteriormente pueden añadirse además aditivos y/o coadyuvantes habituales, en particular aditivos y/o coadyuvantes farmacéuticos habituales. Éstos puede seleccionarse en particular del grupo de estabilizadores, colorantes, sustancias tampón, sustancias odorantes, diluyentes, aglutinantes, humectantes y/o conservantes así como sus combinaciones. El experto puede adaptar en todo momento las cantidades que van a seleccionarse de manera correspondiente en relación a la composición prevista de acuerdo con la invención.
- 30 La composición prevista de acuerdo con la invención se encuentra preferentemente en forma de una solución o suspensión. De acuerdo con otra forma de realización de acuerdo con la invención se encuentra según la invención la composición en particular en forma de una solución acuosa o de una dispersión acuosa.
- 35 En este contexto puede preverse de acuerdo con la invención que la composición contenga además agua. Según la invención, la composición se encuentra en forma líquida, de modo que la composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada en particular como agente de bloqueo o agente bloqueante para catéteres, dado que la composición prevista de acuerdo con la invención puede aplicarse de manera sencilla o puede introducirse en el catéter. A este respecto, la composición prevista de acuerdo con la invención debería ser estéril.
- 40 La composición prevista de acuerdo con la invención puede presentar un valor de pH de 6 a 8, en particular de 6,5 a 7,8, preferentemente de 7 a 7,5.
- 45 De manera preferente de acuerdo con la invención, la densidad de la composición prevista de acuerdo con la invención a una temperatura de 20 °C asciende a de 1 g/ml a 1,4 g/ml), en particular de 1,025 g/ml a 1,35 g/ml), preferentemente de 1,05 g/ml a 1,3 g/ml, preferentemente de 1,075 g/ml a 1,25 g/ml, de manera muy especialmente preferente de 1,1 g/ml a 1,225 g/ml.
- 50 Adicionalmente, la composición prevista de acuerdo con la invención puede presentar a una temperatura de 20 °C una viscosidad dinámica de 5 mPas a 1.000 mPas, en particular de 5 mPas a 500 mPas, preferentemente de 7,5 mPas a 100 mPas, preferentemente de 7,5 mPas a 50 mPas, de manera especialmente preferente de 10 mPas a 20 mPas.
- 55 Adicionalmente, la composición prevista de acuerdo con la invención puede presentar a una temperatura de 20 °C un índice de refracción de 1,2 a 1,7, en particular de 1,25 a 1,6, preferentemente de 1,3 a 1,5.
- Debido a las propiedades mencionadas anteriormente, en particular con respecto al valor del pH, a la densidad así como a la viscosidad dinámica, la composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada de manera especial para su uso como agente de bloqueo para catéteres. La viscosidad prevista en el contexto de la presente

invención conduce igualmente a que la composición prevista de acuerdo con la invención pueda introducirse de manera sencilla en el catéter.

De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente de acuerdo con la invención, según la presente invención la composición que se encuentra en forma de una preparación líquida está caracterizada por la siguiente fórmula, en la que todos los datos de cantidades mencionados a continuación se refieren respectivamente a la composición prevista de acuerdo con la invención, conteniendo la fórmula en combinación:

(a) triclosán en cantidades del 0,01 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,05 % al 3 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 1 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,15 % al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,2 % al 0,4 % en peso, con respecto al peso de la composición, y

(b) al menos un poliol, siendo el al menos un poliol un polialquilenglicol, preferentemente un polietilenglicol con una masa molar promedio (peso molecular promedio) de 300 g/mol a 1.000 g/mol, en particular de 325 g/mol a 750 g/mol, preferentemente de 350 g/mol a 600 g/mol, de manera especialmente preferente de 375 g/mol a 450 g/mol, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 400 g/mol, encontrándose el al menos un poliol en cantidades del 45 % al 95 % en peso, en particular del 50 % al 90 % en peso, preferentemente del 55 % al 85 % en peso, preferentemente del 60 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 65 % al 80 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 70 % al 80 % en peso, con respecto al peso de la composición,

en particular encontrándose la proporción de cantidades de (a) triclosán por un lado con respecto a (b) el al menos un poliol, preferentemente polietilenglicol, por otro lado en la composición en el intervalo de 1 : 10.000 a 1 : 10, en particular de 1 : 2.000 a 1 : 20, preferentemente de 1 : 1.000 a 1 : 50, preferentemente de 1 : 500 a 1 : 100, de manera especialmente preferente de 1 : 300 a 1 : 200.

La composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada en particular para su uso como agente de bloqueo en el sentido de la definición mencionada anteriormente para catéteres, en particular catéteres de vejiga, tratándose de manera correspondiente a esto preferentemente de catéteres permanentes del tipo mencionado anteriormente que se aplican preferentemente en el contexto de un cateterismo de larga duración.

Los catéteres permanentes pueden encontrarse en particular en forma de catéteres de balón. La composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada por consiguiente para el relleno de dispositivos de bloqueo, en particular en forma de expansiones de bloqueo, preferentemente balones de bloqueo, de catéteres, en particular catéteres de vejiga, preferentemente catéteres permanentes del tipo mencionado anteriormente. A este respecto puede aplicarse la composición por ejemplo con ayuda de una jeringa o similares a través de un sistema de tubo flexible en el dispositivo de bloqueo del catéter, lo que conduce a una dilatación o expansión del mismo y por consiguiente a un bloqueo del catéter tras realizar la aplicación en la vejiga.

La composición prevista de acuerdo con la invención es adecuada para el impedimento y/o reducción de incrustaciones que se generan o que se producen en particular durante la duración de aplicación en catéteres, en particular catéteres de vejiga, preferentemente catéteres permanentes, en particular tratándose en caso de la incrustación de una incrustación generada de manera bacteriana. Según esto se tienen en consideración en particular las bacterias o cepas de bacterias mencionadas anteriormente que presentan una enzima que divide la urea existente en la orina, en particular ureasa. En particular, en caso de la bacteria se trata de *Proteus mirabilis*.

En lo que concierne adicionalmente según la invención a la composición, está introducida ésta entonces preferentemente lista para la dosificación o lista para la aplicación en un recipiente. A este respecto pueden encontrarse los recipientes por ejemplo en forma de jeringas estériles o similares. La magnitud de volumen de la composición puede ascender en los recipientes a de 1 ml a 50 ml, en particular de 2 a 30 ml, preferentemente de 5 a 15 ml, de manera especialmente preferente a aproximadamente 10 ml, en cada recipiente o unidad de aplicación (unidad de dosificación).

En el contexto de la presente invención se usa igualmente un recipiente que contiene la composición prevista de acuerdo con la invención. El recipiente previsto de acuerdo con la invención puede encontrarse en particular en forma de una jeringa, preferentemente de una jeringa estéril. A este respecto puede presentar el recipiente un dispositivo de conexión para el dispositivo de suministro que sirve para el suministro del dispositivo de expansión del catéter, por ejemplo en forma de un tubo flexible. El recipiente previsto de acuerdo con la invención debería presentar preferentemente un cierre estéril.

En lo que concierne adicionalmente al dispositivo de acuerdo con la invención descrito anteriormente para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contiene la composición prevista de acuerdo con la invención, puede preverse entonces de manera correspondiente que el dispositivo de acuerdo con la invención presenta por ejemplo un catéter, preferentemente un catéter permanente con un dispositivo de alojamiento para la composición prevista de acuerdo con la invención, por ejemplo en forma de un dispositivo de bloqueo, preferentemente de un balón de bloqueo, y/o con un dispositivo de suministro para el balón de bloqueo, por ejemplo en forma de un tubo flexible. A través de este tubo flexible de alimentación puede realizarse el llenado o vaciado del

balón de bloqueo con la composición prevista de acuerdo con la invención.

En caso del catéter usado en el contexto del dispositivo de acuerdo con la invención puede tratarse por consiguiente de un catéter permanente previsto para el cateterismo de larga duración que puede estar configurado por ejemplo como catéter de vejiga transuretral o suprapúbico. El material usado para la fabricación del catéter puede ser, a este respecto, en particular una composición flexible, tal como látex, poli(cloruro de vinilo) y/o silicona. Además puede preverse que el catéter usado en el contexto del dispositivo de acuerdo con la invención presente además un revestimiento hidrófilo que aumenta adicionalmente la capacidad de deslizamiento. De manera correspondiente puede preverse también un revestimiento delgado compuesto de un carbono similar al diamante ("*diamond-like carbon*"), lo que puede conducir a una reducción adicional de la colonización de gérmenes sobre el catéter. En la elección del material ha de tenerse en cuenta que la difusión de la sustancia activa de la composición prevista de acuerdo con la invención, en particular de triclosán, no está influida negativamente por la pared del catéter.

