

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 002**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/14** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 29/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2009 E 09785593 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2341954**

54 Título: **Material polimérico**

30 Prioridad:

**08.09.2008 GB 0816365**

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

**13.08.2015**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.  
(100.0%)  
C/ Julián Camarillo 35  
28037 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, GAVIN P;  
JONES, DAVID S y  
GORMAN, SEAN P**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 543 002 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

Material polimérico

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere principalmente al campo de dispositivos médicos. Más específicamente, la invención concierne a dispositivos médicos que comprenden capas degradables sensibles al pH, a procedimientos para elaborar dispositivos médicos que contienen capas sensibles al pH y a procedimientos de uso de dispositivos médicos que contienen capas degradables sensibles al pH.

**Antecedentes**

10 El uso de dispositivos médicos insertados en el cuerpo de un paciente es ahora rutinario en la atención sanitaria en hospitales y clínicas particulares. Aunque existen unos beneficios sustanciales asociados con el uso de dispositivos médicos insertados, tales como, por ejemplo, catéteres y prótesis, muy preocupantemente hay varias complicaciones potencialmente peligrosas que pueden dar lugar a un incremento en el tiempo de permanencia de los pacientes en el hospital, y más importantemente, a un aumento en el número de muertes de pacientes asociadas con el uso de estos dispositivos. Estas complicaciones surgen principalmente debido a la forma en la que el cuerpo  
15 del paciente reacciona ante la inserción de un dispositivo médico y lo que percibe como un objeto extraño. Consecuentemente, a menudo los pacientes se ven asediados por la infección asociada con la inserción de un dispositivo médico, y esto se tiene como una de las desventajas más críticas de un tratamiento médico que de otro modo sería altamente eficaz y beneficioso. Hay una necesidad urgente de mejorar lo que a menudo se denomina infección relacionada con un dispositivo.

20 Típicamente, la infección relacionada con un dispositivo comienza con una adherencia bacteriana, que se desarrolla con la formación de una biopelícula. Las bacterias y los patógenos que típicamente colonizan los catéteres producen ureasa, que degradan urea de la orina para formar dióxido de carbono y amoníaco. Al pH aumentado asociado con dicha degradación, los minerales de la orina precipitan dando lugar a la formación de costras.

25 La formación de costras en el catéter puede provocar el bloqueo del catéter, dando lugar a un incremento en la frecuencia con la que el catéter debe ser retirado y sustituido. La formación de costras también da como resultado un aumento en el dolor al eliminar el catéter. También es mucho más probable que el tejido que rodea al catéter se infecte. Esto es particularmente problemático para los pacientes que requieren una cateterización a largo plazo. Algunas consecuencias graves incluyen septicemia, pielonefritis y choque.

30 Adicionalmente, los patógenos asociados en la biomasa pueden comprometer la vida del dispositivo médico mediante la expresión de potentes isoenzimas de ureasa, que actúan alcalinizando la orina mediante la conversión de la urea en amoníaco y dióxido de carbono.

35 Los intentos previos para superar este problema incluyen la incorporación de antibióticos en el dispositivo para combatir la infección. Tras la inserción, los agentes terapéuticos pueden ser liberados mediante difusión y finalmente residir localmente en el fluido biológico adyacente al dispositivo, evitando así la adherencia bacteriana. Adicionalmente, se han realizado intentos para modificar las superficies de los dispositivos para reducir su susceptibilidad a infecciones.

40 A pesar de los intentos por aliviar las complicaciones que asedian el uso de dispositivos urinarios, todavía existen muchos problemas. Por lo tanto, aunque las terapias antibióticas y los nuevos recubrimientos de superficie pueden proporcionar una resolución temporal, la única solución real y definitiva a los problemas asociados con la cateterización urinaria y la prótesis uretral es la retirada del dispositivo.

Se conocen dispositivos médicos, tales como catéteres, recubiertos con lubricantes. Se conocen lubricantes que comprenden hidrogeles reticulados, que incluyen grupos funcionales de ácido carboxílico.

45 El documento US6306422 divulga un dispositivo, particularmente un catéter urinario, recubierto con un hidrogel de un polímero reticulado. A un pH desencadenante, el polímero se hincha mediante la absorción de agua. Esta absorción de agua aumenta el tamaño de poro del hidrogel, incrementando la liberación de un principio activo en una forma de liberación sostenida. El hidrogel polimérico del documento US6306422 permanece insoluble en agua de principio a fin, y permanece recubriendo el dispositivo. El principio activo es típicamente uno o más de un antibiótico y un inhibidor de la ureasa. La liberación de estos principios activos puede controlar el crecimiento superficial bacteriano y controlar la formación de costras, respectivamente. Sin embargo, la liberación de un inhibidor  
50 de la ureasa no elimina ninguna costra que ya se haya formado en el catéter. Además, los principios activos liberados desde los dispositivos desvelados en el documento US6306422 no serían capaces de penetrar en la biopelícula formada por las bacterias para eliminar la colonización bacteriana existente.

El documento US2004/0062778 A1 divulga composiciones y dispositivos recubiertos con un material sensible al pH para liberar un ingrediente activo cuando el pH del ambiente circundante alcanza un nivel deseado.

El documento WO 2006/013374 A2 describe dispositivos médicos capaces de liberar un ingrediente médicamente activo que comprende un polímero sensible al pH para liberar dicho ingrediente en presencia de una solución que tiene un pH dentro de un intervalo predeterminado.

## 5 Resumen de la invención

Los inventores han desarrollado una superficie del dispositivo que es inherentemente resistente a la infección mediante el uso de reacciones inteligentes *in vivo*, y preferiblemente la impregnación con antibióticos. En particular, la superficie del dispositivo comprende biomateriales desprendibles, que pueden desprenderse en respuesta a cambios en el pH, como una alternativa a los materiales utilizados actualmente.

10 Según la presente invención, se proporciona un dispositivo que comprende una estructura de cuerpo con una o más superficies que comprenden al menos una capa degradable sensible al pH en la que la al menos una capa degradable sensible al pH comprende un polímero sensible al pH, en el que la capa degradable sensible al pH es capaz de una degradación controlada a un pH definido. La capa sensible al pH incorpora grupos tamponantes para reducir la velocidad de disolución o erosión.

15 Según la presente invención, se proporciona un dispositivo que comprende una estructura de cuerpo con una o más superficies en la que al menos una de las superficies comprende una capa sensible al pH que comprende un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

20 Apropiadamente, en ciertas formas de realización, el dispositivo puede ser cualquier dispositivo en el que el pH del fluido, por ejemplo, fluidos corporales, que rodean al dispositivo, aumente o disminuya desde un valor definido, por ejemplo, en el que el pH puede aumentar o disminuir desde el pH fisiológico, en respuesta a una infección.

25 En el pH desencadenante, el polímero lineal se ioniza, y esto provoca que la solubilidad en agua del polímero aumente. El polímero lineal ionizado se disuelve entonces en el entorno acuoso que rodea al dispositivo, y se revela una nueva superficie del dispositivo. La nueva superficie no tiene ninguna bacteria colonizada en la misma, y estará exenta de costras. El dispositivo de la presente invención puede por tanto permanecer implantado durante periodos prolongados de tiempo en comparación con los dispositivos de la técnica anterior. El riesgo de infección y de formación de costras también está reducido ya que la superficie del dispositivo de la presente invención se desprende una vez colonizado con bacterias hasta cualquier grado significativo, y se expone una nueva superficie.

30 El dispositivo de la presente invención puede ser típicamente un catéter urinario o una prótesis urinaria. Las bacterias que colonizan típicamente dichos dispositivos liberan ureasa. La orina se degrada en amoníaco y dióxido de carbono tras el contacto con la ureasa, incrementando sustancialmente el pH del área que rodea al catéter. Este incremento en el pH provoca que precipiten minerales desde la orina, provocando la formación de costras en el catéter. El incremento en el pH generado por la producción de amoníaco desencadena la ionización del polímero lineal de la presente invención, y la solubilidad en agua del polímero aumenta consecuentemente. El polímero lineal se disuelve en el entorno acuoso circundante, y cualquier costra presente en la superficie exterior del dispositivo es eliminada con el polímero lineal. Se expone una nueva superficie del dispositivo. La nueva superficie está exenta de bacterias y de costras.

35 Alternativamente, el dispositivo de la presente invención puede estar en forma de aparatos dentales o dentaduras. Tras la colonización bacteriana de dichos dispositivos, el pH circundante disminuye por debajo del pH fisiológico. Dado que las bacterias de la cavidad oral producen ácido, cuanto mayor sea el grado de colonización bacteriana, mayor será la cantidad de ácido producida, disminuyendo el pH circundante.

40 El polímero lineal de la presente invención debe ser capaz de cambiar desde proporcionar una capa estable hacia una capa que experimente una erosión o dilución controlada según el pH del entorno circundante se aleja del pH fisiológico, donde el pH fisiológico es típicamente de 6,2. Apropiadamente, dicha erosión o disolución se produce hacia los puntos finales del intervalo de pH 5,5 a pH 7. En las formas de realización, un polímero sensible al pH debe ser capaz de una degradación o erosión controlada a un pH indicativo de infección, alejándose del pH fisiológico, por ejemplo, pH 7,0.

45 El pH desencadenante depende del entorno deseado que rodea al dispositivo de la presente invención. Cuando el dispositivo está destinado a ser implantado en un entorno neutro o alcalino tal como la vejiga urinaria, el pH desencadenante está típicamente por encima de 6,5; apropiadamente por encima de 7; más apropiadamente aproximadamente de 7,2. Cuando el dispositivo está destinado a ser implantado en un entorno ácido tal como el estómago, el pH desencadenante es típicamente menor de 6,0; apropiadamente menor de 5,5.

50 Cuando el pH del área que rodea al dispositivo de la presente invención se aleja del pH desencadenante y se acerca al pH fisiológico, la solubilidad en agua de la capa sensible al pH puede disminuir consecuentemente, y moverse hacia la primera solubilidad en agua. Como tal, la velocidad de disolución o de erosión de la capa sensible al pH puede disminuir. Según una forma de realización, la capa sensible al pH se disuelve o erosiona sólo cuando el

55

dispositivo es colonizado por bacterias. La disolución o la erosión de la capa sensible al pH puede comenzar y detenerse dependiendo de la colonización del dispositivo.

Apropiadamente, en ciertas formas de realización, dicha capa sensible al pH puede proporcionar una primera velocidad de liberación de excipientes funcionales a pH fisiológico (por ejemplo, a pH 6,2), y una segunda velocidad a un pH no fisiológico (por ejemplo, a pH 7,0). Generalmente, la primera velocidad es inferior a la segunda velocidad. En las formas de realización en las que el desprendimiento de la capa sensible al pH es mínimo a pH fisiológico y aumenta a un pH alejado del pH fisiológico, la elución de los excipientes funcionales puede correlacionarse con la erosión o la disolución de la capa sensible al pH. Esto puede ser ventajoso ya que la infección puede alejar el pH de los valores fisiológicos, y por lo tanto la liberación de los excipientes funcionales puede correlacionarse con la infección.

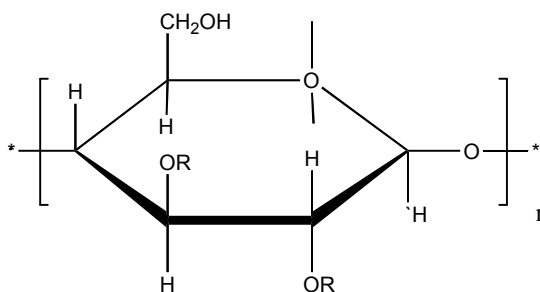
Apropiadamente, en formas de realización preferidas, el polímero lineal es biocompatible. Un material "biocompatible" es un material que es compatible con el tejido vivo o con un sistema vivo al no ser tóxico ni perjudicial. En algunas formas de realización en particular, el dispositivo puede comprender material que forma capas bioestables. Un material "no bioabsorbible" o "bioestable" se refiere a un material, tal como un polímero o un copolímero, que permanece en el cuerpo sin una bioabsorción sustancial. Dichas capas pueden estar incluidas en el dispositivo de la presente invención para proporcionar soporte estructural al dispositivo.

Adecuadamente, en ciertas formas de realización, el polímero lineal experimenta cambios estructurales con respecto a los cambios del pH, en particular, el polímero lineal puede ionizarse con los cambios del pH, provocando que el polímero lineal incremente su solubilidad en agua.

Los polímeros para su uso en el dispositivo de la presente invención son lineales en lugar de reticulados. El polímero lineal de la presente invención se ioniza a un pH desencadenante, provocando que la solubilidad en agua del polímero lineal se incremente en gran medida. Por el contrario, los polímeros reticulados se ionizan a un pH desencadenante provocando que los polímeros absorban agua y se hinchen. La solubilidad en agua del polímero reticulado no se ve alterada por la ionización, e incluso tras la ionización, el polímero reticulado es retenido en dispositivos tales como los desvelados en el documento US6306422. Dichos polímeros reticulados están generalmente en forma de hidrogeles. Los polímeros lineales del dispositivo de la presente invención son generalmente moldeables.

Típicamente, la capa sensible al pH absorbe menos del 30% en peso de agua antes de su ionización; generalmente menos del 20% en peso, apropiadamente menos del 10% en peso. Por el contrario, los hidrogeles reticulados de la técnica anterior para su uso en relación con dispositivos tales como los desvelados en el documento US6306422 absorben hasta varios miles de veces su peso en agua antes de su ionización. La solubilidad en agua de los hidrogeles no se ve afectada, y estos hidrogeles conservan su forma y no se disuelven en el entorno acuoso circundante. Aunque los polímeros para su uso en el dispositivo de la presente invención pueden hincharse con la absorción de agua antes de su ionización, esto precede a la ionización dando como resultado un incremento en la solubilidad en agua, y la disolución en el entorno acuoso circundante.

