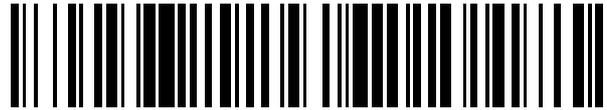


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 749**

51 Int. Cl.:

A61L 29/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2008 E 08253563 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2055327**

54 Título: **Recubrimiento lúbrico antimicrobiano**

30 Prioridad:

31.10.2007 US 930790

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

25.03.2014

73 Titular/es:

**COVIDIEN LP (100.0%)
15 Hampshire Street
Mansfield, MA 02048 , US**

72 Inventor/es:

MCGHEE, DIANE L.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 450 749 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

Recubrimiento lúbrico antimicrobiano

5 ANTECEDENTES

Campo técnico

La presente invención se refiere a un recubrimiento lubricante para dispositivos médicos y más particularmente, a un recubrimiento polimérico hidrófilo que cuando se humedece ayuda a los dispositivos médicos a tornarse resbaladizos. El recubrimiento lubricante de la presente invención se puede emplear para reducir el coeficiente de fricción de catéteres, derivaciones arteriovenosas, tubos de alimentación gastroentérica, tubos endotraqueales, catéteres urológicos, dispositivos para el cuidado de heridas y otros implantes médicos o sustratos poliméricos. El recubrimiento de la presente invención también puede incorporar compuestos aditivos como antimicrobianos que se pueden liberar de manera farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan métodos para la fabricación del recubrimiento lubricante en cuestión y para la aplicación del mismo a las superficies de dispositivos médicos.

Antecedentes de la técnica relacionada

Los recubrimientos lubricantes conocidos aplicados a las superficies de los dispositivos médicos incluyen recubrimientos de polivinilpirrolidona, poliuretano, poliéster acrílico, resina vinílica, fluorocarbonos, caucho de silicona y sus combinaciones. Por ejemplo, Micklus et al., patentes de los Estados Unidos N° 4,100,309 y 4,119,094, se refieren a un recubrimiento hidrófilo de interpolímero de polivinilpirrolidona-poliuretano elaborado utilizando poliisocianato. Ratner et al., patente de los Estados Unidos N° 3,939,049, se refiere a un método de injerto de hidrogeles para lubricación en sustratos poliméricos usando radiación. Hungton et al patente de los Estados Unidos N° 3,975,350, se refiere a polímeros de poliuretano hidrófilos para usar como lubricantes. Storey et al US patente de los Estados Unidos N° 3,987,497, se refiere a una prótesis de tendón con un recubrimiento lubricante de hidrogel. Muchos recubrimientos lúbricos conocidos tienen tendencia a ser desventajosos cuando se utilizan en el campo de la medicina. Las desventajas de dichos lubricantes conocidos pueden incluir un coeficiente de fricción insuficientemente bajo, falta de permanencia que puede ser una característica de los recubrimientos a base de silicona o fluorocarbono, ser resbaladizos tanto cuando están secos como húmedos lo que hace difícil su manipulación, la utilización de solventes peligrosos en su fabricación y la utilización de materiales reactivos inestables en su fabricación. Los lubricantes producidos para uso médico a partir de materiales reactivos inestables a menudo requieren, para ser útiles, que la solución de recubrimiento se prepare diariamente o con mayor frecuencia, y consecuentemente aumentan los desechos y el gasto. Los lubricantes producidos para uso médico con solventes peligrosos son indeseables debido a la toxicidad para el paciente y a consideraciones de la OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Además, los recubrimientos lubricantes destinados a inducir dispositivos extraños en diversas áreas del cuerpo que son susceptibles de infección y reacciones trombogénicas han fracasado a la hora de proporcionar un portador farmacéuticamente aceptable de compuestos antimicrobianos y antitrombogénicos.

El documento WO 2005/039665 describe una composición lubricante adecuada para recubrir dispositivos médicos destinada, cuando se humedece, a ayudar a estos dispositivos a tornarse resbaladizos. Las composiciones contienen un solvente, un polímero hidrófilo, un prepolímero terminado en isocianato y un éster alquílico de un ácido carboxílico.

Para solucionar estas y otras posibles desventajas de los lubricantes conocidos como los de las patentes citadas, cuyas descripciones completas se incorporan por referencia en este documento, se necesita un recubrimiento lubricante que cuando se humedezca tenga lubricidad suficiente para ser útil en el campo de los dispositivos médicos como los implantes médicos y tenga la capacidad de incorporar dentro de dicho recubrimiento compuestos antimicrobianos que se puedan liberar de manera farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento lubricante debe ser capaz de adherirse a una amplia gama de sustratos y de resistir la abrasión húmeda. También sería deseable contar con un recubrimiento lubricante de ese tipo preparado a partir de solventes químicamente estables y biocompatibles. Además, sería ventajoso preparar dicho recubrimiento a partir de componentes que no sean peligrosos para la salud.