En lo que concierne al catéter, en particular catéter de vejiga, puede estar concebido entonces éste en el caso de una construcción de dos vías descrita anteriormente por ejemplo de manera que el tubo flexible que sirve en particular para la derivación de orina está guiado o envuelto por el tubo flexible que sirve para el suministro del dispositivo de balón. Con otras palabras puede estar rodeado el tubo flexible que sirve para la derivación de la orina en cierto modo completamente por el tubo flexible que sirve para el suministro del dispositivo de expansión que guía o contiene la composición prevista de acuerdo con la invención. Mediante esto se garantiza una difusión por toda la superficie de las sustancias activas también por la pared del tubo flexible que sirve para el derivación de la orina.

En el contexto de la presente invención se usa, por tanto, la composición prevista de acuerdo con la invención descrita anteriormente como agente de bloqueo para catéteres, en particular catéteres de vejiga, preferentemente catéteres permanentes, en particular en forma de catéteres de balón o para el llenado de dispositivos de bloqueo de catéteres, en particular en forma de extensiones de bloqueo, preferentemente balones de bloqueo.

A este respecto se consigue en el contexto de la presente invención ajustar la composición de manera que se permita un suministro dirigido, controlado y garantizado a largo plazo de la sustancia activa a través de la pared del catéter al entorno, de modo que la sustancia activa pueda desarrollar su acción antimicrobiana en relación a bacterias o patógenos que causan incrustaciones.

En lo que concierne adicionalmente al uso previsto de acuerdo con la invención de la composición descrita anteriormente, puede realizarse entonces el llenado del dispositivo de bloqueo o del balón del catéter tras la colocación o introducción del catéter en la vejiga. Para fines de llenado o relleno del dispositivo de bloqueo puede usarse por ejemplo una jeringa preferentemente estéril del tipo mencionado anteriormente.

La cantidad usada con respecto al relleno del balón o el volumen correspondiente de la composición prevista de acuerdo con la invención descrita anteriormente puede variarse a este respecto dependiendo del respectivo catéter o puede ajustarse a éste. En general, el volumen aplicado en el balón de catéter asciende aproximadamente a de 1 ml a 50 ml.

Finalmente se usan en el contexto de la presente invención la composición prevista de acuerdo con la invención descrita anteriormente o el dispositivo de acuerdo con la invención descrito anteriormente para el impedimento o reducción de incrustaciones que se producen en particular durante la duración de aplicación del catéter en el catéter, en particular en un catéter de vejiga, tratándose de manera correspondiente (tal como se ha expuesto anteriormente) preferentemente de un catéter permanente.

Los sistemas de catéter dotados de la composición prevista de acuerdo con la invención descrita anteriormente pueden usarse durante una duración de aplicación significativamente alargada en comparación con el estado de la técnica, de modo que se evita un cambio frecuente del catéter. Esto conduce adicionalmente a una clara reducción de costes con situación simultáneamente mejorada del paciente, en particular dado que debido a la prevención o reducción de incrustaciones se producen claramente menos dolores por ejemplo durante la eliminación o extracción del catéter y no se daña el tejido en la zona de contacto del catéter.

Otras configuraciones, modificaciones y variaciones así como ventajas de la presente invención pueden distinguirse y realizarse por el experto con la lectura de la descripción sin más, sin que abandone a este respecto el contexto de la invención.

Ejemplos de realización:

En el contexto de ejemplos de realización o estudios de actividad realizados por el solicitante se demostró la acción destacada de una composición prevista de acuerdo con la invención descrita anteriormente a base de la combinación de principios activos prevista de acuerdo con la invención usando un modelo de vejiga en el contexto de un uso en el paciente.

1. En el contexto de una primera serie de ensayos se sometieron a prueba distintas composiciones en un modelo de vejiga. De manera correspondiente se usaron catéteres de balón de silicona blanda (modelo Ch. 14 Uro 1.100-14, MTR, Medizintechnik GmbH, Reutlingen) así como bolsas de infusión como sustituto de vejiga con un volumen de 3.000 ml (envases IV, iphas Pharma-Verpackung, Würselen). Para la realización de ensayos se pegaron los

