

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 982**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2012 PCT/IB2012/000461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12123803**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2012 E 12712731 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2686029**

54 Título: **Método para fabricar, por un proceso sol-gel, catéteres que incluyen recubrimientos antibacterianos a base de ácido úsnico**

30 Prioridad:

16.03.2011 IT MI20110426

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

01.03.2018

73 Titular/es:

APHARM S.R.L. (100.0%)

Via Roma 26

28041 Arona (NO), IT

72 Inventor/es:

POZZI, PAOLO;

ZANASI, TANIA y

TAURINO, ROSA

74 Agente/Representante:

JIMENEZ URIZAR, Maria

ES 2 656 982 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

Método para fabricar, por un proceso sol-gel, catéteres que incluyen recubrimientos antibacterianos a base de ácido úsnico

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un método para fabricar, mediante un proceso sol-gel, catéteres y otros dispositivos médicos de silicona y PVC recubiertos por revestimientos antibacterianos en base a ácido úsnico. Los catéteres que tienen recubrimientos poliméricos antimicrobianos que comprenden ácido úsnico son conocidos en la técnica (I. FRANCOLINI ET AL: " Usnic acid, a Natural Antimicrobial Agent Able to Inhibit Bacterial Biofilm Formation on Polymer Surfaces",ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, volumen 48, 1 de noviembre 2004 (2004-11-01), páginas 4360-4365). La invención se ha diseñado específicamente para revestir catéteres de silicona y PVC para proveer a dichos catéteres de una alta actividad antibacteriana.

10
15**RESUMEN DE LA INVENCION**

[0002] Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención ha sido proporcionar un recubrimiento antibacteriano de catéter que, debido a sus características estructurales específicamente diseñadas, está adaptado para proporcionar catéteres y también dispositivos de uso médico con propiedades antibacterianas muy confiables y seguras.

20

[0003] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el objeto mencionado anteriormente, así como otros objetos que se harán más evidentes en lo sucesivo, se han logrado mediante un recubrimiento antibacteriano para catéteres de silicona y PVC, así como otros dispositivos y herramientas médicos.

25

[0004] Otras características y ventajas adicionales de la presente invención se harán más evidentes en adelante a partir de la siguiente descripción de una realización preferida, aunque no exclusiva, de la invención.

[0005] Según la presente invención, se han fabricado catéteres y otros implementos médicos de silicona y PVC, mediante la aplicación de un recubrimiento orgánico-inorgánico híbrido por medio de un proceso de aplicación sol-gel, en el que, de acuerdo con el aspecto principal de la invención, se ha incluido ácido úsnico como agente antibacteriano.

30

[0006] Como es sabido, los recubrimientos híbridos orgánico-inorgánicos consisten en una "red o rejilla monolítica" que se fabrica exclusivamente mediante un proceso sol-gel, lo que permite lograr dos fases interconectadas, cuyo tamaño varía de aproximadamente 5 a 50 nanómetros.

35

[0007] Por los motivos anteriores, los denominados materiales "cerámicos" se pueden considerar como nanocomposiciones o compuestos.

40

[0008] El modelo anterior proporciona a dichos materiales características estructurales que son sustancialmente diferentes de las de los denominados "sistemas compuestos", en los que la porción orgánica se agrega a la fase polimérica (orgánica) en forma de partículas (carga de fibras)

[0009] El material híbrido o clase de sustancia orgánico-inorgánico de acuerdo con la presente invención es aquél en el que las fases orgánicas e inorgánicas están unidas por fuertes enlaces o uniones iónicas covalentes.

45

[0010] Los antes mencionados "cerámicos", que cumplen los requisitos anteriores, proporcionan una clase de materiales que son muy interesantes desde el punto de vista de ingeniería científica, debido a su alto grado de entrelazado y muy buenas propiedades de interconexión aseguradas por fuertes enlaces químicos entre su estructura de matriz y refuerzo debido a ello.

50

[0011] Por lo tanto, cambiando a voluntad las proporciones entre las fases orgánica e inorgánica, es posible proporcionar materiales que tengan características predominantes bien de una especie o de la otra.