55 SUMARIO

La presente invención proporciona recubrimientos lúbricos antimicrobianos para dispositivos médicos. En las realizaciones, una composición lubricante de un solvente elegido entre dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, ciclohexano y sus combinaciones; de 50 a 98% en peso de la composición de un alcohol elegido entre etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones, de 0,25 a 3% en peso de la composición de un prepolímero terminado en isocianato, de 0,25 a 0,75% en peso de la composición de un polímero hidrófilo distinto a un prepolímero terminado en isocianato; y de 0,5 a 20% en peso de la composición de al menos un antimicrobiano. Los prepolímeros terminados en isocianato pueden ser por ejemplo, prepolímeros de isocianato a base de polioxietileno, prepolímeros a base de diisocianato de tolueno, prepolímeros a base de diisocianato

de isoforona, prepolímeros poliéter terminados en isocianato de hexametileno y sus combinaciones. Los polímeros hidrófilos distintos de un prepolímero terminado en isocianato pueden incluir polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, óxido de polietileno y sus combinaciones. Los antimicrobianos adecuados incluyen biguanidas, sales de biguanida, plata, sales de plata, aminoglucósidos, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y sus combinaciones. El recubrimiento se coloca en un solvente como los definidos y se aplica como una solución.

También se proporcionan métodos para producir estas composiciones, como el definido en la reivindicación 7. En las realizaciones, un método para producir una composición de la presente invención incluye poner en contacto un solvente elegido entre dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, ciclohexanona y sus combinaciones; y de 50 a 98% en peso de la composición de un alcohol elegido entre etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones con, de 0,25 a 3% en peso de la composición de un prepolímero terminado en isocianato, de 0,25 a 0,75% en peso de la composición de un polímero hidrófilo distinto de un prepolímero terminado en isocianato y de 0,5 a 20% en peso de la composición de al menos un antimicrobiano, y recubrir con la composición lubricante.

También se describen dispositivos médicos que poseen recubrimiento. Un dispositivo médico puede estar al menos parcialmente recubierto con una composición lúbrica que contenga un alcohol como etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones, un prepolímero terminado en isocianato, un polímero hidrófilo distinto de un prepolímero terminado en isocianato y al menos un antimicrobiano según se define en la reivindicación 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se encontró que el recubrimiento lubricante de la presente invención es particularmente útil para reducir el coeficiente de fricción de los dispositivos médicos como catéteres torácicos permanentes y otros dispositivos médicos. El recubrimiento en cuestión se fabrica a partir de una mezcla entre un alcohol, un polímero para aumentar la hidrofiliidad y la lubricidad, y un prepolímero terminado en isocianato. El recubrimiento también incluye un aditivo antimicrobiano.

Según la presente invención, el recubrimiento lúbrico contiene un alcohol como etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones, y análogos. El alcohol puede ser anhidro o casi anhidro, por ejemplo aproximadamente 98% a 100% exento de agua, aproximadamente 99,5% exento de agua. Se encontró que el alcohol puede impartir mayor solubilidad de ciertos prepolímeros terminados en isocianato en la composición de recubrimiento. El alcohol se utiliza en combinación con otros solventes elegidos entre dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno, ciclohexanona y sus combinaciones.

Se puede utilizar alcohol desnaturalizado. Como resulta evidente para un experto en la técnica, el alcohol desnaturalizado es, en general, etanol que se ha vuelto tóxico o de lo contrario no ingerible por agregado de aditivos como metanol, isopropanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, nafta, piridina, espíritu de petróleo, acetato de etilo, hidrocarburos solventes, tolueno, metil isobutil cetona, combinaciones de éstos y análogos. Un alcohol desnaturalizado adecuado que se puede utilizar de conformidad con la presente invención puede ser de los comercializados por Ricca Chemical Company (Arlington, Texas).

Los prepolímeros terminados en isocianato que se pueden utilizar para elaborar composiciones de recubrimiento lubricantes de conformidad con la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, isocianatos a base de polioxietileno como prepolímeros a base de diisocianato de tolueno o isoforona como, por ejemplo, los que se venden con el nombre HYPOL[®] de la Dow Chemical Company (Marietta, GA), o VIBRATHANE[®], diisocianato de 4,4-difenilmetano (MDI), un prepolímero de uretano fabricado por Chemtura, Inc., o ADIPRENE[®], un diisocianato de tolueno (TDI) bajo en HDI libre, fabricado por Chemtura, Inc.

Se contempla dentro del alcance de la invención que se pueden usar otros prepolímeros terminados en isocianato conocidos por los técnicos con experiencia. Estos prepolímeros incluyen, pero no exclusivamente, poliuretanos de politetrametileno éter glicol-diisocianato de difenilmetano (MDI), politetrametileno éter glicol diisocianato de tolueno (TDI), politetrametileno éter glicol diisocianato de isoforona, poli(1,4-oxibutileno)glicol diisocianato de difenilmetano (MDI), poli(1,4-oxibutileno)glicol diisocianato de tolueno (TDI), poli(1,4-oxibutileno)glicol diisocianato de isoforona, polietilenglicol diisocianato de difenilmetano (MDI), polietilenglicol diisocianato de tolueno (TDI), polietilenglicol diisocianato de isoforona, polipropilenglicol diisocianato de difenilmetano (MDI), polipropilenglicol diisocianato de tolueno (TDI), polipropilenglicol diisocianato de isoforona, policaprolactona diisocianato de difenilmetano (MDI), policaprolactona diisocianato de tolueno (TDI), policaprolactona diisocianato de isoforona, adipato de polietileno diisocianato de difenilmetano (MDI), adipato de polietileno diisocianato de tolueno (TDI), adipato de polietileno diisocianato de isoforona, adipato de politetrametileno diisocianato de difenilmetano (MDI), adipato de politetrametileno diisocianato de tolueno (TDI), adipato de politetrametileno diisocianato de isoforona, adipato de polietileno-propileno diisocianato de difenilmetano (MDI), adipato de polietileno-propileno diisocianato de tolueno (TDI) o adipato de polietileno-propileno diisocianato de isoforona.