catéteres en una pequeña alimentación del envase IV. Los balones se llenaron a continuación con respectivamente 10 ml de la composición descrita a continuación. A través de una segunda alimentación se introdujo orina sintética en el envase IV, hasta que el "ojo" de los catéteres (o sea la abertura introducida en el modelo de vejiga del catéter) se alcance por el nivel de líquido. A continuación se inoculó la solución en el envase IV con *Proteus mirabilis*. A través de una bomba peristáltica se alimentó orina sintética con una velocidad de flujo de aproximadamente 0,5 ml por minuto continuamente hasta la finalización del tiempo de ejecución de 72. En el intervalo de aproximadamente 24 h se controló y se documentó el número de gérmenes en el envase IV, el valor de pH en el envase IV y los catéteres en relación a obstrucciones. (a) En el contexto de dos estudios con placebo, en los que se usó una composición de bloqueo sin el uso de triclosán y sin poliol, se enturbió la orina sintética en los envases IV tras 12 h, el valor de pH aumentó hasta 24 h tras el inicio de 5,8 a 9. El número de gérmenes había aumentado hasta la primera determinación tras 24 h ya hasta más de 100 millones de unidades formadoras de gérmenes por mililitro (UFG/ml). Tras de 30 a 40 h, los catéteres de los grupos con placebo estaban bloqueados mediante deposiciones, el ensayo se interrumpió en este punto. (b) En el contexto de una segunda serie de ensayos se usaron composiciones de agentes de bloqueo con distintas cantidades de triclosán (0,3 % en peso, 1 % en peso, 5 % en peso) y con un contenido en polietilenglicol relativamente bajo del 5 % en peso, presentando el polietilenglicol usado (Macrogol 400) una masa molar promedio de aproximadamente 400 g/mol. En detalle:

Composición A:

	triclosán	0,3 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	5 % en peso
20	agua purificada	94,7 % en peso

Composición B:

	triclosán	1 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	5 % en peso
	agua purificada	94 % en peso

Composición C:

	triclosán	5 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	5 % en peso
	agua purificada	90 % en peso

El valor de pH aumentó en el ensayo con la composición A hasta 24 h tras el inicio de 5,8 a 7,2 y tras 72 h hasta 7,8; el número de gérmenes había aumentado hasta la primera determinación tras 24 h hasta 10 millones de UFG/ml y tras 72 h hasta 18 millones de UFG/ml. Tras aproximadamente 50 h pudieron observarse en los catéteres pocas incrustaciones. En relación a la composición B se observó un aumento del valor de pH hasta 24 h tras el inicio de 5,8 a 7,6 y tras 72 h hasta 7,8. El número de gérmenes aumentó tras la primera determinación después de 24 h hasta 9,5 millones de UFG/ml y alcanzó tras 72 h un valor de 16 millones de UFG/ml. Los catéteres mostraron incrustaciones insignificantes, no habiéndose obstruido sin embargo el tubo flexible de derivación de la orina. Finalmente se observó en relación a la composición C un aumento del valor de pH de 5,8 a 7,5 tras 24 h y hasta 7,8 tras 72 h. El número de gérmenes aumentó de 9,5 millones de UFG/ml tras 24 h a 15,5 millones de UFG tras 72 h. Los ensayos muestran que ya a una concentración del 0,3 % en peso de triclosán puede observarse un efecto significativo. Debido al bajo contenido en polietileno se produjo un ligero aumento de bacterias acompañado de una incrustación insignificante. (c) Adicionalmente se sometieron a estudio composiciones de la manera descrita anteriormente, que presentan contenidos variables en polietilenglicol con un contenido constante en triclosán del 0,3 % en peso. Como polietilenglicol se usó también en este caso un polietilenglicol con una masa molar de 400 g/mol (Macrogol 400). En detalle:

Composición D:

	triclosán	0,3 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	5 % en peso
45	agua purificada	94,7 % en peso

Composición E:

	triclosán	0,3 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	25 % en peso
50	agua purificada	74,7 % en peso

Composición F:

	triclosán	0,3 % en peso
	polietilenglicol, M = 400 g/mol	45 % en peso
55	agua purificada	54,7 % en peso