Cuando se pretende que los cambios estructurales en el polímero lineal sean desencadenados a un pH de al menos 6,5, el polímero lineal comprende típicamente enlaces SO y/o uno o más grupos carboxílicos y grupos sulfato. Típicamente, el polímero lineal puede ser polímeros de celulosa sensibles al pH, por ejemplo, ésteres de celulosa o éteres de celulosa. En una forma de realización, el polímero lineal puede ser un polímero de metacrilato o un polímero que comprenda metacrilato. Según una forma de realización, el polímero tiene la siguiente estructura:



- R=-H
- =-CH<sub>3</sub>
- =-COCH<sub>3</sub>
- =-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH
- =-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>
- =-CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>
- =-CH<sub>2</sub>CH(OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>3</sub>

- 5 En las formas de realización de la invención, el polímero lineal puede elegirse de entre polímeros de metacrilato y polímeros de celulosa. En algunas formas de realización, el polímero lineal puede elegirse del grupo que comprende, por ejemplo, Eudragit® L100, S100, HPMC-AS, HTMAC-P, y pueden usarse combinaciones de estos polímeros. Los polímeros que podrían usarse apropiadamente para formar la capa sensible al pH podrían obtenerse, por ejemplo, en Shin-Etsu, por ejemplo, Shin-Etsu AQOAT, Degussa o similares.
- En algunas formas de realización, el polímero lineal puede ser un polímero de Eudragit®. Los polímeros de Eudragit® pueden proporcionarse como un sistema único o como mezclas de dos tipos diferentes. En algunas formas de realización, puede usarse Eudragit® L100, S100 y combinaciones de estos polímeros.
- 10 En algunas formas de realización, puede usarse Eudragit® L100 para proporcionar una capa que sea capaz de erosionarse a unos valores de pH mayores de 6.
- En algunas formas de realización, puede usarse Eudragit® S100 para proporcionar una capa que se erosione a unos valores de pH que superen 7,0.
- 15 Como se apreciará, las capas sensibles al pH de un dispositivo pueden elaborarse usando una combinación de L100 y S100 para generar sistemas que se erosionen lentamente en unas condiciones ordinarias normales, pero que se desprendan rápidamente a unos valores de pH mayores. Pueden usarse capas de diferentes polímeros sensibles al pH, por ejemplo, capas de Eudragit® L100, S100 y combinaciones de estos polímeros, para formar un dispositivo tal que las diferentes capas de un dispositivo se erosionen a diferentes niveles de pH.
- 20 Cuando se pretende que los cambios estructurales en el polímero lineal sean desencadenados a un pH de menos de 6,0, el polímero lineal comprende típicamente aminas primarias, secundarias y terciarias, típicamente grupos NH<sub>2</sub>; apropiadamente, el polímero comprende acrilato de dietilamino, acrilato de dimetilaminoetilo y/u otros monómeros de acrilato. Típicamente, el polímero es un copolímero de metacrilato de dimetilamino y otros monómeros de acrilato. Apropiadamente, el polímero es el que se vende con el nombre comercial de Eudragit® E100.
- 25 Según se mencionó anteriormente, la solubilidad en agua del polímero lineal del dispositivo de la presente invención aumenta desde una primera solubilidad en agua hacia una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.
- Típicamente, a un pH del pKa del polímero, el 50% de polímero o más está ionizado.
- Según un aspecto de la presente invención, la segunda solubilidad en agua del polímero lineal es al menos 200% mayor que la primera solubilidad en agua del polímero lineal, generalmente al menos 400% mayor, típicamente al menos 600% mayor.
- 30 Ventajosamente, tras la disolución o la erosión, la cadena polimérica del polímero lineal permanece intacta, comprendiendo las mismas unidades de monómeros que antes de la disolución o la erosión.
- 35 El dispositivo de la presente invención puede ser cualquier dispositivo en el que un cambio en el pH esté asociado con la colonización del dispositivo por bacterias. En algunas formas de realización de la presente invención, el dispositivo es un dispositivo médico, por ejemplo, un dispositivo intracorpóreo o extracorpóreo, incluyendo catéteres, implantes temporales o permanentes, prótesis, injertos, dispositivos de reparación y dispositivos implantables.
- Típicamente, el dispositivo es un catéter, apropiadamente un catéter urinario, una prótesis uretral, un tubo nasogástrico, un tubo CAPD, una prótesis biliar, un aparato dental o una dentadura.
- Ventajosamente, el dispositivo de la presente invención es un catéter ordinario o una prótesis uretral.
- 40 La capa sensible al pH puede comprender excipientes funcionales que sean liberados con la disolución o la erosión de la capa sensible al pH. Los excipientes funcionales pueden ser adecuadamente grupos de tampones tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido fumárico, compuestos antimicrobianos, levofloxacin y ácido nalidíxico, compuestos antibióticos, clorhexidina, povidona yodada, tridosan, inhibidores de la ureasa, EDTA y agentes plastificantes, por ejemplo, citrato de trietilo, y citrato de tributilo u otros excipientes estándar usados para facilitar la elaboración o el rendimiento.
- 45 Típicamente, los excipientes funcionales son liberados en una forma de liberación sostenida tras la implantación del dispositivo. Según una forma de realización, la velocidad de liberación de los excipientes funcionales puede aumentar abruptamente tras la erosión o la disolución de la capa sensible al pH.
- 50 El excipiente funcional puede estar adsorbido directamente en el polímero lineal, o puede estar dispuesto dentro del dispositivo o asociado de otro modo con él a través del uso de una o más moléculas conectoras u otros medios de unión que incluyen enlaces covalentes, iónicos y de van der Waals. La capa sensible al pH y/o la superficie pueden estar configuradas de forma que se produzca la liberación controlada del excipiente funcional, por ejemplo, el excipiente funcional eluye lentamente con el tiempo. Por "liberación controlada" se entiende una alteración en la velocidad de liberación de un agente terapéutico o un excipiente funcional desde el recubrimiento de un dispositivo

médico en un entorno dado. Esto puede conseguirse usando recubrimientos de liberación prolongada, por ejemplo. En algunas formas de realización del dispositivo de la invención, se proporcionan capas que están adaptadas para liberar simultáneamente agente(s) terapéutico(s) a dos o más tasas diferentes desde diferentes porciones de una capa o a dos tasas diferentes dependiendo del pH que rodea al dispositivo.

5 En algunas formas de realización, el dispositivo puede incluir capas, que pueden incluir capas de polímero sensibles al pH, que están cargadas con un excipiente funcional, en particular un fármaco, por ejemplo, un antibiótico. Alternativamente, en algunas formas de realización el dispositivo médico o el recubrimiento del dispositivo médico que comprende las capas sensibles al pH se degrada de una forma controlada relativa al pH, y el fármaco puede estar unido al polímero lineal. Mediante la incorporación de un fármaco en el material del dispositivo médico o el  
10 material que recubre el dispositivo médico, el fármaco es dispensado de una forma gradual según se degrada la capa que comprende el polímero sensible al pH.

Apropiadamente, en algunas formas de realización, la disolución de una capa sensible al pH desencadena la liberación de un antibiótico.

15 En algunas formas de realización, el dispositivo de la presente invención puede comprender un fármaco que minimice la adhesión bacteriana al dispositivo o el crecimiento de un patógeno en el dispositivo, por ejemplo, un antibiótico. Una ventaja del dispositivo de la presente invención es que permite unas concentraciones de fármaco mucho mayores en el sitio de la infección en comparación con las rutas convencionales de terapia farmacológica, tales como los comprimidos ingeridos oralmente.

20 La liberación de un antibiótico puede controlar el crecimiento bacteriano en la superficie del dispositivo. Sin embargo, generalmente se forma una biopelícula una vez que las bacterias han efectuado la colonización de un dispositivo. Los compuestos antibióticos no pueden penetrar generalmente en dichas biopelículas, y por lo tanto no son muy eficaces para eliminar dichas biopelículas. La liberación de un inhibidor de la ureasa actúa controlando el crecimiento de la costra pero no elimina la costra que ya se ha formado. La superficie del dispositivo de la presente invención comienza a disolverse o erosionarse a un pH desencadenante, y la colonización y la costra bacteriana son  
25 eliminadas con la superficie. Se revela una nueva superficie exenta de cualquier colonización y costra bacteriana.

En efecto, un dispositivo de la presente invención puede autolimpiarse una vez infectado con bacterias, es decir, aunque la elución de fármaco no consiga inhibir la adherencia bacteriana, y subsiguientemente dé como resultado un aumento en el pH urinario por la acción de la ureasa sobre la urea, una capa del dispositivo es capaz de reconocer la formación de una biopelícula microbiana e iniciar una erosión controlada (regulada por la incorporación de ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico) y eliminar así cualquier masa adherente. Al hacerlo, la superficie del dispositivo quedará limpia y los agentes funcionales (EDTA & ácido cítrico) incorporados en la película serán liberados en la interfase dispositivo/fluido. Esto regulará el pH urinario mediante la acción del ácido cítrico, y muy  
30 importantemente, secuestrará los iones metálicos  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Este proceso renovará la superficie del dispositivo, retornará el pH a valores normales y 'barrerá' los iones metálicos que son relevantes en la formación de depósitos cristalinos en la superficie del dispositivo.  
35

Esto permite que los dispositivos, y en último término los pacientes, permanezcan exentos de infección durante la duración del uso del dispositivo.

40 Tras la liberación de los excipientes funcionales puede reducirse la colonización bacteriana del dispositivo, y el pH del área que rodea al dispositivo puede alejarse del pH desencadenante y acercarse al pH fisiológico. La solubilidad en agua de la capa sensible al pH puede disminuir consecuentemente hacia la primera solubilidad en agua.

El polímero lineal absorbe agua a un pH desencadenante, lo que provoca su ionización. La velocidad de ionización puede diseñarse controlando la velocidad de absorción de agua, típicamente controlando la densidad de la capa de polímero sensible al pH. Una densidad disminuida del polímero lineal de la capa sensible al pH conduce a una velocidad disminuida de ionización.

45 La velocidad de ionización depende de la composición de la capa sensible al pH, así como del pH del área que rodea al dispositivo.

Según una forma de realización, la capa sensible al pH comprende un segundo o tercer polímero hidrófilo. Algunos polímeros hidrófilos adecuados incluyen óxido de polietileno, ácidos poliacrílicos y/o derivados de celulosa (particularmente derivados lineales de celulosa) tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona. La adición de uno o más polímeros hidrófilos a la capa sensible al pH proporciona interacciones físicas tales como interacciones Van der Waals.  
50

Alternativamente, la capa sensible al pH puede comprender un polímero hidrófobo, en particular un polímero hidrófobo de bajo peso molecular. Algunos polímeros hidrófobos adecuados incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, polilactida-co-glicólido y policaprolactona. Generalmente, el polímero hidrófobo está dispersado sustancialmente homogéneamente en la capa sensible al pH.  
55

La velocidad de disolución o de erosión de la capa sensible al pH depende de su composición. En la capa sensible

- al pH se incorporan grupos tamponantes para reducir la velocidad de disolución o de erosión. Algunos grupos tamponantes adecuados incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico y compuestos relacionados. Cuando la magnitud de la colonización bacteriana es baja, el número de iones liberado es bajo. Algunos de estos iones serán captados por el grupo tamponante, dando como resultado una menor velocidad de degradación, e incrementando la duración del dispositivo de la presente invención. El número de iones liberados aumentará con el aumento de la colonización bacteriana, dando lugar a la erosión o la disolución de la capa sensible al pH independientemente de la incorporación del grupo tamponante.
- Según un aspecto, el dispositivo de la presente invención puede comprender más de una capa sensible al pH; típicamente, más de tres capas sensibles al pH; más adecuadamente, cinco capas sensibles al pH.
- Cada capa sensible al pH puede tener el mismo pH desencadenante o un pH desencadenante diferente.
- Cada capa sensible al pH puede tener una segunda solubilidad en agua diferente. Alternativamente, cada capa sensible al pH puede tener la misma segunda solubilidad en agua.
- Cada capa sensible al pH puede tener la misma velocidad de ionización y la misma velocidad de disolución o de erosión. Alternativamente, diferentes capas sensibles al pH pueden tener las mismas o diferentes tasas de ionización y/o tasas de disolución o de erosión.
- Según una forma de realización, las capas sensibles al pH adyacentes pueden tener el mismo pH desencadenante, pero diferentes segundas solubilidades en agua.
- Alternativamente, las capas sensibles al pH adyacentes pueden tener diferentes pH desencadenantes pero las mismas segundas solubilidades en agua.
- Típicamente, las capas adyacentes de pH tienen diferentes tasas de ionización, o diferentes tasas de disolución o de erosión.
- Según una forma de realización, diferentes capas sensibles al pH comprenden diferentes excipientes funcionales que serán liberados tras la disolución o la erosión de la capa sensible al pH.
- Según una forma de realización, el dispositivo puede comprender una capa lubricante para incrementar su facilidad de inserción y extracción. Típicamente, la capa lubricante puede comprender uno o más polímeros reticulados.
- Generalmente el dispositivo comprende una superficie interior y una superficie exterior, definiendo dicha superficie interior una luz.
- Típicamente, la superficie exterior del dispositivo comprende la capa lubricante. Generalmente, la superficie interior del dispositivo comprende la capa sensible al pH.
- Generalmente, el dispositivo comprende al menos una capa estructural que es sustancialmente no degradable ni erosionable en el cuerpo, y proporciona estabilidad estructural al dispositivo independientemente del pH del entorno circundante.
- Típicamente, la solubilidad en agua de la capa estructural permanece sustancialmente constante entre un pH de 2 a 10. Generalmente, la solubilidad en agua de la capa estructural permanece sustancialmente constante independientemente del pH del entorno circundante.
- En algunas formas de realización en particular, el dispositivo puede comprender un sistema de dos capas en el que la capa sensible al pH, por ejemplo, una capa de Eudragit®, está provista en el interior de un sistema de dos capas. En dicho sistema, puede fluir un fluido, por ejemplo, un fluido corporal tal como la orina, a través de la luz interior del dispositivo (Figura 2a).
- En algunas formas de realización alternativas, el dispositivo puede comprender un sistema de tres capas en el que dos capas sensibles al pH, por ejemplo, capas de Eudragit®, forman las capas interior y exterior del dispositivo. En dichos sistemas de tres capas, puede fluir un fluido, por ejemplo, un fluido corporal tal como la orina, a través de la luz interior y por encima de la superficie exterior del dispositivo (Figura 2b).
- En algunas formas de realización alternativas adicionales, pueden proporcionarse dispositivos que comprenden una pluralidad de capas sensibles al pH. En algunas formas de realización en particular, puede proporcionarse una primera capa sensible al pH adyacente a una segunda capa sensible al pH de forma que al erosionarse la primera capa, se expone la segunda capa. En algunas formas de realización, las capas sensibles al pH son capaces de erosionarse a diferentes valores de pH.
- Adecuadamente, en algunas formas de realización, las capas interior y exterior del dispositivo pueden moldearse fundidas.
- Apropiadamente, en algunas formas de realización, una capa degradable puede ser sensible a la inserción y la

extracción del dispositivo desde el interior del cuerpo de un paciente. En algunas formas de realización, cuando sea necesario, puede proporcionarse una capa estructural que comprende polímeros adecuados en combinación con una capa degradable en un dispositivo.

5 Según un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un recubrimiento para su aplicación en un dispositivo, comprendiendo el dispositivo una estructura de cuerpo con una o más superficies y estando el recubrimiento adaptado para ser aplicado en al menos una superficie del dispositivo, de forma que cuando se provee una superficie del dispositivo con al menos un recubrimiento, se proporciona una capa sensible al pH en el dispositivo, comprendiendo dicha capa sensible al pH un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

10 En algunas formas de realización en particular, el dispositivo puede comprender un recubrimiento que comprende una pluralidad de capas sensibles al pH.

15 El término "recubrimiento", según se usa en este documento y salvo que se indique de otro modo, se refiere generalmente a material unido al dispositivo. Un recubrimiento puede incluir material que cubre cualquier porción de un dispositivo médico, y puede estar configurado como una o más capas de recubrimiento. Un dispositivo puede tener un espesor y una composición constantes o variables. Los recubrimientos pueden estar adheridos a cualquier porción de una superficie de un dispositivo, por ejemplo, un dispositivo médico, incluyendo la superficie luminal, la superficie abluminal o cualquier porción o combinación de las mismas.