En las realizaciones, se puede utilizar un prepolímero terminado en diisocianato de hexametileno (HDI). Los prepolímeros terminados en un isocianato HDI ofrecen mejoras en la seguridad de los trabajadores. Los prepolímeros de HDI adecuados que se encontró que son útiles en los recubrimientos de conformidad con la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, ADIPRENE[®] LFH 749 de Chemtura, Inc. (Middlebury, CT). Este prepolímero es un producto de la reacción de un poliéter con HDI. El prepolímero terminado en isocianato, en las realizaciones un prepolímero de poliéter terminado en isocianato de hexametileno, puede tener menos de aproximadamente 0,1% de HDI libre, que puede ser beneficioso en el manejo y el control de la exposición del trabajador al HDI. Este HDI libre relativamente bajo, reduce la toxicidad dérmica que puede estar asociada a otros prepolímeros terminados en isocianato del estado anterior de la tecnología.

Se contempla dentro del alcance de la invención que uretanos como PELLETHANE[®], un poliuretano de éter aromático fabricado por Dow Chemical o HYDROTHANE[®], fabricado por CardioTech International, se pueden utilizar además o corrientemente con los prepolímeros terminados en isocianato para aumentar la fuerza de unión del recubrimiento lubricante de la presente invención. Se contempla dentro del alcance de la invención que se pueden usar otros uretanos conocidos por los técnicos con experiencia.

El uretano puede aumentar la fuerza de unión del recubrimiento y ayuda a controlar la velocidad de liberación, permitiendo así que la farmacocinética de cualquier aditivo antimicrobiano u otros aditivos farmacológicos de la composición del recubrimiento lubricante esté dentro de límites farmacéuticos aceptables, y también se puede unir covalentemente a aditivos antitrombogénicos para impedir la absorción sistémica. Si bien uretanos diferentes tienen propiedades diferentes y pueden requerir sistemas solventes diferentes, el durómetro del uretano debe coincidir con el durómetro del dispositivo médico que se va a recubrir, o la funcionalidad del dispositivo médico puede quedar comprometida.

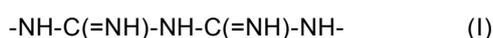
Los polímeros hidrófilos adecuados distintos de los prepolímeros terminados en isocianato que se pueden utilizar en la elaboración de recubrimientos de la presente invención incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, óxido de polietileno, sus derivados, sus combinaciones y análogos, para aumentar la hidrofiliidad y la lubricidad del recubrimiento resultante. En las realizaciones, se puede incluir una polivinilpirrolidona (PVP) en la composición de recubrimiento de la presente invención. Las PVP adecuadas pueden tener un peso molecular de aproximadamente 12 000 a aproximadamente 400 000, en las realizaciones de aproximadamente 50 000 a aproximadamente 360 000, e incluyen las comercializadas como KOLLIDON[®] 90F por BASF Corporation.

La elección del solvente y la relación de mezcla son importantes para proporcionar una solubilidad e inercia adecuadas al recubrimiento lubricante y los aditivos. Por ejemplo, los aditivos antimicrobianos, como sales de plata o antibióticos, se pueden suspender uniformemente en la solución de recubrimiento. Estos aditivos se liberan en contacto con la humedad, la velocidad de liberación y las propiedades lúbricas del recubrimiento se controlan alterando la relación entre uretano y PVP. Por más ejemplos de poliisocianatos adecuados véase Encyclopedia of Polymer Science and Technology, H. F. Mark, N. G. Gaylord y N. M. Bikales (eds.) (1969) incorporada en este documento por referencia.

De conformidad con la presente invención, incorporar un antimicrobiano o antitrombogénico que tenga propiedades farmacocinéticas farmacéuticamente aceptables en el recubrimiento no interferirá con la naturaleza lúbrica de éste.

Los aditivos antimicrobianos utilizados en la presente invención incluyen biguanidas, especialmente la clorhexidina y sus sales, por ejemplo acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina y sulfato de clorhexidina, plata y sus sales, por ejemplo acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, cloruro de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata y sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminoglucósidos, como tobramicina y gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, tolnaftato, quinolonas como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina, penicilinas como ampicilina, amoxicilina y piracilo, cefalosporinas, vancomicina y combinaciones de cualquiera de los antimicrobianos anteriores.