55

[0012] Por consiguiente, es posible proporcionar un gran número de materiales que tienen características intermedias entre las de materiales cerámicos y poliméricos.

[0013] Considerando un sistema que es más rico en el componente orgánico, los nanodominios de sílice se formarán mediante el proceso sol-gel bien conocido, y representarán nodos de una rejilla 3D que se forma durante la fase de formación del gel.

60

[0014] Los componentes de la reacción que permiten conseguir los materiales cerámicos antes mencionados consisten en alcóxido metálico soluble (basado habitualmente en Si, Ti, Al o Zr) y un oligómero o polímero, que opcionalmente incluye una funcionalidad alcóxisilano.

5 **[0015]** Si están presentes, entonces es posible funcionalizar los grupos finales hidroxilo o amina del oligómero haciendo que reaccionen con los grupos orgánicos reactivos de un agente de unión a silano.

10 **[0016]** Para fabricar los revestimientos antibacterianos de catéteres de acuerdo con la presente invención, se ha usado un método o procedimiento sol-gel, en el que el gel es una rejilla reticulada rígida y desordenada formada por cadenas poliméricas de interconexión con una longitud promedio del orden de micrómetros, con poros que tienen un tamaño de poro más pequeño que 1 micrómetro.

15 **[0017]** El gel de sílice se basa en una estructura de grupo tetraédrico $(\text{SiO}_4)_n$, cuyos grupos tetraédricos están interconectados por puentes Si-O-Si.

[0018] Como es sabido, un sol consiste en una dispersión de partículas coloidales en un líquido, cuyas partículas coloidales consisten en partículas sólidas que tienen un diámetro del orden de 1-100 nanómetros.

20 **[0019]** Los métodos sol-gel comprenden procesos en los que una solución o sol proporciona una transición sol-gel que hace que la solución se transforme en una masa rígida y porosa.

[0020] Se puede preparar un gel de sílice polimerizando una composición sol-gel de alcóxido de silicio.

25 **[0021]** El solicitante ha elegido usar el método de revestimiento antes mencionado al principio debido a sus bajas temperaturas de procesamiento, ya que el Ácido Úsnico (que es el agente antibacteriano de la invención) tiene una resistencia térmica comparativamente baja, con una temperatura de procesamiento máxima de 60°C.

30 **[0022]** Más específicamente, por medio de los procesos sol-gel anteriores, es posible formar una red inorgánica a una temperatura próxima a la temperatura ambiente.

35 **[0023]** Una segunda razón principal para usar el método sol-gel para proporcionar el revestimiento antibacteriano de la invención es el hecho de que este método permite aumentar la adherencia de la interfaz entre las fases orgánicas, al tiempo que facilita un entrelazado íntimo mutuo para proporcionar un producto final que tenga alta propiedades de pureza y homogeneidad.

40 **[0024]** Por lo tanto, es posible proporcionar revestimientos para catéteres y otros instrumentos médicos que tengan un grosor muy fino y con propiedades estructurales específicamente adaptadas para cumplir muchos requisitos, ya que una adición de sustancias dentro de la red de revestimiento proporciona al revestimiento funciones objetivo, tales como una alta resistencia a la llama, propiedades antibacterianas, resistencia a los arañazos, etc.

45 **[0025]** A este respecto, el Solicitante señala que ya se han realizado intentos para fabricar revestimientos antibacterianos usando sales de plata o amonio como agente antibacteriano.

50 **[0026]** Sin embargo, los revestimientos anteriores a base de sal de amonio o plata se vieron afectados por el problema de una corta duración del efecto antibacteriano, con una escasa difusión del agente antibacteriano sobre el revestimiento exterior.

55 **[0027]** Otro inconveniente más de los revestimientos a base de sal de amonio y plata anteriores era su coste muy elevado.

[0028] Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es el de superar los inconvenientes anteriores de revestimientos antibacterianos previos que incluyen compuestos de sales de plata o amonio.