20 Generalmente, por capa sensible al pH se entiende una capa que puede disolverse o erosionarse a un pH definido, por ejemplo, en el que el polímero puede ser ionizado a mayores niveles de pH tales que la solubilidad en agua del polímero aumenta. Apropiadamente, después de una disolución o erosión suficientes, puede eliminarse una capa completa de forma que se exponga una nueva capa en el dispositivo. Generalmente, tras la disolución o la erosión de la capa sensible al pH, la cadena polimérica permanece intacta con las mismas unidades monoméricas.

25 En algunas formas de realización, la capa sensible al pH incluye excipientes funcionales tales como ácido cítrico u otras pequeñas moléculas orgánicas, y dichos excipientes funcionales serán liberados tras la disolución o la erosión de la capa sensible al pH, generalmente en una forma de liberación controlada.

30 Un procedimiento para formar un dispositivo podría comprender las etapas de proporcionar una capa estructural y aplicar al menos una capa sensible al pH en la misma, comprendiendo dicha capa sensible al pH un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

Típicamente, la capa estructural tiene una superficie interior y una superficie exterior, definiendo dicha superficie interior una luz. Generalmente, la capa sensible al pH se aplica en la superficie interior de la capa estructural. El procedimiento puede comprender la etapa de aplicar más de una capa sensible al pH.

El dispositivo es un dispositivo médico, adecuado para su inserción o implantación en el cuerpo humano o animal.

35 En algunas formas de realización particulares del segundo aspecto de la invención, el procedimiento incluye una extrusión en multicapa.

40 Un procedimiento para evitar o mitigar la infección asociada con un dispositivo implantado o insertado en el cuerpo humano o animal podría comprender la etapa de implantar o insertar un dispositivo en el cuerpo humano o animal, comprendiendo dicho dispositivo una capa sensible al pH que comprende un polímero lineal, en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

Generalmente, el procedimiento da como resultado la eliminación de cualquier infección ya formada.

Generalmente el procedimiento incluye la etapa de evitar o mitigar la formación de costras en el dispositivo. Típicamente, el procedimiento también incluye la etapa de la eliminación de cualquier costra ya formada.

45 Típicamente, el tiempo durante el cual está implantado o insertado el dispositivo en el cuerpo humano o animal sin una infección asociada es de al menos 1 día, generalmente de al menos 3 días, apropiadamente de 7 días o más.

El tiempo de implantación o de inserción puede incrementarse en al menos un 100% en comparación con dispositivos equivalentes que no comprenden al menos una capa sensible al pH. Generalmente, el tiempo de inserción o de implantación puede aumentarse en al menos un 150%; típicamente, al menos un 200%.

50 Según una forma de realización, el dispositivo implantado es según se describió anteriormente.

Típicamente, el procedimiento de la presente invención evita o mitiga la infección asociada con la inserción o la implantación de un catéter, en particular un catéter urinario, una prótesis, en particular una prótesis uretral o una prótesis biliar, un tubo implantable o insertable, en particular un tubo nasogástrico, un tubo CAPD, aparatos dentales



o dentaduras.

5 Un procedimiento para evitar o mitigar la infección asociada con un dispositivo implantado o insertado en el cuerpo humano o animal podría comprender las etapas de aplicar al menos una capa sensible al pH en el dispositivo, comprendiendo dicha capa sensible al pH un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

Típicamente, el dispositivo que comprende la capa sensible al pH es según se describió anteriormente.

10 Un dispositivo para su uso en terapia comprende al menos una capa sensible al pH que comprende un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

Típicamente, el dispositivo es según se describió anteriormente.

Generalmente, la terapia es evitar o mitigar la infección asociada con la inserción o la implantación del dispositivo en un cuerpo humano o animal.

15 Un polímero sensible al pH muestra un perfil de elución de fármaco variable en el intervalo de pH de pH 5 a pH 7,8, más preferiblemente en el intervalo de pH de pH 6 a pH 7,2 o alternativamente en el intervalo de pH de 5 a 6, preferiblemente de 5,5 a 6. El polímero sensible al pH es lineal.

20 Por un perfil de elución de fármaco variable se entiende que el medicamento eluye desde un polímero a una primera velocidad a un primer final de un intervalo de pH dado, y a una segunda velocidad diferente a un segundo final opuesto de un intervalo de pH dado. Cuando un polímero sensible al pH experimenta una degradación, por ejemplo, se hace más soluble a un pH dado, por ejemplo, un pH alejado del pH fisiológico, puede producirse la liberación del fármaco. Cuanto mayor sea la degradación, por ejemplo, a valores más extremos de pH alejados del pH fisiológico, mayor será la liberación del fármaco.

Un polímero sensible al pH tiene un cambio en su integridad estructural en el intervalo de pH de pH 5 a pH 7,8, más preferiblemente en el intervalo de pH de pH 6 a pH 7,2, o alternativamente en el intervalo de pH de 5 a 6, preferiblemente de 5,5 a 6. El polímero sensible al pH es generalmente lineal.

25 Por cambio en la integridad estructural se entiende que el polímero es capaz de formar láminas o capas de polímero cerca de un extremo del intervalo de pH, pero que se degrada y es incapaz de formar láminas o capas de polímero en un extremo opuesto del intervalo de pH.

30 Procedimientos de uso para tratar pacientes con uno cualquiera o más de los dispositivos médicos descritos aquí incluyen, por ejemplo, un procedimiento para tratar terapéuticamente a un paciente que comprende poner en contacto al paciente con un dispositivo médico que comprende una estructura de cuerpo con una o más superficies que comprenden al menos una capa sensible al pH que comprende un polímero lineal, en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante. Procedimientos para administrar un fármaco a un cuerpo de un paciente comprenden, por ejemplo, proporcionar un dispositivo de elución de fármacos de la presente invención.

35 Un procedimiento para administrar una composición a un paciente comprende proporcionar un dispositivo de elución de la composición, e introducir el dispositivo de elución de la composición en el cuerpo del paciente, en el que el dispositivo de elución de la composición comprende una estructura de cuerpo con una o más superficies que comprenden al menos una capa sensible al pH en el que la al menos una capa sensible al pH comprende un polímero lineal en el que la solubilidad en agua del polímero lineal aumenta desde una primera solubilidad en agua hasta una segunda solubilidad en agua a un pH desencadenante.

A lo largo de la memoria descriptiva, salvo que el contexto lo demande de otro modo, los términos 'comprenden' o 'incluyen', o variaciones tales como 'comprende' o 'que comprende', 'incluye' o 'que incluye', se entenderá que implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros enunciados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros establecidos.

45 Las características y formas de realización preferidas de cada aspecto de la invención son para cada uno de los otros aspectos *mutatis mutandis*, salvo que el contexto lo demande de otro modo.

Ahora se describirán las formas de realización de la presente invención a modo únicamente de ejemplo con referencia a las figuras anexas, en las que:

50 La Figura 1 ilustra las etapas de la colonización bacteriana de un catéter de la presente invención, en la que las bacterias colonizantes ilustradas por \* comienzan a colonizar el dispositivo tras la inserción (1), de forma que la superficie queda colonizada (2), y se forma una biopelícula microbiana (3), el pH urinario es incrementado por las bacterias cortadoras de urea (4), y la erosión del Eudragit® se produce a un pH elevado, dando lugar a la eliminación de la biopelícula y los depósitos insolubles (5);

La Figura 2 ilustra la capa de elución de fármaco/autolimpiante (i) y la capa funcional que imparte integridad estructural al dispositivo (ii) de un sistema de dos capas (a) y un sistema de tres capas (b);

La Figura 3 ilustra el torque en el husillo para un polímero que se disuelve a pH 7 con una carga del 5, 10 y 20% del antibiótico quinolónico ácido nalidíxico;

5 La Figura 4 ilustra las propiedades mecánicas de formulaciones que pueden examinarse usando DMTA : o un análisis térmico mecánico dinámico en modo de tensión;

La Figura 5 ilustra el perfil de liberación del ácido nalidíxico al 10% desde un dispositivo con una capa sensible al pH a pH 6 y pH 7, tomando el pH 6 para representar la orina sana no infectada; y

10 La Figura 6 ilustra el perfil de liberación del ácido nalidíxico al 10% desde un dispositivo con una capa sensible al pH a pH 6 y pH 7.

La Figura 7 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 5% de levofloxacino a pH 6,2 y pH 7,8;

La Figura 8 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 10% de levofloxacino a pH 6,2 y pH 7,8;

15 La Figura 9 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 5%, un 10% y un 20% de levofloxacino, respectivamente;

La Figura 10 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde tres dispositivos con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprenden un 5%, un 10% y un 20% de levofloxacino, respectivamente;

20 La Figura 11 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 5% de levofloxacino a pH 6,2 y pH 7,8;

La Figura 12 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 10% de levofloxacino a pH 6,2 y pH 7,8;

La Figura 13 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 20% de levofloxacino a pH 6,2 y pH 7,8;

25 La Figura 14 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F y un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 a pH 6,2 durante 2 horas, a pH 7,8 durante 2 horas y a pH 6,2 durante 2 horas.

30 La Figura 15 ilustra el perfil de liberación del antimicrobiano levofloxacino desde un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F y un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 a un pH de 7,8 durante 2 horas, a pH 6,2 durante 2 horas y a pH 7,8 durante 2 horas;

La Figura 16 ilustra el porcentaje medio de masa con el tiempo a pH 6,2 para un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 10% CA y un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 10% de CA y un 10% de ácido nalidíxico;

35 La Figura 17 ilustra el porcentaje medio de masa con el tiempo a pH 6,2 para un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100, un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 10% de ácido nalidíxico y un tercer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 10% de levofloxacino;

40 La Figura 18 ilustra el porcentaje medio de masa con el tiempo a pH 6,2 para un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100, un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 10% de ácido nalidíxico y un tercer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® L100 que comprende un 10% de levofloxacino;

45 La Figura 19 ilustra el porcentaje medio de masa con el tiempo a pH 6,2 para un primer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F, un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 10% de ácido nalidíxico y un tercer dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F que comprende un 10% de levofloxacino;

La Figura 20 ilustra el incremento de la adherencia bacteriana de PMIR a un primer dispositivo formado a partir de PVC después de 4 horas de inmersión en orina artificial en comparación con un segundo dispositivo con una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F después de 4 horas de inmersión en orina artificial.

#### Descripción detallada

50 Se mezclaron polímeros con plastificantes adecuados para permitir el procesado con una extrusora de husillo doble.

Entonces se mezclaron diferentes cargas de fármaco de diferentes agentes antibacterianos con las formulaciones de polímero/plastificante. Las formulaciones se almacenaron en un desecador durante 24 horas antes del procesado. Entonces las formulaciones se extruyeron con concentraciones variables de agentes antibacterianos. Las muestras se suspendieron en medio de liberación apropiado para las condiciones *in vivo*. Las muestras se filtraron entonces usando filtros de jeringa de 0,45  $\mu\text{m}$  y se analizaron usando espectroscopía de UV para determinar sus propiedades de liberación de fármaco.

Se espera que las películas de Eudragit® cargadas con un único fármaco sean elaboradas usando un sistema de extrusión de husillo doble que tenga la capacidad de suministrar el antimicrobiano, el EDTA y el ácido cítrico en cuatro puertos diferentes a lo largo del barril de la extrusora. Esto, combinado con el diseño modular del husillo, permitirá producir productos con una densidad y una homogeneidad extremadamente uniformes sin una degradación de los excipientes funcionales.

Una vez elaboradas las películas, subsiguientemente se realizará la caracterización y la selección de las capas de película optimizadas para la coextrusión con PVC. La extrusión en multicapa del PVC y las capas sensibles al pH optimizadas se realizará en instalaciones de extrusión de láminas en multicapas del estado de la técnica. Aunque los dispositivos urinarios típicos tienden a ser tubulares, las láminas en multicapas se extrusionarán para permitir su ensayo.

Antes de la coextrusión se prepararán pellas de Eudragit® cargadas con fármaco usando una granuladora refrigerada por aire de caras troqueladas conectada a una amasadora de husillo doble. Estas pellas se usarán para investigar los efectos del tipo de plastificante, el contenido en plastificante y los efectos de la inclusión de otros excipientes funcionales (EDTA, ácido cítrico, clorhexidina y sus sales, ácido nalidíxico) sobre las propiedades reológicas de los polímeros de Eudragit®; que deben ser cuidadosamente controladas para optimizar las temperaturas de operación del proceso de coextrusión y las propiedades finales de la película.

Una vez se han determinado las condiciones optimizadas de procesado usando el conocimiento adquirido a partir de mDSC y experimentos termorreológicos, se elaborarán sistemas con películas en multicapa de espesor de capa variable.

En los ejemplos a continuación se muestran formulaciones generales de fondo:

#### Ejemplo 1

Según se ilustra en la figura 3, puede medirse el torque en el husillo, lo que proporciona una buena indicación de la viscosidad y la fluidez del material dentro de la extrusora y proporciona una aproximación de cómo afectará a los diferentes aditivos y agentes funcionales tanto a la facilidad de producción del material. Esto tiene también cierta relevancia en las propiedades mecánicas finales del material. Esta gráfica muestra un polímero que se disuelve a pH 7 con una carga del 5, 10 y 20% del antibiótico quinolónico ácido nalidíxico. Hubo poco efecto sobre el torque al incrementar el contenido en ácido nalidíxico. Sin embargo, uno de los otros agentes, levofloxacino, mostró un incremento en el torque observado, demostrando que hacía que el procesado fuera más difícil.

Cuando se añadieron niveles crecientes de ácido nalidíxico a un polímero disolvente a pH 6, se produjo una disminución en el torque observado en el husillo, lo que indicaba que con este polímero el fármaco estaba ayudando al procesado.

#### Ejemplo 2

Las propiedades mecánicas de las formulaciones pueden examinarse usando DMTA: o un análisis térmico mecánico dinámico en modo de tensión. Esto implica calentar el producto a lo largo de un gradiente de temperatura mientras oscila constantemente alrededor de un punto establecido. A partir de estos datos es posible determinar la temperatura de transición vítrea, que es la temperatura por debajo de la cual el material existe en un estado vítreo y por encima del cual existe en un estado más flexible y elástico. Esto proporciona una comprensión sobre las propiedades de relajación del polímero, que tendrán implicaciones sobre la flexibilidad del producto final.

La Figura 4 ilustra unos valores que reflejan los observados durante el procesado, causando el ácido nalidíxico una disminución en la temperatura de transición vítrea con el polímero a pH 6. Como antes, el agente que había aumentado el torque durante el procesado también aumentó la temperatura de transición vítrea.

Usando tiras de formulaciones extruídas y examinándolas usando DMTA en modo de tensión y cumplimentando los valores del torque, se observó que el levofloxacino aumentaba la temperatura de transición vítrea observada, teniendo quizás un efecto antiplastificante.