En otras realizaciones, las biguanidas adecuadas que se pueden utilizar como aditivos antimicrobianos incluyen hexametileno biguanidas, oligo-hexametil biguanidas y/o polímeros solubles en agua, por ejemplo polihexametileno biguanida (PHMB), o una sal adecuada de éstas. Cualquier biguanida polimérica conocida por los expertos en la técnica se puede utilizar en ésta. Las biguanidas poliméricas se caracterizan porque pueden poseer al menos una, en las realizaciones aproximadamente 2 o más, porciones biguanida según la fórmula siguiente:



Las biguanidas poliméricas útiles en la presente pueden ser oligo o poli alquileno biguanidas, o sus sales o mezclas. Las sales adecuadas incluyen sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, boratos, acetatos, gluconatos, sulfonatos, maleatos, ascorbatos, estearatos, tartratos o citratos. Los ejemplos de biguanidas poliméricas específicas y sus sales que pueden ser utilizadas como antimicrobianos incluyen polihexametileno biguanida, clorhidrato de polihexametileno biguanida, bromhidrato de polihexametileno biguanida, borato de polihexametileno biguanida, acetato de polihexametileno biguanida, gluconato de polihexametileno biguanida, sulfonato de polihexametileno biguanida, maleato de polihexametileno biguanida, ascorbato de polihexametileno biguanida, estearato de polihexametileno biguanida, tartrato de polihexametileno biguanida, citrato de polihexametileno biguanida y sus combinaciones.

En algunas realizaciones, se pueden utilizar clorhidrato de PHMB, estearato de PHMB y análogos. El clorhidrato de polihexametileno biguanida, que tiene fórmula molecular $C_8H_{18}N_5Cl(C_8H_{18}N_5Cl)_n$, es un material polimérico con un peso molecular entre aproximadamente 1800 y aproximadamente 2400 y es comercializado como COSMOCIL[®]CQ por ARCH[®]Biocides, una división de Arch Chemicals, Inc. (Norwalk, CT). El clorhidrato de PHMB es activo contra una gran diversidad de microorganismos, tiene muy baja toxicidad para los mamíferos y es químicamente estable. El clorhidrato de polihexametileno biguanida también es denominado poliaminopropil biguanida por la Cosmetic Toiletries and Fragrances Association (CTFA).

En las realizaciones, los recubrimientos lubricante de la presente invención también pueden incluir aditivos antitrombogénicos. Dichos aditivos antitrombogénicos son conocidos por los técnicos con experiencia en la técnica e incluyen, pero no exclusivamente, heparina. Se contempla dentro del alcance de la invención que se pueden utilizar formas modificadas de la heparina para asegurar su actividad biológica y propiedades antitrombogénicas. Además se considera que el componente uretano se puede modificar para aceptar más fácilmente la molécula de heparina o de heparina modificada. Según la invención, se pueden mezclar aditivos antitrombogénicos como heparina en el componente polimérico y/o el componente prepolímero de la mezcla de recubrimiento. Sin adherir a ninguna teoría particular, se cree que la molécula de heparina puede ser atrapada dentro de la matriz de polímero o prepolímero.

Además, se pueden utilizar compuestos orgánicos derivados de plantas y hierbas con propiedades farmacológicas deseables en las composiciones de recubrimiento lubricante de la presente invención. Es sabido que los extractos de plantas y hierbas poseen actividad antimicrobiana y se ha demostrado que su uso es seguro para el consumo humano y animal. Los extractos de dichas plantas, conocidos como fitoquímicos, se pueden utilizar por sus propiedades antimicrobianas. Algunos de estos extractos, como extracto de semilla de pomelo, aceite del árbol del té, aceite de mirto, sus combinaciones, y otros, se pueden incorporar en el vehículo del recubrimiento lúbrico y liberar sus propiedades antimicrobianas al tejido circundante de forma eficaz.

En la presente invención, se agregan colorantes, emulsionantes, tensioactivos y estabilizadores del color que son bien conocidos en la técnica, a la formulación de recubrimiento. Los colorantes en forma de tinturas o pigmentos ayudan a reducir los cambios de color durante la vida útil o los cambios de color debidos a los efectos de la esterilización. La adición de emulsionantes y tensioactivos ayuda a la estabilidad de la suspensión del vehículo del recubrimiento lúbrico y la humectabilidad superficial. A veces se añaden estabilizadores del color cuando el antimicrobiano es una sal de plata.

La velocidad de liberación de los aditivos farmacológicos dentro del recubrimiento lúbrico y la lubricidad del recubrimiento se pueden controlar mediante el ajuste de la concentración del prepolímero de uretano, es decir, el prepolímero terminado en isocianato y del polímero como PVP.