La composición D, que correspondía a la composición A en el ejemplo de ensayo b) mencionado anteriormente, condujo a resultados comparables: se observó un aumento del valor de pH de 5,8 a 7,1 tras 24 h y hasta 7,7 tras 72 h. El número de gérmenes aumentó de 10,5 millones de UFG/ml tras 24 h a 17,5 millones de UFG/ml tras 72 h. Se observaron pequeñas apariciones de incrustaciones. En relación a la composición E resultó un aumento aproximadamente más bajo tanto en relación al valor del pH como en cuanto al número de unidades formadoras de colonias en comparación con la composición D. Así aumentó el valor de pH 24 h tras el inicio del ensayo de 5,8 a 6,2 y tras 72 h hasta 6,9. El número de las unidades formadoras de colonias aumentó de 10 millones de UFG/ml tras 24 h a 12 millones de UFG/ml tras 72 h. Pudieron observarse incrustaciones únicamente en baja medida. En relación a la composición F pudieron determinarse otra vez valores mejorados: resultó un aumento del valor de pH de 5,8 a 6,2 tras 24 h y hasta 6,5 tras 72 h. El número de gérmenes aumentó de 3 millones de UFG/ml tras 24 h a 4 millones de UFG/ml tras 72 h. Prácticamente no pudieron observarse incrustaciones. La serie de ensayos c) muestra una influencia significativa de los contenidos en polietilenglicol sobre la actividad de la composición. Con contenido creciente en polietilenglicol puede observarse un efecto antimicrobiano más fuerte de la composición, estando mejorada en particular también la acción a largo plazo. Esto puede justificarse, sin querer limitarse a esta teoría y tal como ya se ha expuesto, con que el triclosán en cierto modo se incorpora en una matriz formada por el polietilenglicol y por consiguiente puede tener lugar una liberación controlada o retardada de triclosán, lo que conduce en particular a una mejora de la acción a largo plazo. (d) En el contexto de otra serie de ensayos se sometieron a prueba composiciones, en las que la suma de las proporciones en peso de triclosán y polietilenglicol (Macrogol 400) ascendían al 75 % en peso. También en esta serie de ensayo se variaron las cantidades de triclosán en el intervalo del 0,3 % en peso al 5 % en peso. Con respecto a las composiciones en detalle:

Composición G:

triclosán	0,3 % en peso
polietilenglicol, M = 400 g/mol	74,7 % en peso
agua purificada	25 % en peso

25 Composición H:

triclosán	1 % en peso
polietilenglicol, M = 400 g/mol	74 % en peso
agua purificada	25 % en peso

Composición I:

30 triclosán	5 % en peso
polietilenglicol, M = 400 g/mol	70 % en peso
agua purificada	25 % en peso

También aumentó el valor de pH en las distintas mezclas de reacción de triclosán de la composición G a I sólo lentamente y alcanzó tras 24 h un valor de pH de 6,0 (partiendo de 5,8). Al final del tiempo de ejecución tras 72 h se obtuvo como resultado para todas las composiciones G a I un valor de pH de aproximadamente 6,2. En lo que se refiere al número de gérmenes, aumentó entonces éste en relación a la composición G hasta como máximo 0,3 millones de UFG/ml tras 72 h, mientras que éste aumentó en relación a la composición H hasta 0,5 millones de UFG/ml tras 72 h y en relación a la composición I hasta 0,6 millones de UFG/ml tras 72 h. No pudieron observarse incrustaciones. Los catéteres permanecieron completamente libres de incrustaciones hasta la finalización de la duración del ensayo. (e) Finalmente se realizó una serie de ensayos usando triclosán y alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol (no de acuerdo con la invención). En detalle:

Composición J (comparación):

45 triclosán	0,3 % en peso
etanol	74,7 % en peso
agua purificada	25 % en peso

Composición K (comparación):

triclosán	0,3 % en peso
propanol	74,7 % en peso
agua purificada	25 % en peso

50 En esta prueba comparativa se observó en relación a las dos composiciones un aumento del valor de pH de 5,8 a 6,8 tras 24 h y hasta 7,5 tras 72 h. En lo que concierne al número de gérmenes, pudo observarse entonces para la composición J un valor de 9, millones de UFG/ml tras 24 h y 9,5 millones de UFG/ml tras 72 h. En relación a la composición K, el número de gérmenes tras 24 h ascendía a 8 millones de UFG/ml y tras 72 h a 9,5 millones de UFG/ml. En total, los resultados muestran una clara inhibición del crecimiento en relación a *Proteus mirabilis* para las soluciones del triclosán. A este respecto puede observarse en particular que el efecto inhibitorio de gérmenes que va acompañado de una modificación más baja del valor de pH así como de una formación de incrustaciones más baja,