#### Ejemplo 3

Se ensayó una formulación particular para determinar las características de elución de fármaco a pH 6,2. Usando la formulación podría proporcionarse una capa que eluyera constantemente un fármaco a un nivel bajo cuando el dispositivo está en su lugar, pero como un dispositivo a prueba de fallo, tendría la capacidad de cambiar a una

respuesta más rápida cuando se detecta infección, esto es, cuando aumenta el pH. Típicamente, el pH 6,2 es el pH de la orina sana no infectada, mientras que el pH 7,8 es el pH de la orina infectada. Según se ilustra en la figura 5, se realizaron estudios de liberación del fármaco ácido nalidíxico al 10% usando un aparato de disolución con una disolución de PBS a pH 6,2, para representar la orina sana, y a pH 7,8 para representar la orina infectada.

5 Las formulaciones usadas en este ensayo incluyen una primera formulación que comprende Eudragit® S100 y un 10% de PEG 8000, y una segunda formulación que comprende Eudragit® L100 y glicerol 20 y un 20% de PEG 8000.

#### Ejemplo 4

10 Se ensayaron formulaciones particulares en un medio a pH 7,8, que representaba la orina infectada. Las formulaciones usadas en este ensayo incluían una primera formulación que comprende Eudragit® S100 y un 10% de PEG 8000, y una segunda formulación que comprende Eudragit® L100 y glicerol 20 y un 20% de PEG 8000.

En comparación con la formulación con polímero el disolvente a pH 6 discutida en el Ejemplo 3, el polímero disolvente a pH 7 libera su fármaco durante un periodo de tiempo más largo.

15 El polímero el disolvente a pH 6 muestra un perfil de liberación muy diferente al del polímero a pH 7, permitiendo una rápida respuesta ante la presencia de infección, mientras que el polímero disolvente a pH 7 crea una barrera protectora en los valores bajos de pH.

#### Ejemplo 5

20 Se formó un primer dispositivo que comprende una capa sensible al pH que incluía Eudragit® L100, y un segundo dispositivo que comprende una capa sensible al a pH que incluía Eudragit® 4155F. Estos dispositivos permitían la liberación controlada de los agentes antimicrobianos levofloxacino y ácido nalidíxico a pH fisiológico (aproximadamente 6,2), y un incremento en la velocidad de liberación de estos agentes activos a niveles elevados de pH asociados generalmente con una infección urinaria (aproximadamente 7,8).

Además de proporcionar una descarga del antimicrobiano, las películas en multicapa también proporcionan una nueva superficie limpia que estará exenta de adherencia bacteriana.

25 Las Figuras 7 y 8 evidencian que la liberación del antimicrobiano desde los dispositivos puede modificarse variando el pH del medio de liberación, y adicionalmente mediante la variación de la carga antimicrobiana.

30 La matriz polimérica consistente en 4155F y levofloxacino tiene una liberación mucho más controlada de antimicrobiano a pH 6,2 que L100. Esto es debido al hecho de que este polímero no se vuelve soluble hasta que el pH supera 7. Esto es muy interesante, ya que permitirá una elución continua del antimicrobiano en condiciones 'normales'. Esto debería evitar la adherencia bacteriana como quiera que se produzca ureasa (por *P. mirabilis*) y se rompa subsiguientemente la urea en amoniaco, el elevado aumento del pH dará como resultado una erosión superficial y un aumento en la velocidad de liberación del fármaco. Esto está ilustrado en las Figuras 9 a 12.

#### Ejemplo 6

35 Se produjeron los dispositivos del Ejemplo 5. Las condiciones de pH que rodean a los dispositivos se mantuvieron a pH 6,2 durante 2 horas, y después se ajustaron pH 7,8 durante 2 horas antes de ajustarse de nuevo a pH 6,2 durante 2 horas. Las Figuras 13 y 14 ilustran el perfil de detención e inicio de los dispositivos de la presente invención en respuesta a unas condiciones cambiantes de pH.

#### Ejemplo 7

Se produjeron los dispositivos del Ejemplo 5.

40 Estos estudios se realizaron en pH 6,2 y en pH 7,8 para evaluar la erosión (usando el cambio de masa como indicador) de las capas sensibles al pH en función del tiempo, y también para determinar los efectos de la inclusión antimicrobiana en este proceso. A pH 6,2, está claro que el dispositivo que comprende Eudragit® L100 mantiene su masa. Hay un ligero aumento en la masa debido a la captación de agua durante el estudio. Eudragit® L100, que comienza a erosionarse a unos valores de pH que superan 6, muestra una pérdida prácticamente completa después de 24 horas.

45 La degradación de la capa sensible al pH que comprende Eudragit® L100 es extremadamente rápida a 7,8, y esto se esperaba. La capa sensible al pH que comprende Eudragit® 4155F mantiene su masa a pH 7,8, pero incrementa adicionalmente su masa debido a la captación de agua.

La erosión de las capas sensibles al pH a pH 6,2 y 7,8 se ilustra en las Figuras 15 y 16.

50 Ejemplo 8

5 Se formó un primer dispositivo de PVC, y no comprendía una capa sensible al pH. Se formó un segundo dispositivo de PVC, que comprendía una capa sensible al pH de Eudragit® 4155F. Los dos dispositivos se sumergieron en orina artificial durante 4 horas. Entonces se ensayó la adherencia bacteriana de los dos dispositivos. La adherencia bacteriana al primer dispositivo era claramente mayor que la adherencia bacteriana al segundo dispositivo. La adherencia bacteriana era al menos 8 veces mayor al primer dispositivo. Esto está ilustrado en la Figura 20.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo implantable o insertable en un cuerpo humano o animal que comprende una estructura de cuerpo con una o más superficies, en el que al menos una de las superficies comprende al menos una capa sensible al pH que comprende un polímero lineal sensible al pH, en el que la solubilidad en agua de la capa sensible al pH es mayor a un segundo pH desencadenante que a un primer pH fisiológico de 6,2, y en el que el polímero lineal sensible al pH sufre degradación o erosión en ambiente acuoso al segundo pH desencadenante, caracterizado porque la capa sensible al pH incorpora grupos tamponantes para reducir la velocidad de disolución o erosión.
- 10 2. El dispositivo según se reivindica en la reivindicación 1, en el que los grupos tamponantes se seleccionan de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido fumárico.
- 15 3. El dispositivo según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero lineal se selecciona de polímeros de metacrilato o polímeros de celulosa tales como ésteres de celulosa o éteres de celulosa.
4. El dispositivo según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el pH desencadenante es o bien 7 o superior, o 5,5 o inferior.
- 20 5. El dispositivo según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo comprende tres capas, de las que dos capas sensibles al pH forman las capas interior y exterior del dispositivo.
- 25 6. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 anteriores, en el que el dispositivo comprende más de tres capas sensibles al pH.
7. El dispositivo según la reivindicación 6, en el que cada capa sensible al pH tiene el mismo pH desencadenante.
- 30 8. El dispositivo según la reivindicación 6, en el que cada capa sensible al pH tiene un pH desencadenante diferente.
9. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que cada capa sensible al pH tiene la misma solubilidad en agua al segundo pH.
- 35 10. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que cada capa sensible al pH tiene un solubilidad en agua diferente al segundo pH.
- 40 11. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que capas sensibles al pH adyacentes tienen diferentes velocidades de ionización, o diferentes velocidades de disolución o erosión.
- 45 12. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que diferentes capas sensibles al pH comprenden diferentes compuestos funcionales a ser liberados tras la disolución o erosión de las capas sensibles al pH.

13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los compuestos funcionales son o bien absorbidos directamente al polímero lineal o bien dispuestos dentro del dispositivo o asociados de otra manera con él a través del uso de una o más moléculas enlazantes u otros medios de unión, incluyendo enlaces covalentes, iónicos y de van der Waals.

5

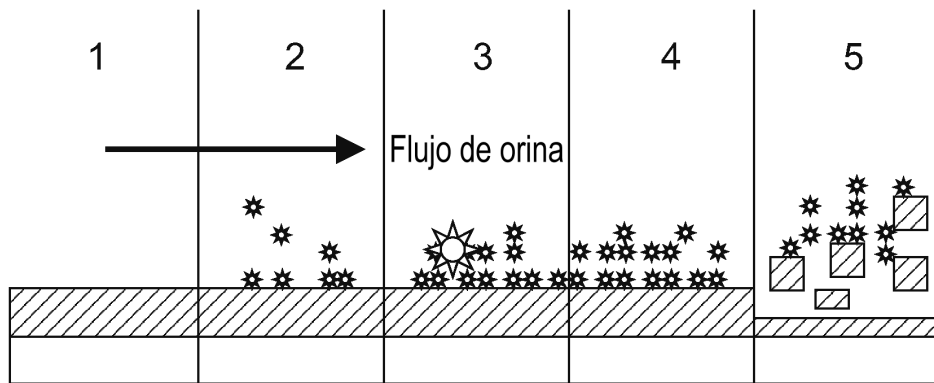
14. El dispositivo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que los compuestos funcionales se seleccionan de compuestos antimicrobianos, compuestos antibióticos, levofloxacino, ácido nalidíxico, clorhexidina, povidina yodada, triclosan, inhibidores de ureasa, EDTA y agentes plastificantes.

10

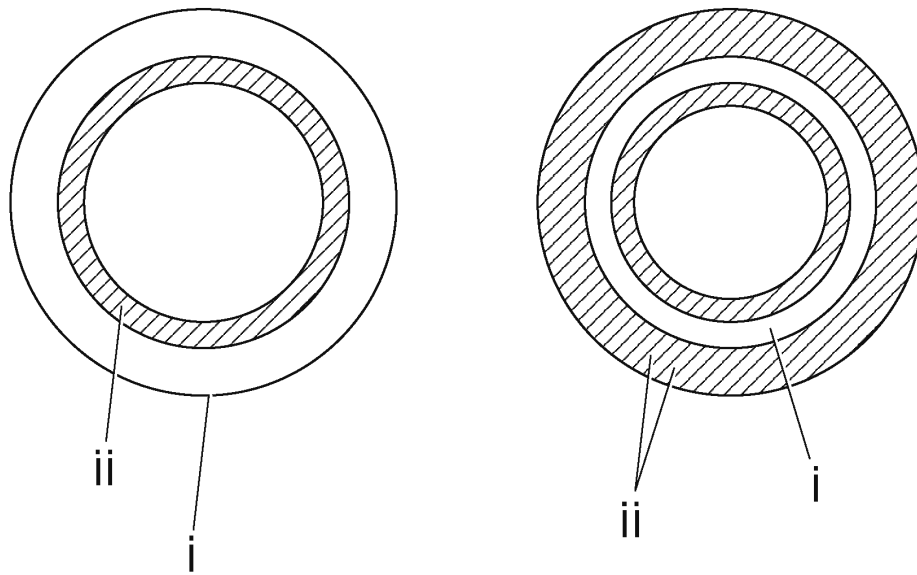
15. El dispositivo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la forma de un catéter, un stent, un tubo implantable o insertable, aparatos dentales o dentaduras.

16. El dispositivo de la reivindicación 16 en forma de catéter urinario, stent urinario, stent biliar, tubo nasogástrico, o tubo CAPD.