Generalmente se puede preparar el vehículo del recubrimiento lubricante de la presente invención obteniendo en primer lugar un tanque mezclador para preparar la solución. Se pueden combinar primero el alcohol, el antimicrobiano y PVP para formar una solución homogénea. La cantidad de alcohol es entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 98% en peso de la solución, entre aproximadamente 85% en peso y aproximadamente 96% en peso de la solución. La cantidad de antimicrobiano es entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 20% en peso de la solución, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10% en peso de la solución. La cantidad de polímero hidrófilo, en las realizaciones PVP, es entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 0,75% en peso de la solución, entre aproximadamente 0,3% en peso y aproximadamente 0,5% en peso de la solución. Finalmente, se agrega la cantidad de prepolímero terminado en isocianato de modo que esté presente en una cantidad entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 3% en peso de la solución, entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 1% en peso de la solución.

Los métodos para elaborar la solución de recubrimiento son conocidos por los técnicos con experiencia en la técnica. El alcohol, el polímero hidrófilo y el antimicrobiano se pueden combinar primero en un recipiente o tanque de mezcla. La mezcla se puede realizar durante un lapso de tiempo entre alrededor de 1 minuto y

alrededor de 2 horas, entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 1 hora. Los componentes se pueden añadir secuencialmente para ayudar a asegurar una distribución homogénea.

5 En este punto se pueden agregar entonces los prepolímeros terminados en isocianato a la mezcla. Se puede añadir el prepolímero terminado en isocianato y permitir que la mezcla continúe por un lapso de tiempo adicional entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 2 horas, entre alrededor de 15 minutos y alrededor de 1 hora, para obtener una solución de recubrimiento de la presente invención.

10 La solución de recubrimiento resultante debe ser clara. La solución de recubrimiento es naturalmente sensible a la humedad y aumentará en viscosidad si no está cerrada herméticamente durante el almacenamiento. Cualquier dispositivo médico que pueda beneficiarse de un recubrimiento lúbrico se puede recubrir con las composiciones de la presente invención. Dichos dispositivos médicos incluyen, pero no exclusivamente, catéteres por ejemplo catéteres torácicos permanentes, derivaciones arteriovenosas, tubos de alimentación gastroentérica, tubos endotraqueales, catéteres urológicos, apósitos y similares.

15 El dispositivo médico a recubrir se puede fabricar de cualquier material biocompatible. El dispositivo médico se puede fabricar de un material polimérico, un material no polimérico, sus combinaciones y análogos. Por ejemplo, el dispositivo médico se puede fabricar de un poliéster como un poliéster MYLAR[®] comercializado por DuPont. El dispositivo médico se puede fabricar de un material como cloruro de polivinilo (PVC), silicona, poliuretano, sus combinaciones y análogos.

20 En este documento también se proporcionan métodos para aplicar la composición de recubrimiento lubricante de la presente invención para recubrir dispositivos médicos. Estos métodos pueden incluir, limpiar o lavar, secar, recubrir por inmersión, rociar, o aplicar de manera similar la composición de recubrimiento lubricante, secar al aire o retirar el exceso de lubricante y opcionalmente secar en estufa y embalar un dispositivo médico antes o después de su esterilización.

25 Por ejemplo, antes de recubrir dispositivos médicos con la solución de recubrimiento lubricante de la presente, el dispositivo médico particular, como un catéter, se puede limpiar primero para obtener resultados óptimos llenando un recipiente con isopropanol al 100%. El dispositivo médico se lava después por inmersión en el isopropanol durante alrededor de 5 segundos y se seca mediante aire forzado a una temperatura entre aproximadamente 50 y 90 °C para quitar el isopropanol residual de la superficie y los desechos. En este punto el dispositivo debería estar completamente exento de isopropanol.

30 Los métodos para recubrir un dispositivo médico con un recubrimiento son conocidos por los técnicos con experiencia en la técnica e incluyen, por ejemplo, inmersión, rociado, limpieza con trapo, sus combinaciones y similares. Por ejemplo, cuando se va a aplicar la solución de recubrimiento a un dispositivo médico hecho de una película de MYLAR[®] o algún otro sustrato no poroso similar, el recubrimiento se puede aplicar por rociado. En otros ejemplos, incluso en los que el dispositivo médico se fabrica de un material polimérico, se puede utilizar la inmersión para aplicar un recubrimiento de la presente invención al dispositivo médico. Cuando se utiliza la inmersión para aplicar un recubrimiento de la presente invención a un dispositivo médico, el dispositivo médico se puede recubrir por inmersión durante un lapso de tiempo de alrededor de 1 segundo a alrededor de 5 minutos o de alrededor de 5 segundos a alrededor de 2,5 minutos en la solución del vehículo del recubrimiento lubricante y extraer lentamente del tanque de solución a una velocidad de aproximadamente 0,5 pulgadas por segundo.

45 Una vez que se aplicó la solución de recubrimiento, podría ser útil calentar el dispositivo médico con la solución de recubrimiento a una temperatura entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 37 °C y aproximadamente 60 °C, durante un lapso de tiempo de alrededor de 20 minutos a alrededor de 2 horas, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 90 minutos. Después de este calentamiento cualquier exceso de solución de recubrimiento lubricante debería haber escurrido. También se puede quitar el exceso de lubricante con toallitas absorbentes sin pelusas. Los dispositivos médicos recubiertos pueden después opcionalmente secarse en estufa de aire forzado a una temperatura de aproximadamente 45 °C hasta aproximadamente 65 °C +/- 5 °C durante un lapso de tiempo de alrededor de 30 minutos a alrededor de 3 horas, como durante alrededor de una hora, y después retirarlos de la estufa.