55

5 depende sólo levemente de la cantidad de triclosán seleccionada. Así el efecto óptimo para triclosán se encuentra ya en contenidos o concentraciones muy pequeños. Entonces, ya con una cantidad de triclosán del 0,3 % en peso puede observarse un efecto significativo, tal como puede observarse por medio de las composiciones A y D que apenas puede aumentarse mediante contenidos más altos. Adicionalmente puede establecerse que el efecto antimicrobiano y con ello el impedimento de incrustaciones se ve influido claramente por el contenido o la concentración del poliol (en el presente caso un polietilenglicol con una masa molar promedio de 400 g/mol (Macrogol 400)). Así puede observarse con contenido creciente en polietilenglicol un aumento de la actividad antimicrobiana de la composición. En particular para concentraciones de polietilenglicol de al menos el 45 % en peso puede observarse una acción antimicrobiana muy buena. En total puede establecerse, por consiguiente, que ya con bajas concentraciones de triclosán existe una alta eficacia que puede aumentarse mediante la presencia de polietilenglicol en particular en concentraciones de al menos el 45 % en peso de manera significativa. Adicionalmente pudo mostrarse que el uso de un poliol en comparación con el uso de alcoholes de cadena corta conduce a un aumento significativo de la actividad. 2. En otro complejo de ensayos se sometió a prueba la influencia de la composición prevista de acuerdo con la invención G así como la composición comparativa J de acuerdo con el complejo de ensayos 1.) para determinar la vida útil de catéteres del tipo descrito anteriormente. de manera correspondiente se llenaron catéteres con las respectivas composiciones y se almacenaron durante un espacio de tiempo de tres meses a temperatura ambiente. Mientras que los catéteres que estaban rellenos con la composición J presentaban al final del momento del ensayo parcialmente una coloración amarillenta de la pared del catéter y el material de silicona del catéter se volvió poroso en algunas zonas, no pudo observarse en relación a las composiciones G previstas de acuerdo con la invención ninguna modificación en relación al material del catéter. 3. Finalmente se sometió a prueba la acción de la composición G prevista de acuerdo con la invención así como la composición comparativa J de acuerdo con el complejo de ensayos 1.) en catéteres que se aplicaron o colocaron en personas de experimentación. Los catéteres se bloquearon o bien con la composición G o con la composición J. El catéter se eliminó tras una semana y se examinó. En relación a la composición comparativa J pudieron observarse claramente incrustaciones y el tubo flexible de derivación de la orina del catéter presentaba indicios claros de un estrechamiento originado por incrustaciones, no estando cerrado el catéter sin embargo aún completamente. Además, las personas de experimentación se quejaron de dolores no sólo durante la eliminación del catéter sino también durante la duración de aplicación, lo que puede estar relacionado en particular con el alcohol de cadena corta comparativamente agresivo. De manera correspondiente, una inspección realizada del tracto genitourinario mostró claras irritaciones en la zona del uréter y de la zona de desembocadura del uréter en la vejiga. Por el contrario, los catéteres que contenían la composición G prevista de acuerdo con la invención no mostraban tampoco tras una duración de aplicación de una semana incrustaciones visibles. Las personas de experimentación consideraron la extracción del catéter como menos dolorosa. Una inspección realizada del tracto genitourinario no mostró ninguna modificación o irritación significativa en la zona del uréter o en la zona de la desembocadura del uréter en la vejiga. 35 También esta prueba demuestra, por consiguiente, la acción especialmente buena de la combinación prevista de acuerdo con la invención de acuerdo con la composición G en comparación con la composición comparativa J.