15



*Fig. 1*



*Fig. 2*



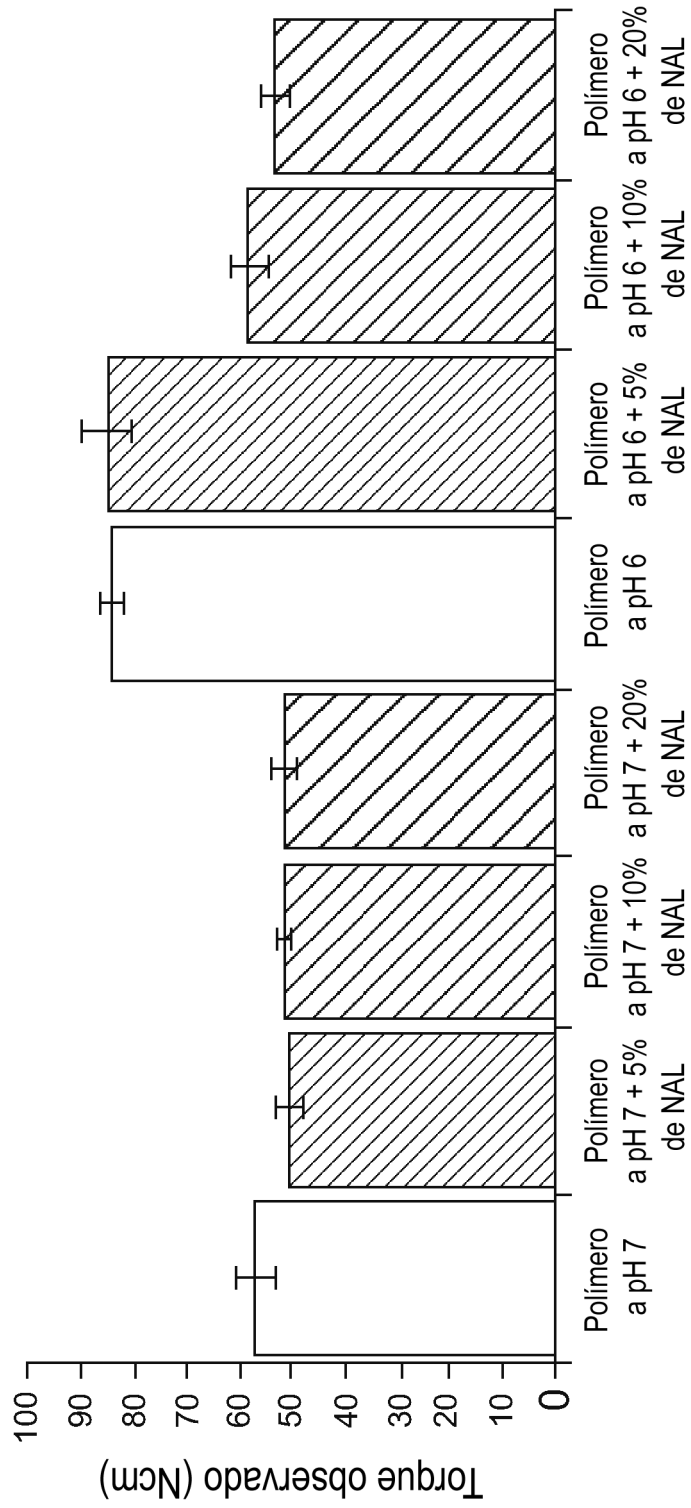


Fig. 3

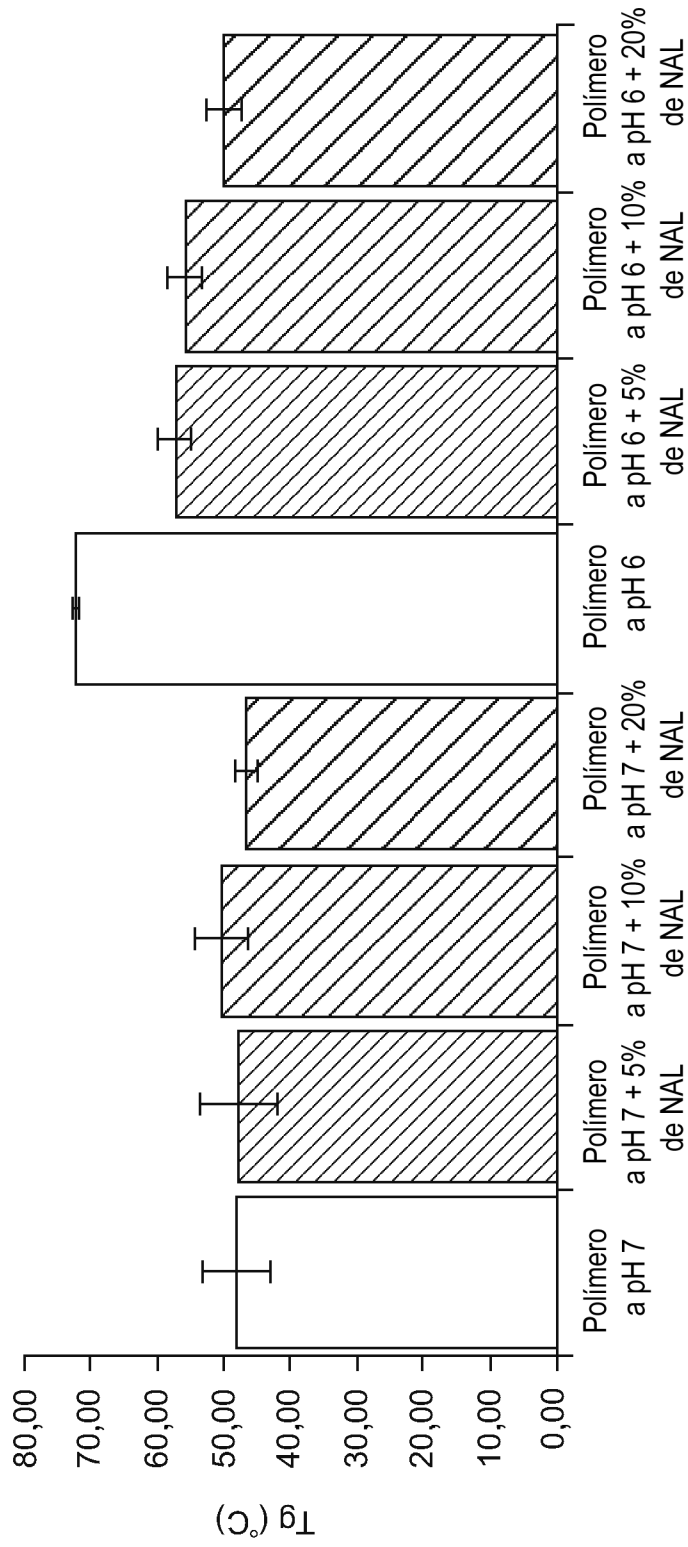


Fig. 4

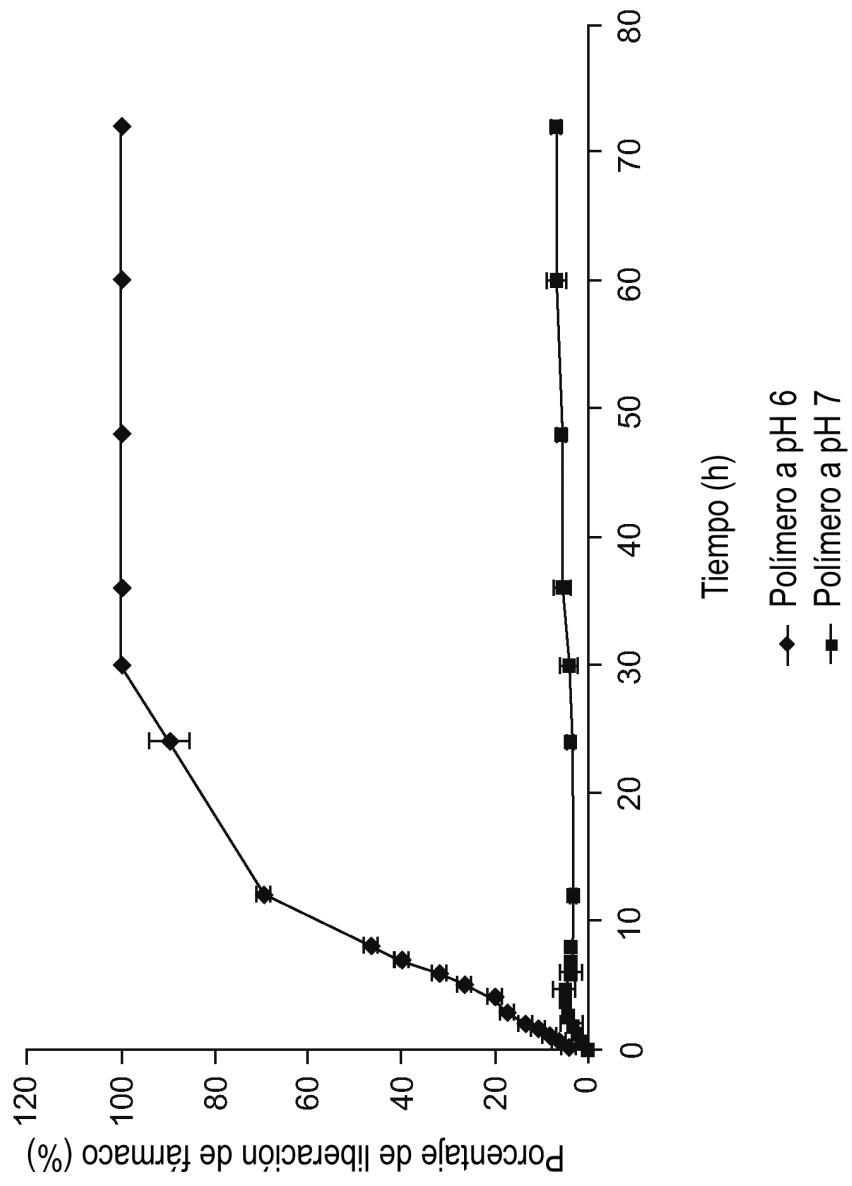


Fig. 5

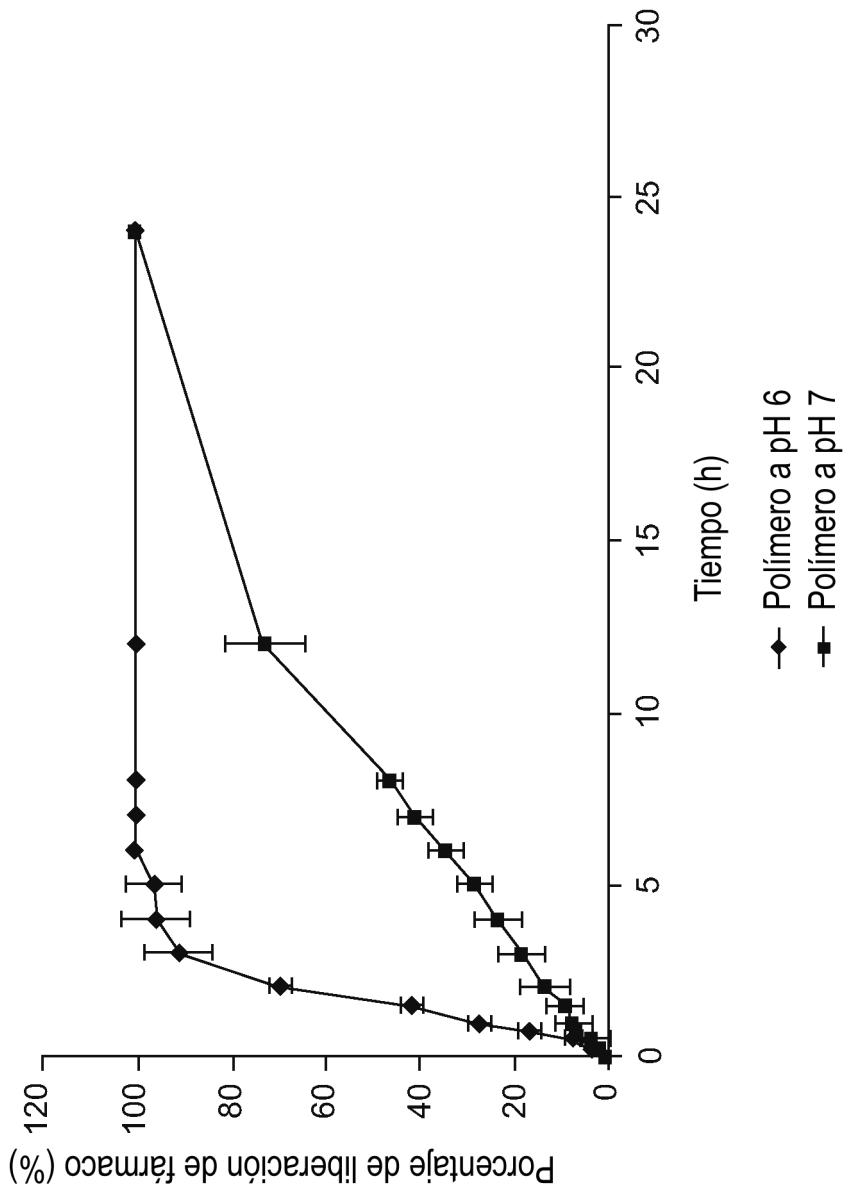


Fig. 6