50 La temperatura y el tiempo de curado dependen del alcohol específico, el polímero hidrófilo, el antimicrobiano y los prepolímeros terminados en isocianato utilizados en la preparación de la solución de recubrimiento de la presente invención, así como de las cantidades de estos componentes en dicha solución de recubrimiento de la presente invención. Cuando la solución de recubrimiento se utiliza para recubrir un dispositivo médico polimérico, el diisocianato del prepolímero terminado en isocianato puede reaccionar con, y volverse parte de, la estructura del polímero del dispositivo médico.

60 Se debe comprobar periódicamente que los dispositivos médicos tengan la transparencia adecuada y garantizar

que no hay presente ningún olor indeseable.

Al embalar los dispositivos médicos recubiertos éstos no deberían tocarse entre sí. Esto es especialmente necesario si la humedad del ambiente es alta, lo que causaría la absorción indeseable de humedad por parte del recubrimiento lubricante. Para prevenir o evitar dicho contacto entre los dispositivos médicos recubiertos, cada dispositivo se puede embalar en papel, tubos de polietileno o similares dependiendo de la forma del dispositivo particular. Si fuera necesario, debido a la alta humedad atmosférica, también podría ser necesario un desecante en el embalaje.

Los recubrimientos de la presente invención deben ser capaces de adherirse a una amplia gama de sustratos y de resistir la abrasión húmeda. El recubrimiento lubricante mencionado es químicamente estable y es biocompatible.

También se describe un dispositivo médico del cual al menos una porción está recubierta con el recubrimiento lubricante en cuestión, que se caracteriza por ser capaz de lograr una lubricidad en húmedo con una reducción de la fricción de más de aproximadamente cincuenta por ciento, o entre aproximadamente 50 por ciento y aproximadamente 90 por ciento o entre aproximadamente 65 por ciento y aproximadamente 85 por ciento. Además, si bien una película de MYLAR® es por naturaleza una película no adherente, la adición de PVP puede proporcionar un efecto sinérgico en la reducción del coeficiente de fricción de una película de ese tipo o de sustratos hechos de materiales similares, así como de sus propiedades no adherentes. Por otra parte, también se puede utilizar PVP para efectos beneficiosos adicionales en un ámbito para el cuidado de heridas que incluye, por ejemplo, su capacidad para ayudar en la elución de un agente farmacológico desde un recubrimiento de la presente invención.

Los dispositivos médicos una vez recubiertos con el vehículo del recubrimiento lúbrico de la presente invención se pueden embalar y esterilizar usando una técnica de esterilización adecuada o se pueden esterilizar y después embalar utilizando una técnica aséptica. Los métodos adecuados de esterilización y acondicionamiento son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen radiación gamma, haz electrónico, óxido de etileno y métodos similares. Los dispositivos médicos recubiertos con el recubrimiento en cuestión se pueden embalar y luego esterilizar por radiación gamma con cobalto 60 de 1 a 3 mrad, o aproximadamente 2 mrad, en dos ciclos de exposición independientes para obtener resultados superiores.

El embalaje adecuado para los dispositivos médicos recubiertos en cuestión incluye bolsas de lámina metálica como bolsas de lámina de aluminio, película de polietileno, película de vinilacetato de etileno, película de polipropileno, película de cloruro de polivinilo, TYVEK® y embalajes similares conocidos por los expertos en la técnica. Un embalaje adecuado puede incluir una bolsa para cubrir de lámina de aluminio con un forro interno de película de vinilacetato de etileno para evitar la absorción de la humedad por el recubrimiento.

Se contempla dentro del alcance de la presente invención que algunos aditivos farmacéuticos pueden ser sensibles a la luz y por lo tanto los dispositivos médicos recubiertos con dichos aditivos se deben embalar en embalajes adecuados para protegerlos de la luz conocidos por los técnicos con experiencia.

Los métodos de uso de los dispositivos médicos recubiertos citados incluyen extraer el producto de su embalaje, aplicar humedad a la superficie lubricada del dispositivo y colocar el dispositivo según sea necesario para el procedimiento médico particular.

Por lo tanto se observa que el vehículo del recubrimiento lúbrico para dispositivos médicos de la presente invención proporciona un recubrimiento eficaz, resistente a la abrasión húmeda, de bajo coeficiente de fricción, y un vehículo para liberar aditivos como antimicrobianos y otros compuestos farmacológicos activos. El vehículo del recubrimiento lúbrico, el método de fabricación y uso del vehículo del recubrimiento lúbrico, los dispositivos médicos recubiertos y el método de uso de los dispositivos médicos recubiertos como los dados a conocer y descritos en este documento tienen ventajas específicas sobre los lubricantes para dispositivos médicos conocidos hasta ahora. El vehículo del recubrimiento lúbrico citado resiste la abrasión húmeda, se adhiere a diversas superficies, tiene un menor coeficiente de fricción solamente cuando está húmedo, es biocompatible y es capaz de liberar agentes farmacológicos activos con propiedades farmacocinéticas aceptables. Por lo tanto, por estas razones, así como por otras, se observa que el vehículo del recubrimiento lúbrico de la presente invención representa un avance significativo en la técnica, que tiene una considerable importancia comercial.