En total, las series de ensayos realizadas muestran la excelente acción sinérgica de la combinación binaria prevista de acuerdo con la invención en comparación con los experimentos control respectivos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para el cateterismo, en particular para el cateterismo de la vejiga, que contiene una composición, en particular una composición farmacéutica, en forma de una preparación líquida, en el que la composición contiene en combinación y respectivamente en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces y referidas en cada caso al peso de la composición
- (a) del 0,01 % al 5 % en peso de triclosán y
(b) del 45 % al 95 % en peso al menos de un polialquilenglicol con una masa molar promedio (peso molecular promedio) de 300 g/mol a 1.000 g/mol.
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la composición contiene (a) triclosán en cantidades del 0,05 % al 3 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, de manera preferente del 0,1 % al 1 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,15 % al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,2 % al 0,4 % en peso, con respecto al peso de la composición.
3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, en el que (b) el al menos un polialquilenglicol es un polietilenglicol.
- 15 4. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un polialquilenglicol presenta una masa molar promedio (peso molecular promedio) de 325 g/mol a 750 g/mol, preferentemente de 350 g/mol a 600 g/mol, de manera especialmente preferente de 375 g/mol a 450 g/mol, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 400 g/mol.
- 20 5. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición (b) contiene el al menos un poliol en cantidades del 50 % al 90 % en peso, preferentemente del 55 % al 85 % en peso, de manera preferente del 60 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 65 % al 80 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 70 % al 80 % en peso, con respecto al peso de la composición.
- 25 6. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de cantidades de (a) triclosán por un lado con respecto a (b) el al menos un poliol, preferentemente polietilenglicol, por otro lado en la composición se encuentra en el intervalo de 1 : 10.000 a 1 : 10, en particular de 1 : 2.000 a 1 : 20, preferentemente de 1 : 1.000 a 1 : 50, de manera preferente de 1 : 500 a 1 : 100, de manera especialmente preferente de 1 : 300 a 1 : 200.
- 30 7. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición se encuentra en forma de una disolución o suspensión, en particular en forma de una disolución acuosa o suspensión acuosa y/o en el que la composición contiene agua y/o en el que la composición presenta un valor de pH de 6 a 8, en particular de 6,5 a 7,8, preferentemente de 7 a 7,5.
- 35 8. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición presenta a una temperatura de 20 °C una densidad de 1 g/ml a 1,4 g/ml, en particular de 1,025 g/ml a 1,35 g/ml, preferentemente de 1,05 g/ml a 1,3 g/ml, de manera preferente de 1,075 g/ml a 1,25 g/ml, de manera muy especialmente preferente de 1,1 g/ml a 1,225 g/ml.
- 40 9. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición presenta a una temperatura de 20 °C una viscosidad dinámica de 5 mPas a 1.000 mPas, en particular de 5 mPas a 500 mPas, preferentemente de 7,5 mPas a 100 mPas, de manera preferente de 7,5 mPas a 50 mPas, de manera especialmente preferente de 10 mPas a 20 mPas.
- 45 10. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, que contiene la composición en forma de una preparación líquida, que contiene en combinación
- (a) triclosán en cantidades del 0,01 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,05 % al 3 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, de manera preferente del 0,1 % al 1 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,15 % al 0,5 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,2 % al 0,4 % en peso, con respecto al peso de la composición, y
- 50 (b) al menos un polialquilenglicol, preferentemente un polietilenglicol, con una masa molar promedio (peso molecular promedio) de 300 g/mol a 1.000 g/mol, en particular de 325 g/mol a 750 g/mol, preferentemente de 350 g/mol a 600 g/mol, de manera especialmente preferente de 375 g/mol a 450 g/mol, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente 400 g/mol, en el que el al menos un polialquilenglicol se encuentra en cantidades del 45 % al 95 % en peso, en particular del 50 % al 90 % en peso, preferentemente del 55 % al 85 % en peso, de manera preferente del 60 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 65 % al 80 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 70 % al 80 % en peso, con respecto al peso de la composición,
- 55 en particular en el que la proporción de cantidades de (a) triclosán por un lado con respecto a (b) el al menos un poliol, preferentemente polietilenglicol, por otro lado en la composición se encuentra en el intervalo de 1 : 10.000 a 1 : 10, en particular de 1 : 2.000 a 1 : 20, preferentemente de 1 : 1.000 a 1 : 50, de manera preferente de 1 : 500 a 1 : 100, de manera especialmente preferente de 1 : 300 a 1 : 200.

11. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones anteriores, que presenta un recipiente, en particular un dispositivo de aplicación, preferentemente en forma de una jeringa estéril, y un catéter, preferentemente un catéter permanente, con un dispositivo de alojamiento para la composición, en particular en forma de un dispositivo de bloqueo, preferentemente de un balón de bloqueo.
- 5 12. Dispositivo según la reivindicación 11, en el que la composición se encuentra introducida lista para dosificar y/o lista para aplicar en el recipiente, en particular en forma de una jeringa estéril, encontrándose en particular en magnitudes de volumen de 1 ml a 50 ml, en particular de 2 ml a 30 ml, preferentemente de 5 ml a 15 ml, de manera especialmente preferente de aproximadamente 10 ml, por recipiente o unidad de aplicación (unidad de dosificación).