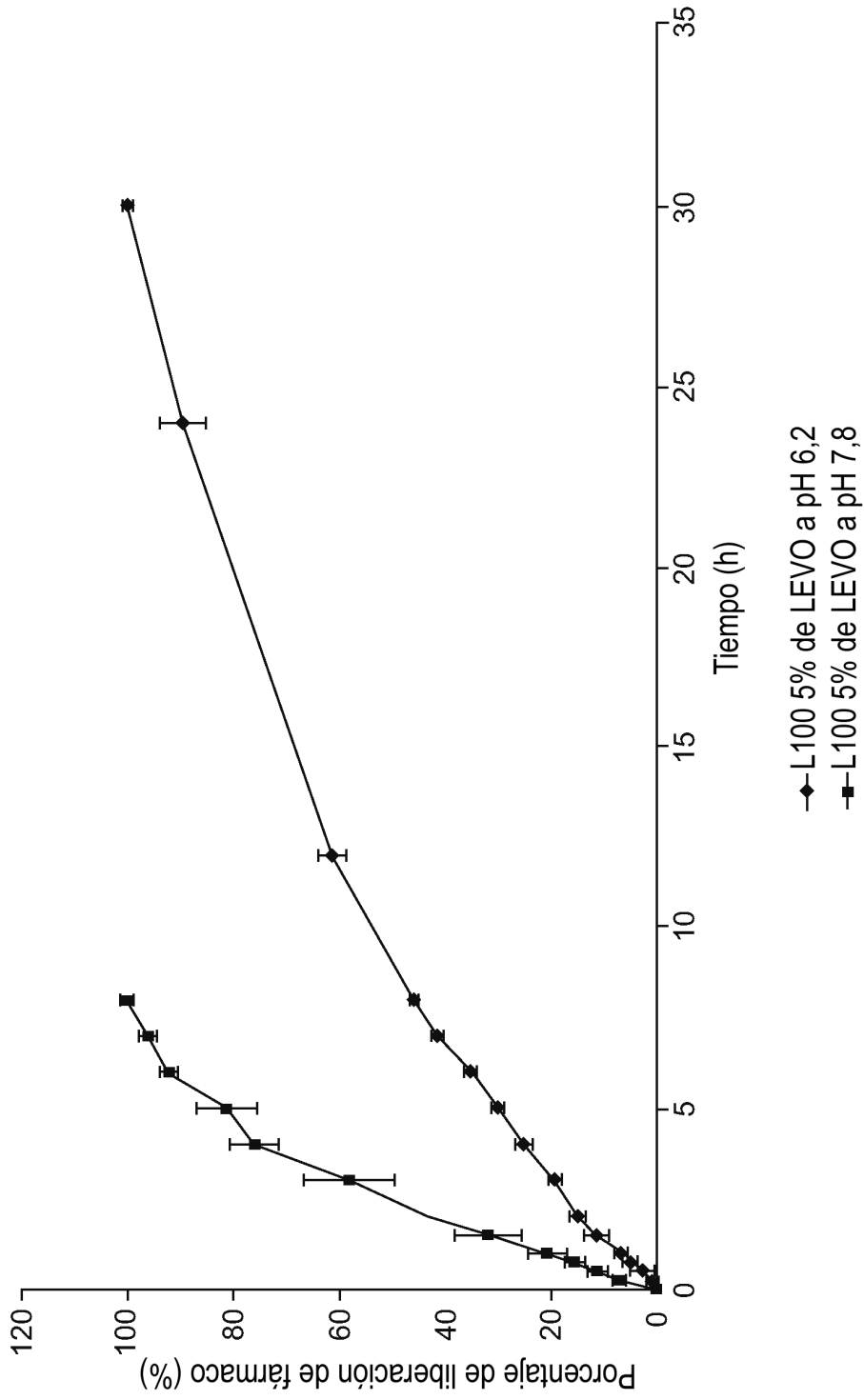


Fig. 7

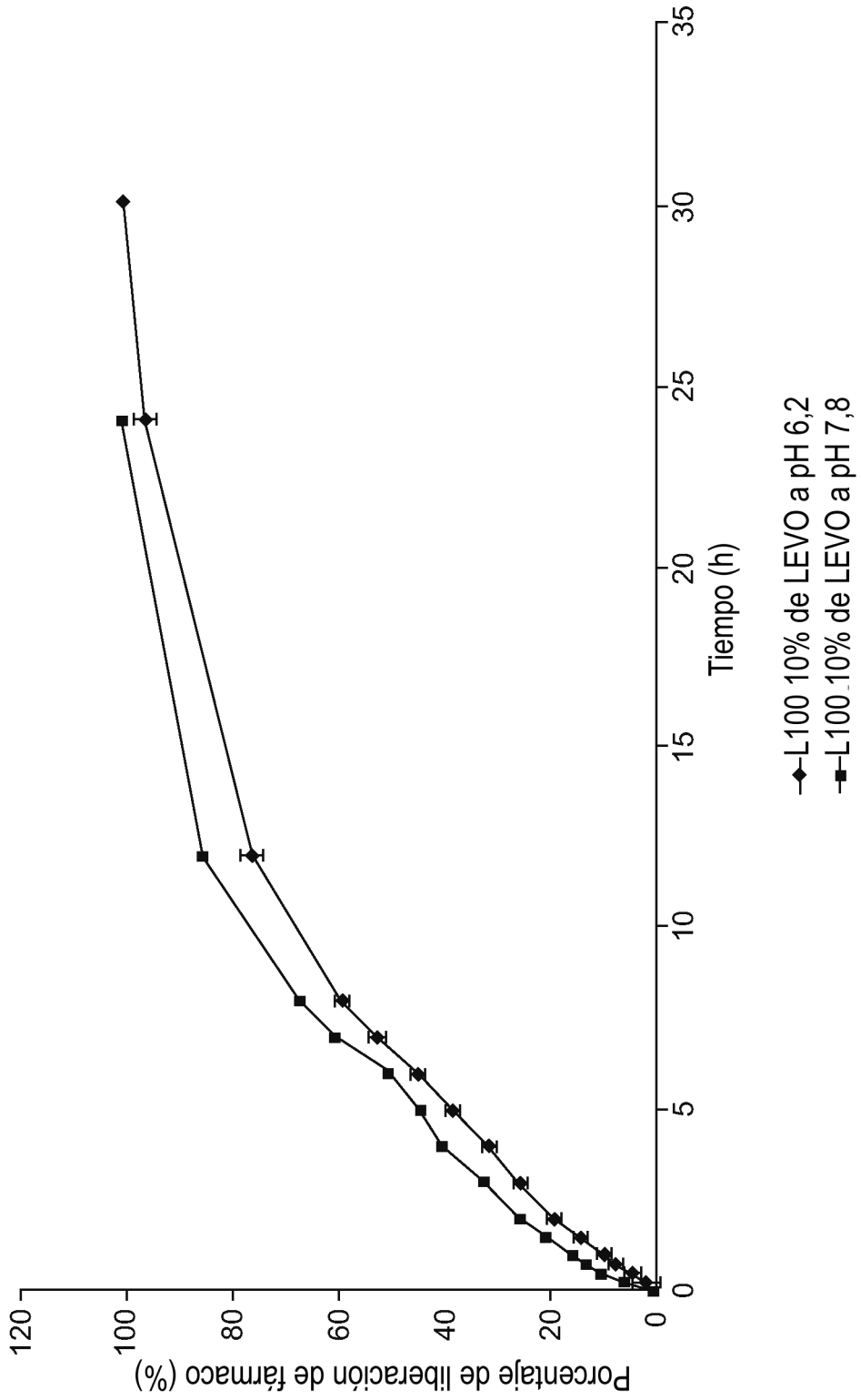


Fig. 8

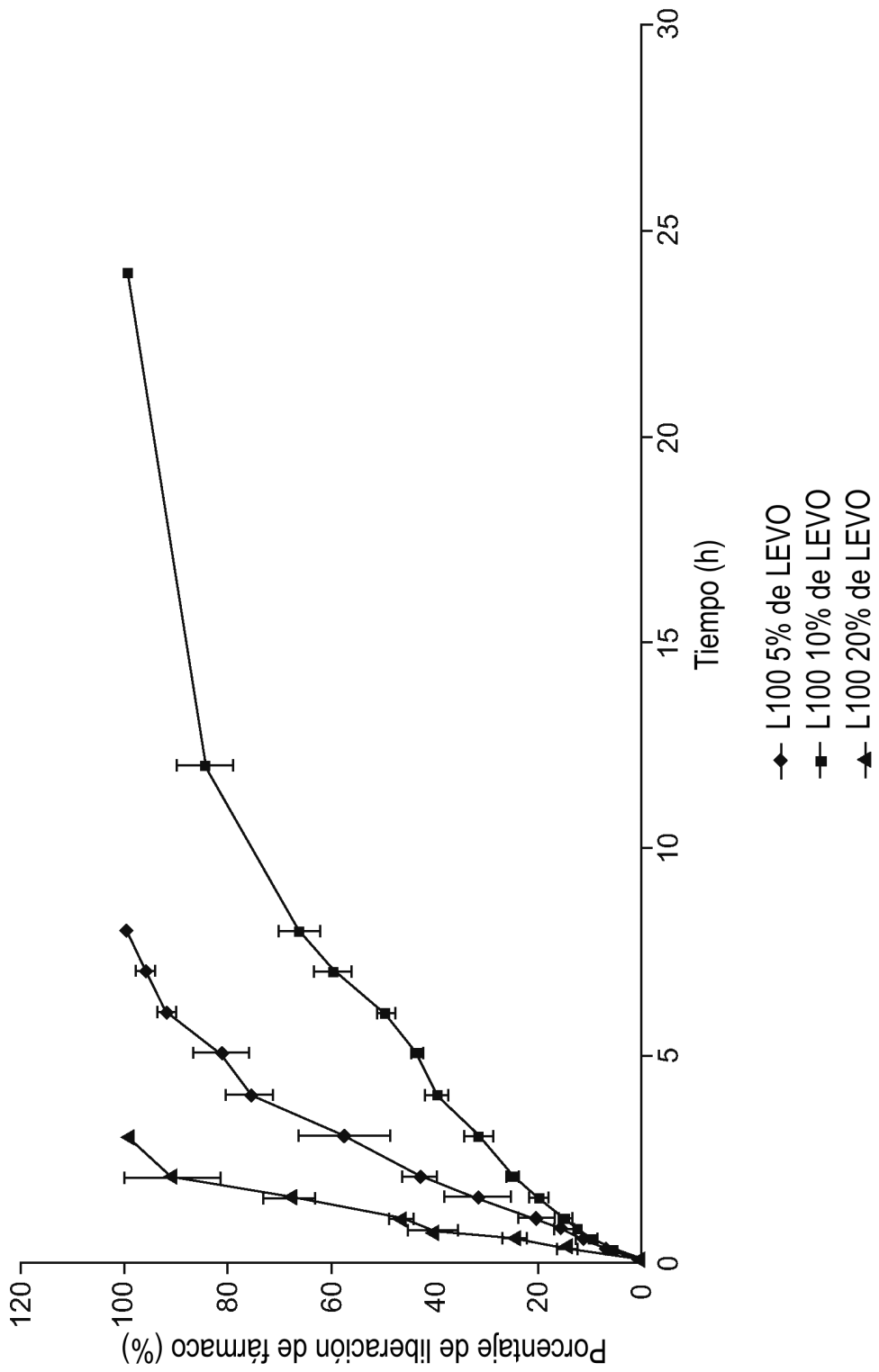


Fig. 9

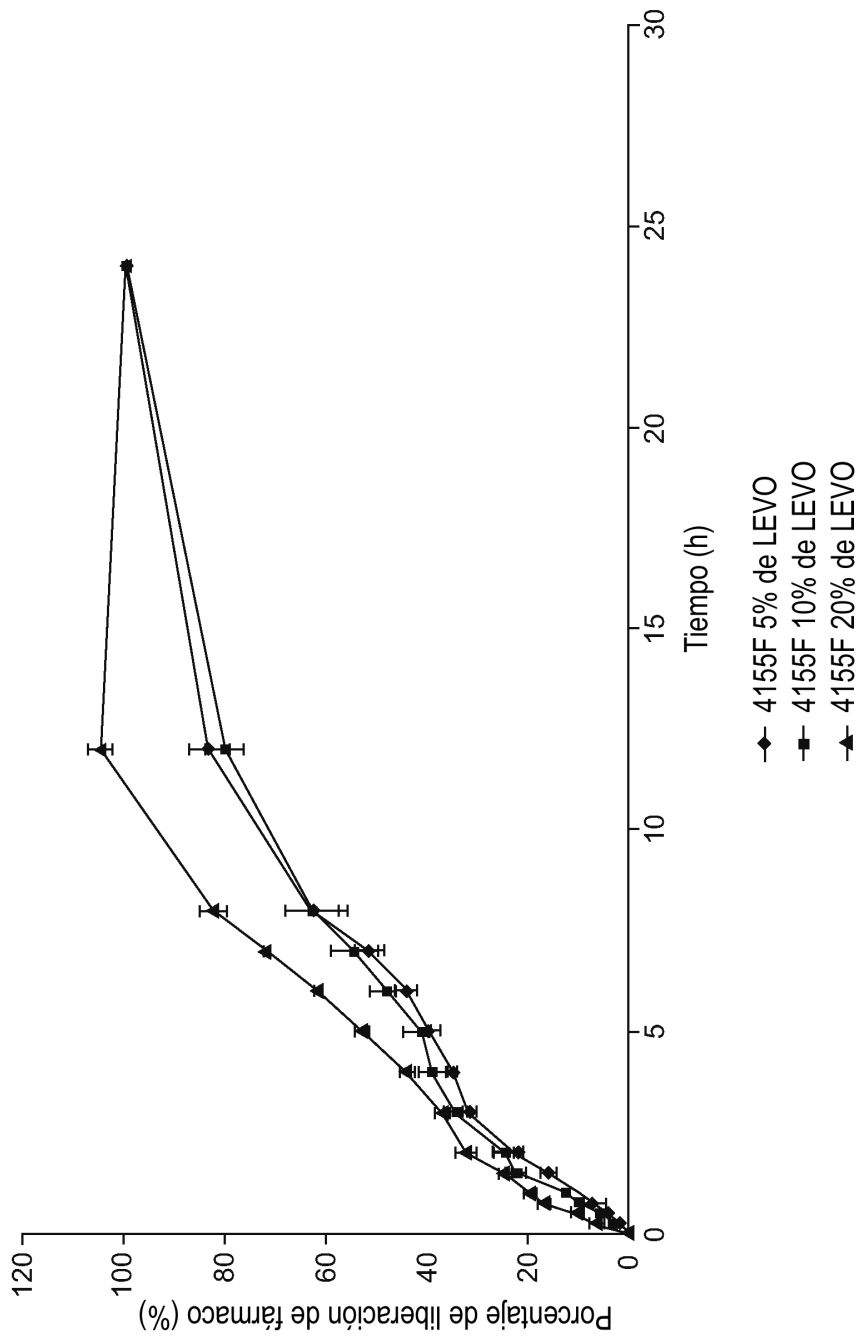


Fig. 10



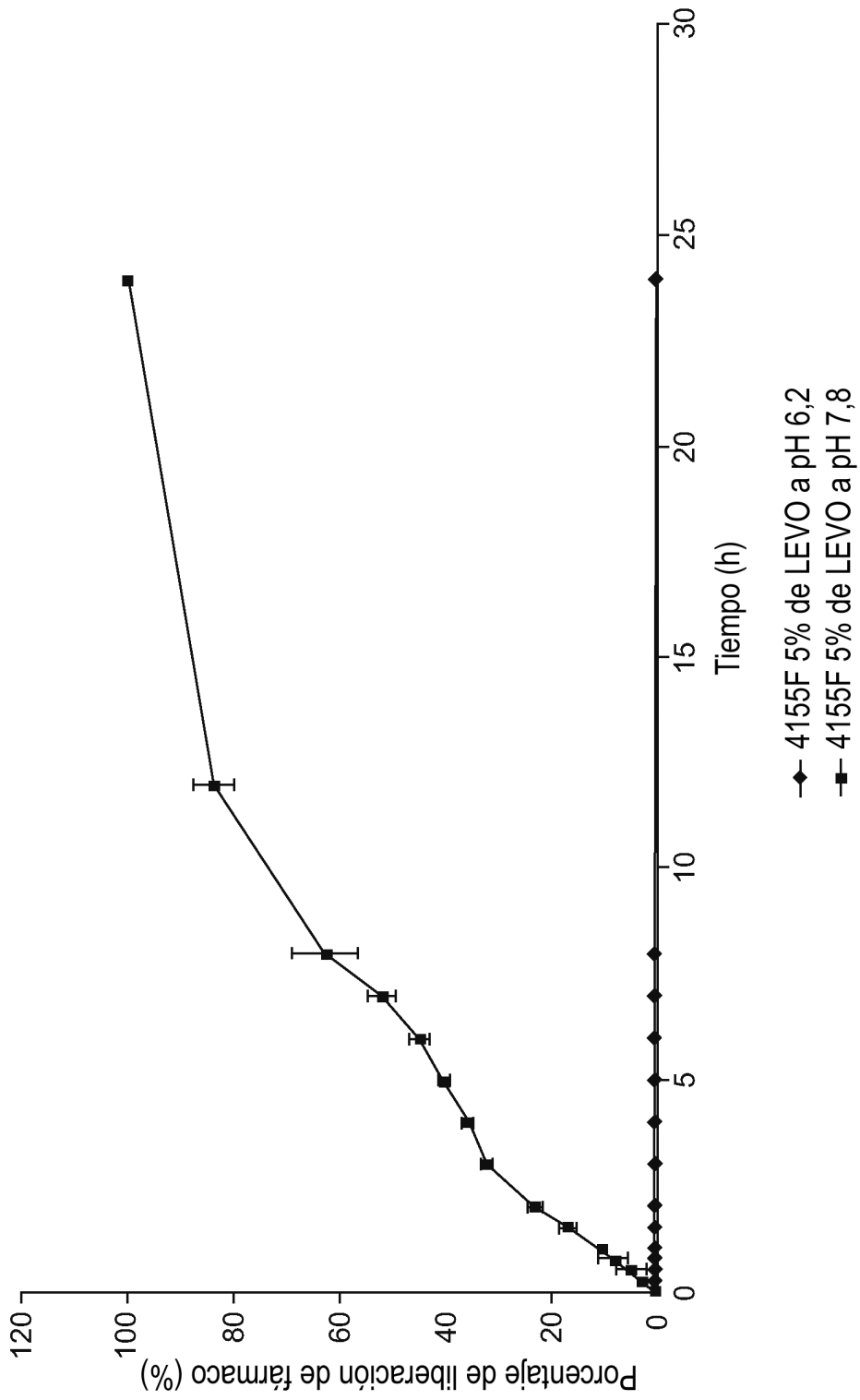