Aunque el vehículo del recubrimiento lúbrico descrito en las realizaciones ilustrativas de este documento comprende recubrimientos relacionados con aditivos antimicrobianos y métodos para asegurar que la farmacocinética esté dentro de los rangos eficaces, se debe apreciar que los aditivos dentro del vehículo del recubrimiento lubricante podrían ser otros compuestos farmacéuticos activos deseables como anestésicos tópicos, compuestos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, compuestos espermicidas, o similares. Del

mismo modo, en lugar de los compuestos farmacéuticos tradicionales los aditivos pueden ser compuestos orgánicos con los efectos farmacológicos deseados.

5 Los métodos adecuados para la fabricación y el uso del vehículo del recubrimiento lubricante de la presente invención se describen en mayor detalle en los ejemplos siguientes que se proporcionan con fines de ilustración adicional. Los ejemplos ilustrativos siguientes como los descritos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1

Se preparó un recubrimiento lúbrico antimicrobiano mediante la mezcla de los componentes siguientes en un tanque mezclador a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora hasta que se disolvieron completamente para formar una solución cristalina clara.

15

<u>Ingrediente</u>	<u>%(p)</u>
Alcohol etílico	97,25
PVP	0,25
PHMB	1,5
Prepolímero terminado en isocianato	1

20

Se recubrieron muestras de película para el cuidado de heridas MYLAR® por inmersión en la solución anterior durante alrededor de 10 segundos. Después de la inmersión, se quitó el exceso de recubrimiento usando toallitas absorbentes sin pelusas.

25

Después las muestras de película se curaron en estufa a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 35 minutos. El recubrimiento resultante fue transparente e incoloro con buena adhesión.

30 Ejemplo 2

Se preparó un recubrimiento lúbrico antimicrobiano mediante la mezcla de los componentes siguientes en un tanque mezclador a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora hasta que se disolvieron completamente para formar una solución cristalina clara.

35

<u>Ingrediente</u>	<u>%(p)</u>
Alcohol etílico	93,75
PVP	0,25
aceite de mirto/extracto de árbol del té	5
Prepolímero terminado en isocianato	1

40

Se recubrieron muestras de película para el cuidado de heridas MYLAR® por inmersión en la solución anterior durante alrededor de 10 segundos. Después de la inmersión, se quitó el exceso de recubrimiento usando toallitas absorbentes sin pelusas.

45

Después las muestras de película se curaron en estufa a aproximadamente 55 °C durante alrededor de 35 minutos. El recubrimiento resultante fue transparente e incoloro con buena adhesión.

50 Ejemplo 3

Se preparó un recubrimiento lúbrico que contenía sales de plata para usar sobre dispositivos médicos, mediante la mezcla de los componentes siguientes en un tanque mezclador a temperatura ambiente durante alrededor de 60 minutos hasta que se disolvieron completamente para formar una solución cristalina de clara a color amarillo pálido. El orden de combinación de los ingredientes no es imperativo debido a la falta de enlace covalente de la sal de plata con el uretano. La liberación de la sal de plata es regulada mediante ajuste de la proporción de PVP debido al atrapamiento/enlace iónico de la sal. Las sales de plata adecuadas incluyen: polvos Giltech 01-07 (esto es una sal de plata vítrea soluble en agua producida por Giltech Ltd.); AlphaSan RC2000 (esto es un cristal de zirconio/fosfato producido por Milliken Chemical); SSD (sulfadiazina de plata de Kendall); y cloruro de plata (obtenido de Fisher Scientific).

55

Un ejemplo específico formulado con SSD fue el siguiente:

60

<u>Ingrediente</u>	<u>%(p)</u>
Alcohol etílico	96,75
PVP	0,25
SSD	2
Prepolímero terminado en isocianato	1

5 Los ingredientes se mezclaron a temperatura ambiente en el orden anterior. Se encontró que el nivel de PVP no debía exceder de aproximadamente 2,5%, puesto que niveles mayores afectaban perjudicialmente la adherencia del recubrimiento y la liberación de plata. La cantidad de complejo de plata añadida a la fórmula se determinó por el porcentaje total de carga de plata dentro del complejo de la sal. El tamaño de partícula del complejo de plata fue muy importante en cuanto puede causar problemas en la adherencia del recubrimiento. Es decir, mayor tamaño de partícula dio lugar a menor adherencia y uniformidad del recubrimiento. La SSD tenía un 30% de carga de plata con sulfadiazina completando la masa.

10 Se apreciará que varias de las características y funciones dadas a conocer antes y otras, o alternativas de éstas, pueden ser deseablemente combinadas en muchos otros sistemas o aplicaciones. Asimismo que los técnicos con experiencia en el tema pueden realizar posteriormente diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras previstas o imprevistas que también pretenden estar comprendidas por las reivindicaciones siguientes. A menos que se enumere específicamente en una reivindicación, los pasos o
15 componentes de las reivindicaciones no deberían ser implicados ni importados de la especificación ni de ninguna otra reivindicación en lo que se refiere a un orden, una cantidad, una posición, un tamaño o un material particular.

REIVINDICACIONES

1. Una composición lubricante que contiene:
 - 5 un solvente elegido entre dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, ciclohexanona, sus combinaciones; y
 - de 50 a 98% en peso de la composición de un alcohol elegido entre etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones;
 - de 0,25 a 3% en peso de la composición de un prepolímero terminado en isocianato;
 - 10 de 0,25 a 0,75% en peso de la composición de un polímero hidrófilo distinto de un prepolímero terminado en isocianato; y
 - de 0,5 a 20% en peso de la composición de al menos un antimicrobiano.
2. La composición de la reivindicación 1, donde dicho prepolímero terminado en isocianato se selecciona entre prepolímeros de isocianato a base de polioxietileno, prepolímeros a base de diisocianato de tolueno, prepolímeros a base de diisocianato de isoforona, prepolímeros de poliéter terminados en isocianato de hexametileno y sus combinaciones.
3. La composición de la reivindicación 1, donde dicho polímero hidrófilo se elige entre polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, óxido de polietileno y sus combinaciones.
4. La composición de la reivindicación 1, donde el antimicrobiano se elige entre biguanidas, sales de biguanida, plata, sales de plata, aminoglucósidos, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y sus combinaciones.
5. La composición de la reivindicación 1, donde el antimicrobiano se selecciona entre clorhexidina, acetato de clorhexidina gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, sulfato de clorhexidina, hexametileno biguanidas, oligo-hexametil biguanidas, acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, cloruro de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata, sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, tobramicina, gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, tolnaftato, ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ampicilina, amoxicilina, piracilo, vancomicina y sus combinaciones.
6. La composición de la reivindicación 1, donde el antimicrobiano se selecciona entre polihexametileno biguanida, clorhidrato de polihexametileno biguanida, bromhidrato de polihexametileno biguanida, borato de polihexametileno biguanida, acetato de polihexametileno biguanida, gluconato de polihexametileno biguanida, sulfonato de polihexametileno biguanida, maleato de polihexametileno biguanida, ascorbato de polihexametileno biguanida, estearato de polihexametileno biguanida, tartrato de polihexametileno biguanida, citrato de polihexametileno biguanida y sus combinaciones.
7. Un método para producir una composición lubricante que comprende:
 - poner en contacto un solvente elegido entre dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, ciclohexanona, sus combinaciones; y
 - 45 de 50 a 98% en peso de la composición de un alcohol elegido entre etanol, alcohol desnaturalizado y sus combinaciones con de 0,25 a 3% en peso de la composición de un prepolímero terminado en isocianato,
 - de 0,25 a 0,75% en peso de la composición de un polímero hidrófilo distinto de un prepolímero terminado en isocianato; y de 0,5 a 20% en peso de la composición de al menos un antimicrobiano, y
 - 50 recubrir con la composición lubricante.
8. El método de la reivindicación 7, donde dicho prepolímero terminado en isocianato se selecciona entre prepolímeros de isocianato a base de polioxietileno, prepolímeros a base de diisocianato de tolueno, prepolímeros a base de diisocianato de isoforona, prepolímeros de poliéter terminados en isocianato de hexametileno y sus combinaciones.
9. El método de la reivindicación 7, donde dicho polímero hidrófilo se elige entre polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, óxido de polietileno y sus combinaciones.
10. El método de la reivindicación 7, donde el antimicrobiano se elige entre biguanidas, sales de biguanida, plata, sales de plata, aminoglucósidos, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y sus combinaciones.
11. El método de la reivindicación 7, donde el antimicrobiano se selecciona entre clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, sulfato de clorhexidina, hexametileno biguanidas, oligo-hexametil biguanidas, acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, cloruro de

5 plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata, sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, tobramicina, gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, tolnaftato, ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ampicilina, amoxicilina, piracilo, vancomicina y sus combinaciones.

10 12. El método de la reivindicación 7, donde el antimicrobiano se selecciona entre polihexametileno biguanida, clorhidrato de polihexametileno biguanida, bromhidrato de polihexametileno biguanida, borato de polihexametileno biguanida, acetato de polihexametileno biguanida, gluconato de polihexametileno biguanida, sulfonato de polihexametileno biguanida, maleato de polihexametileno biguanida, ascorbato de polihexametileno biguanida, estearato de polihexametileno biguanida, tartrato de polihexametileno biguanida, citrato de polihexametileno biguanida y sus combinaciones.

15 13. El método de la reivindicación, 7 que comprende además curar la composición lubricante.

14. El uso de una composición lubricante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un recubrimiento para un dispositivo médico.

20 15. El uso de la reivindicación 14, donde dicho dispositivo médico se selecciona entre catéteres, derivaciones arteriovenosas, tubos de alimentación gastroentérica, tubos endotraqueales, catéteres urológicos y apósitos.