Fig. 11

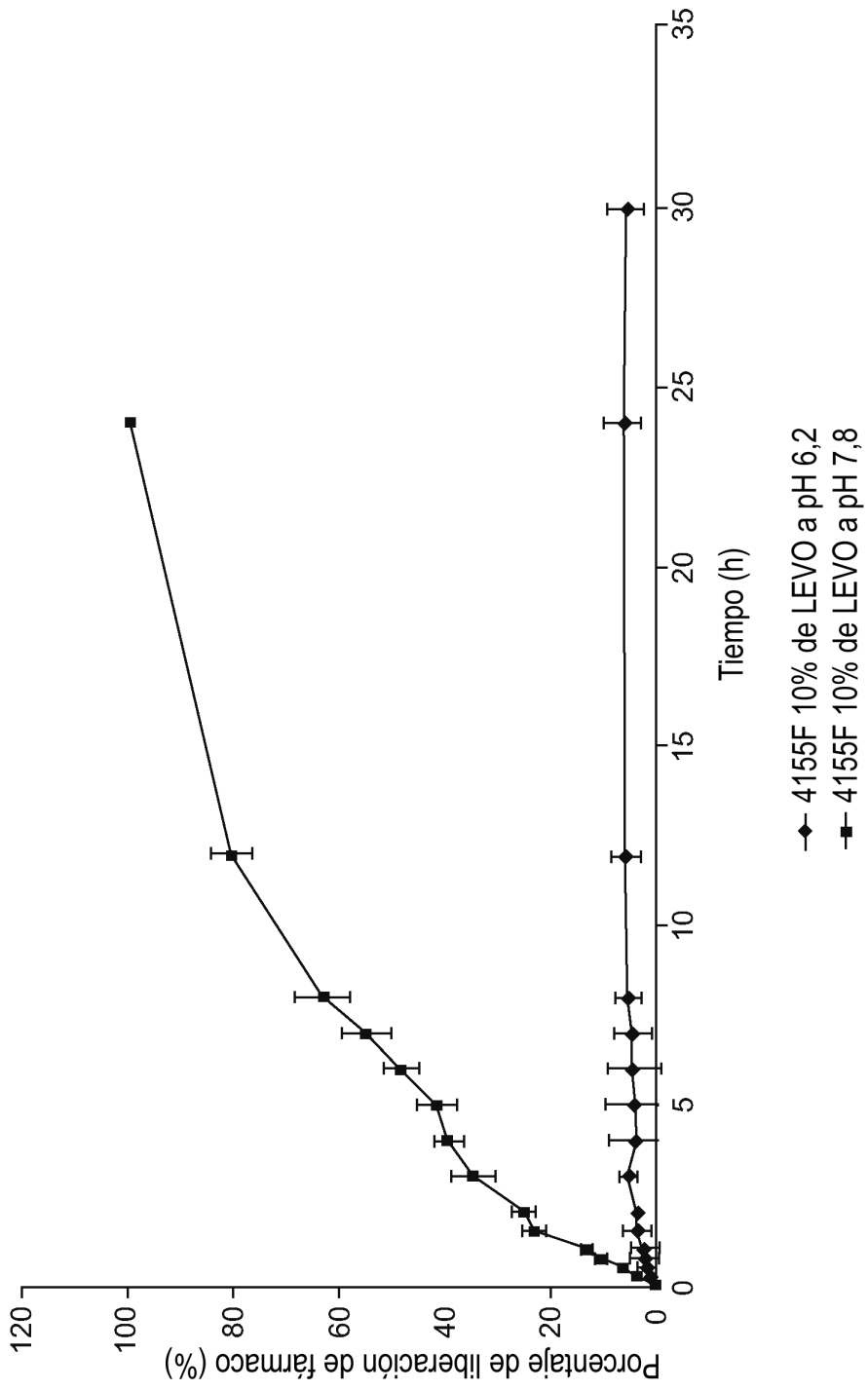


Fig. 12

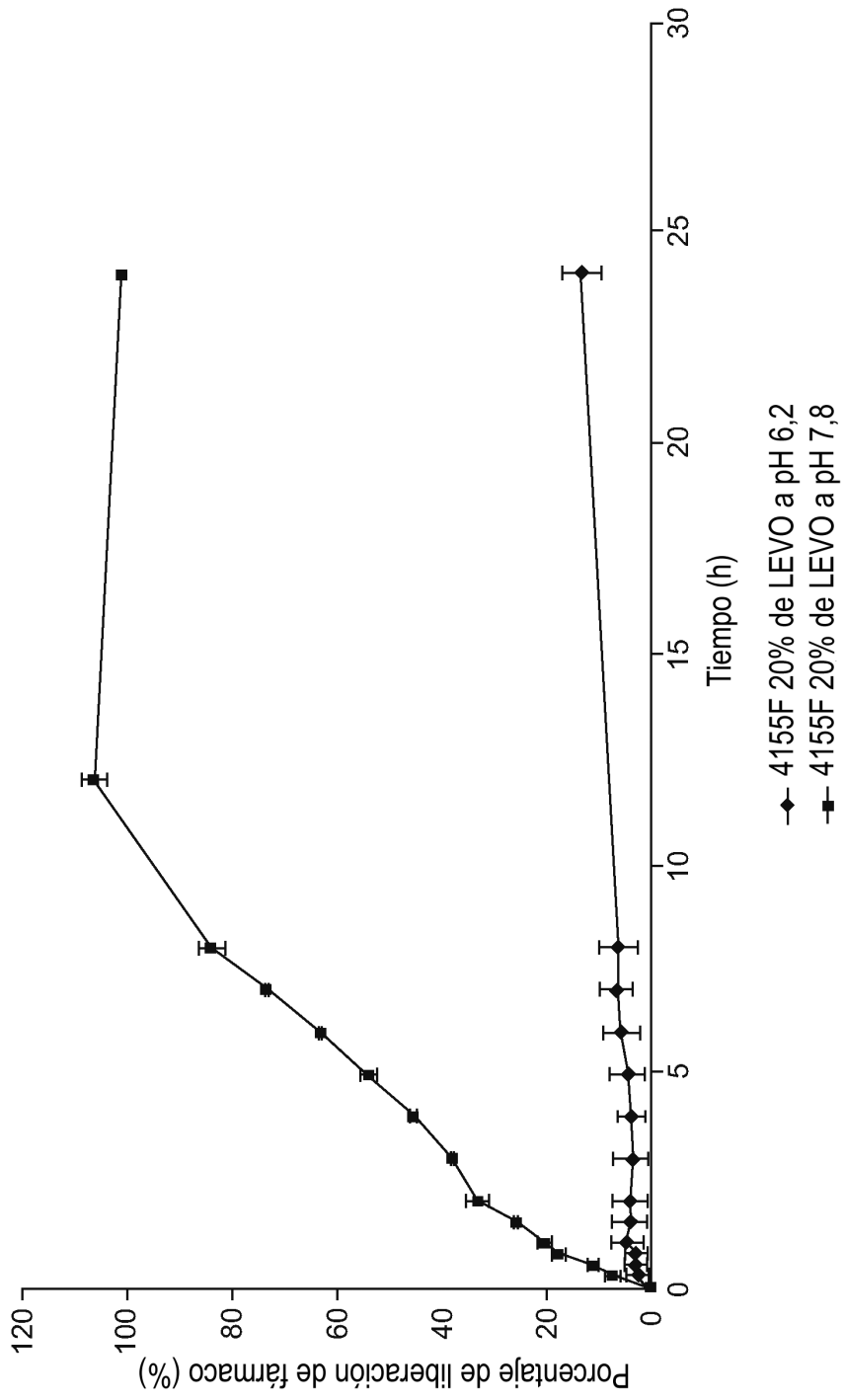


Fig. 13

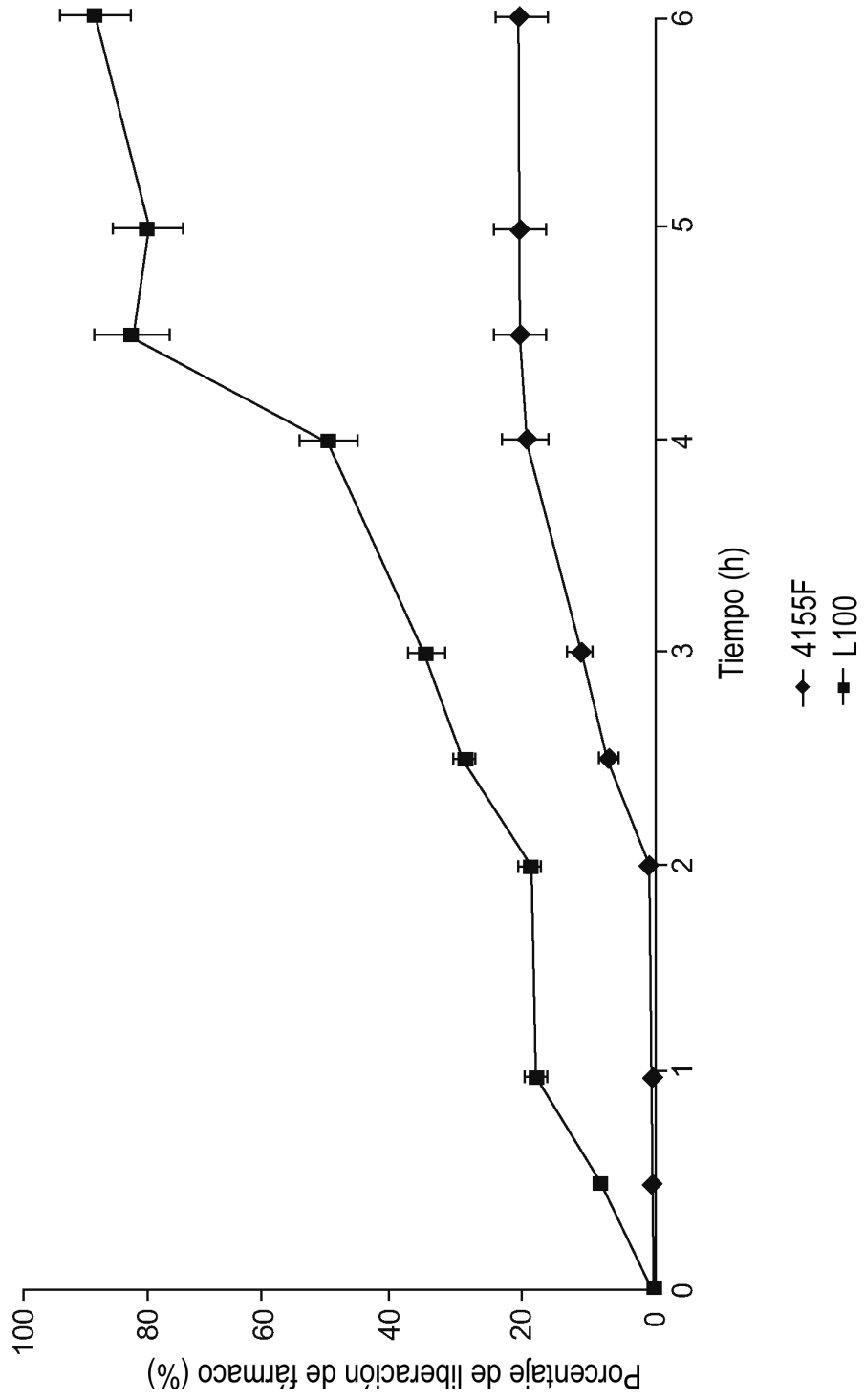


Fig. 14

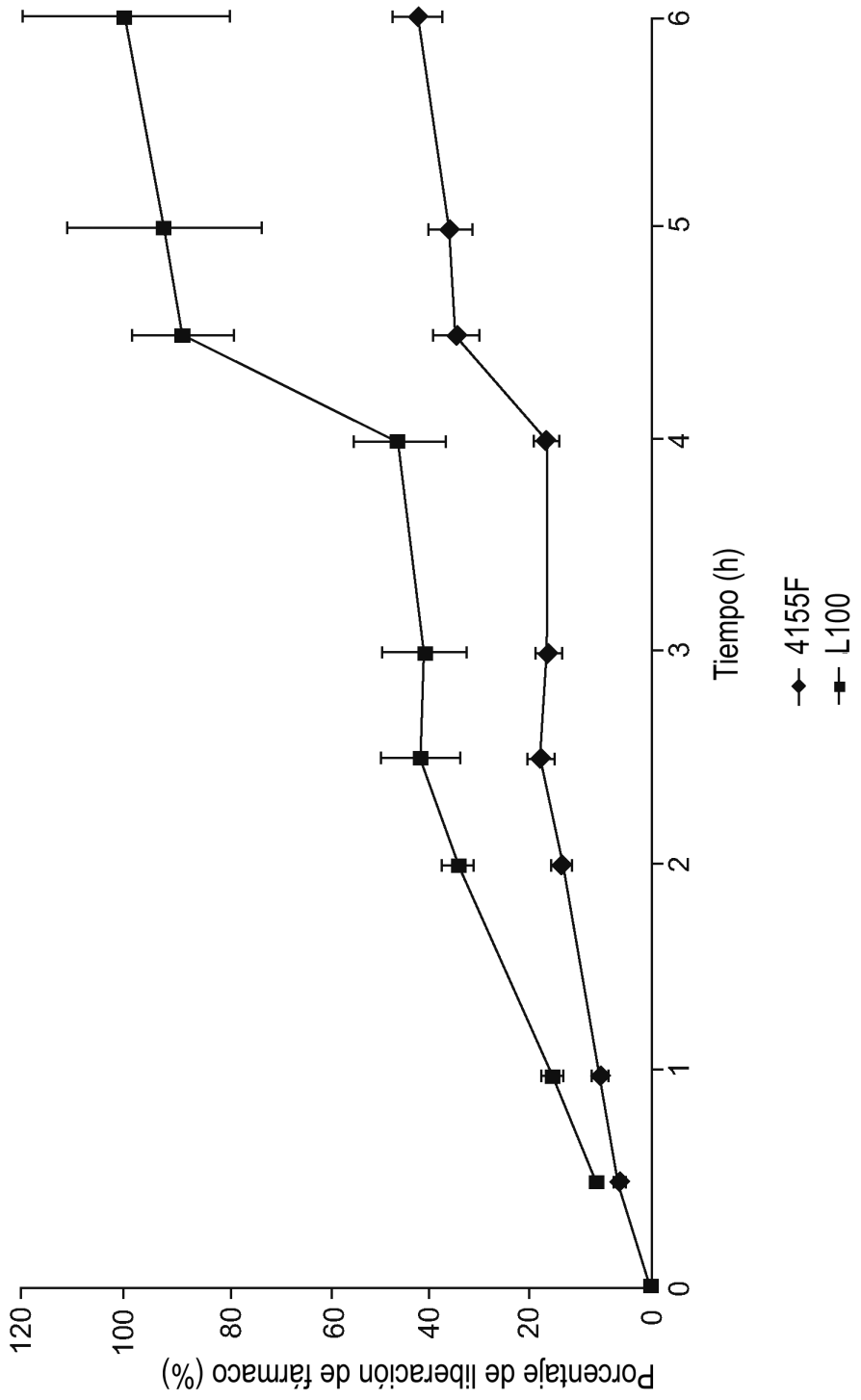


Fig. 15

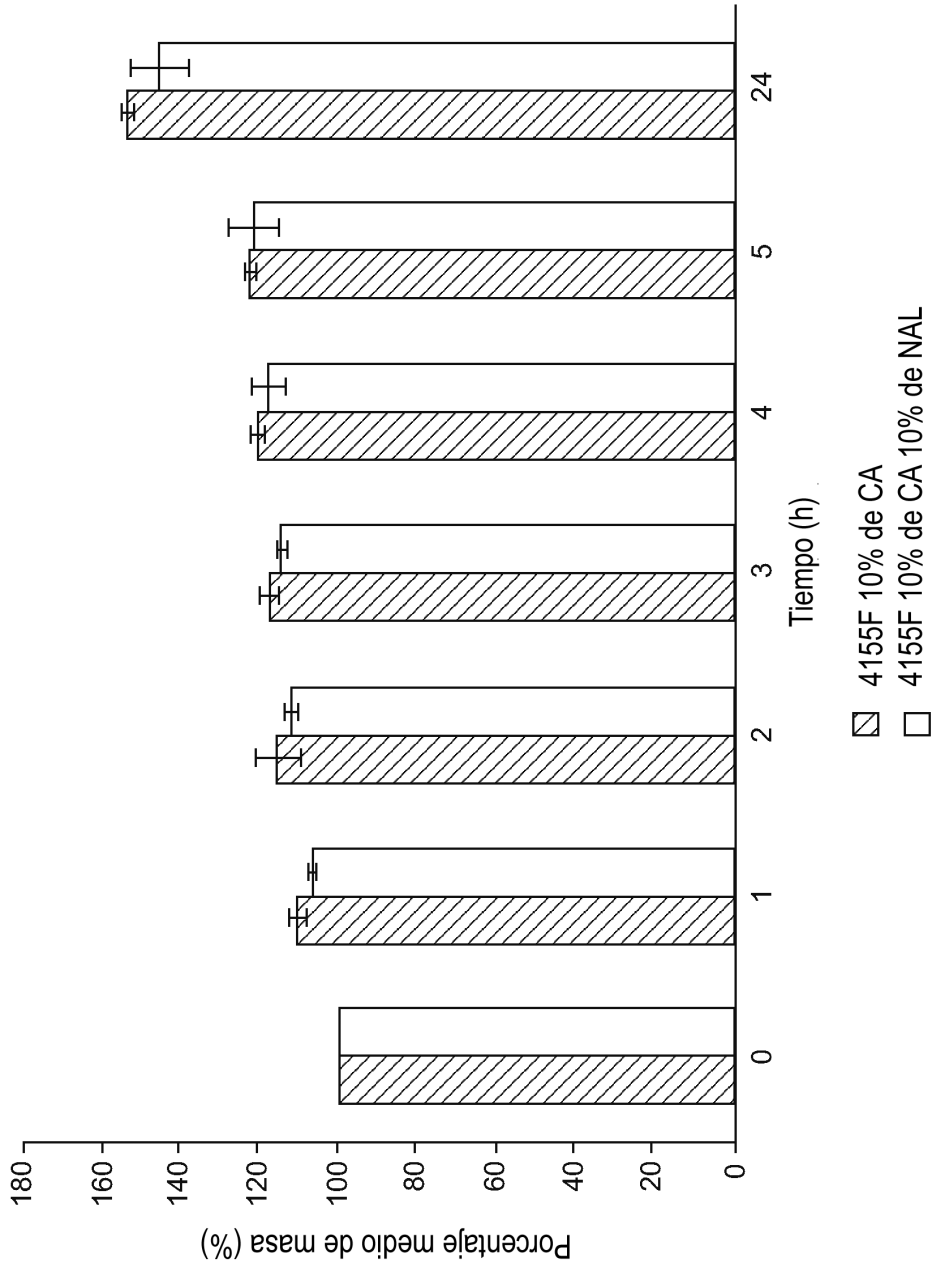


Fig. 16

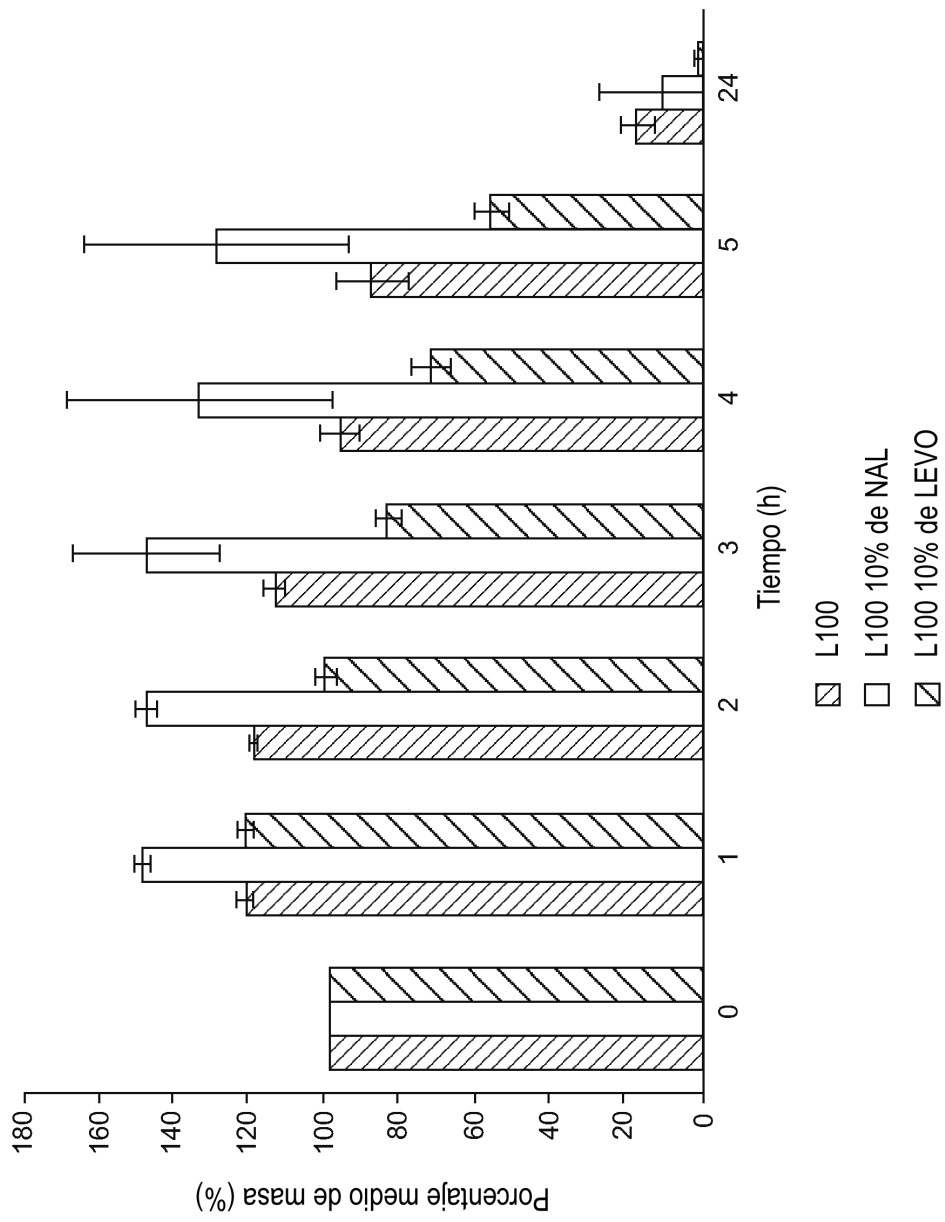


Fig. 17

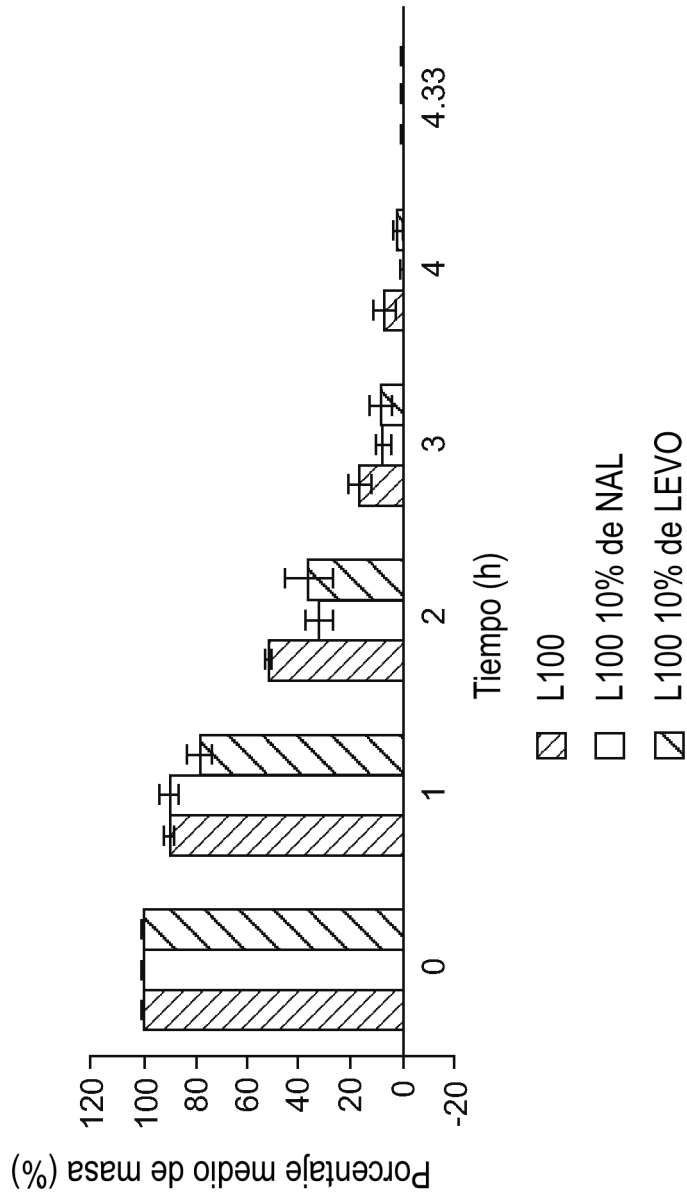


Fig. 18



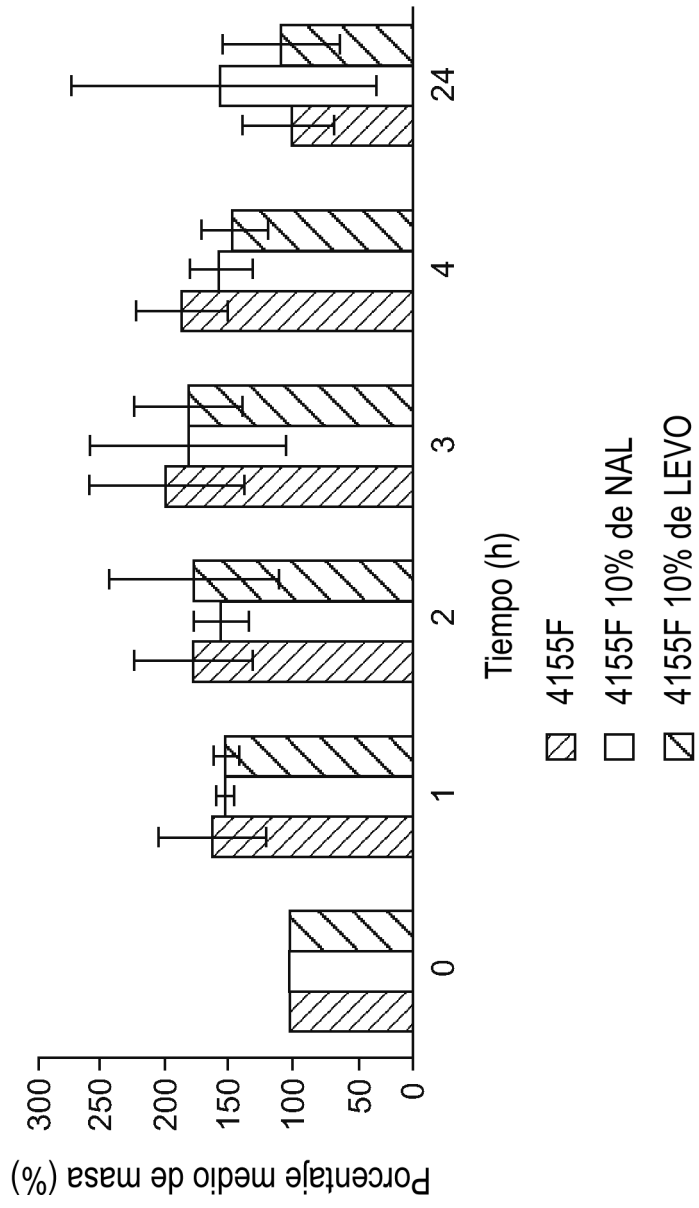
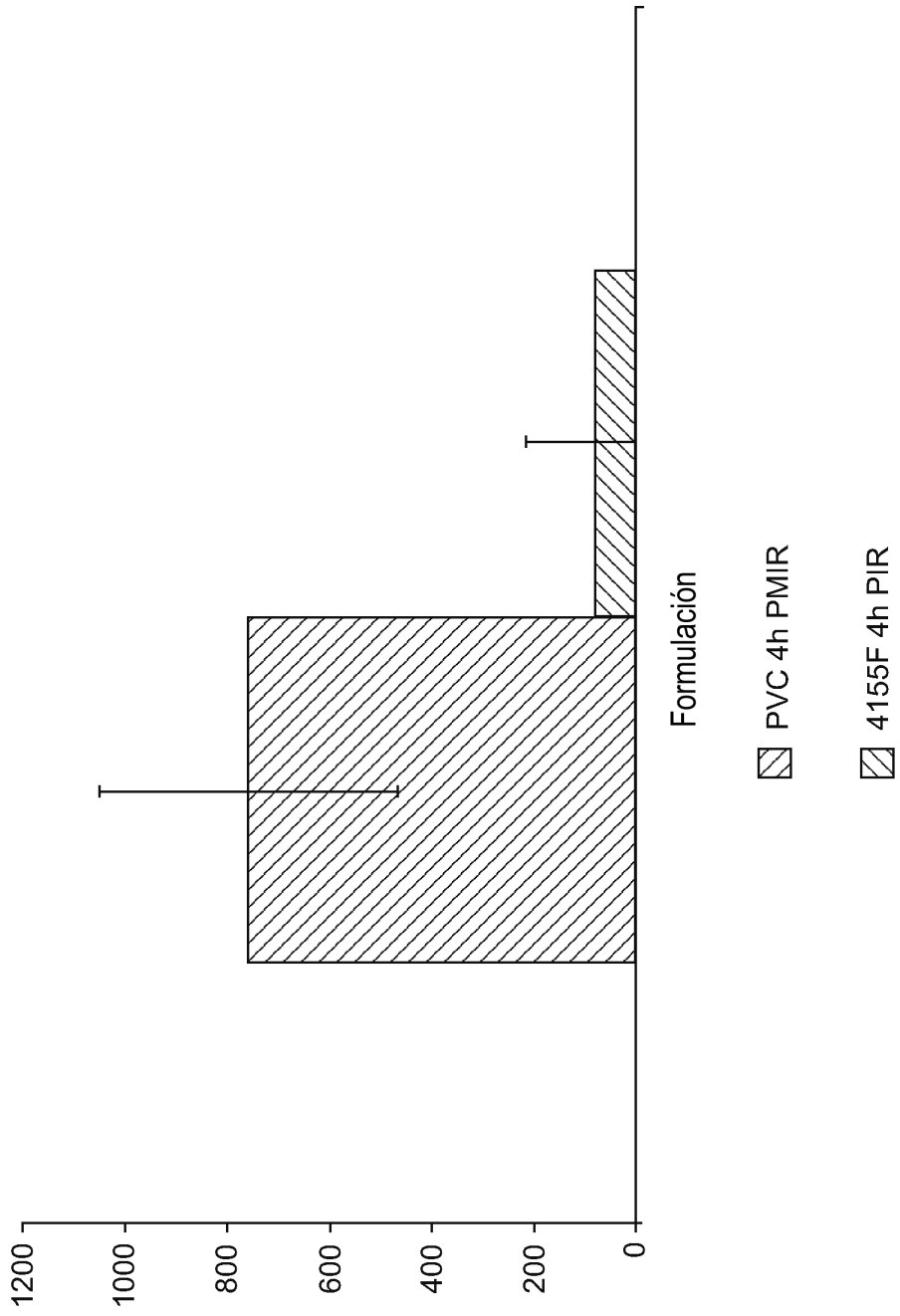


Fig. 19



*Fig. 20*