60 **[0029]** Un objetivo adicional de la presente invención ha sido proporcionar composiciones antibacterianas fácilmente aplicables a diferentes soportes, tales como catéteres y otros utensilios médicos, mediante la misma técnica de aplicación o procesamiento.

[0030] Otro objeto de la presente invención ha sido proporcionar un método adaptado para llevarlo a cabo fácilmente, de una manera muy segura y eficiente, y proporcionar revestimientos antibacterianos de bajo coste para catéteres de silicona y PVC.

[0031] De acuerdo con la invención, el objetivo y los objetos anteriores, así como otros objetos, se han logrado mediante un método según la reivindicación 1, que se caracteriza además porque comprende una primera etapa de

disolución de la fase orgánica (el polímero) tanto desde un punto de vista funcional como no funcional, bajo agitación y un ligero calentamiento, en un disolvente adecuado, proporcionando así una mezcla diluida a la que luego se agrega el agente inorgánico formador de rejilla (el alcóxido) en diferentes proporciones orgánico / inorgánico .

5 **[0032]** Manteniendo la mezcla bajo agitación, se agrega a ella el agente antibiótico de ácido úsnico, integrando de ese modo dicho ácido úsnico en la fase de formación de rejilla.

10 **[0033]** En este proceso, para iniciar apropiadamente la fase de formación de gel de rejilla, se agrega una solución de H₂O, etanol y HCl.

15 **[0034]** A continuación, las muestras de catéter se recubren por inmersión de las mismas en la solución así fabricada o por pulverización o bañando dichas muestras con la solución.

20 **[0035]** Luego, como etapa final de dicho método, dicha rejilla de gel se procesa mediante un proceso de calentamiento térmico por microondas.

25 **[0036]** Otras características y ventajas del método de acuerdo con la presente invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de una realización preferida, aunque no exclusiva, de un método para fabricar, mediante un proceso sol-gel, catéteres recubiertos de ácido úsnico antibacteriano.

30 **[0037]** Más específicamente, el método según la presente invención comprende una primera etapa de disolución de un precursor orgánico (fase orgánica) en un disolvente adecuado bajo agitación y calentamiento a una temperatura de 25°C a 70°C en una concentración de 10 % a 50% en peso.

35 **[0038]** Luego, dicho método comprende una etapa adicional de añadir el agente formador de rejilla de gel inorgánico (alcóxido) con proporciones orgánico / inorgánico de 1:1, 1:2, 2:1, mientras se mantiene bajo agitación.

40 **[0039]** Luego, dicha solución de ácido úsnico antibiótico se incrusta en la rejilla de gel así formada en una proporción de 0,1% a 10%.

45 **[0040]** Para iniciar la etapa de formación de la rejilla de gel, se agrega adicionalmente una solución de H₂O / etanol / HCl u otros ácidos y alcoholes, tales como ácidos sulfúrico o fluorhídrico y alcoholes, tales como metanol o butanol, para proporcionar una mezcla de revestimiento que luego se aplica a una superficie a procesar por inmersión, pulverización o baño, afectando el sistema de aplicación y el tiempo al espesor del revestimiento aplicado.

50 **[0041]** Luego, se lleva a cabo una etapa final de reticulación mediante un proceso térmico de microondas durante un tiempo desde dos segundos a unas pocas horas, a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 60°C y con una potencia de microondas de 300 a 900 W.

55 **[0042]** En los catéteres así fabricados se han llevado a cabo los siguientes ensayos junto con un cribado para evaluar la actividad antibacteriana de dichos catéteres de acuerdo con la norma ASTM 2180-07.

[0043] Más específicamente, se han cribado especímenes o muestras de catéteres amarillos y especímenes de catéteres transparentes, que tienen una longitud de aproximadamente 2 cm, y procesados por ácido úsnico según cuatro modos de procesamiento diferentes, así como muestras de catéteres amarillos y transparentes no procesados por ácido úsnico (como control negativo).

[0044] En los ensayos anteriores, se han usado los siguientes microorganismos:

Microorganismo	Código
Staphilococcus aureus	ATCC 653
Eneterococcus hirae	ATCC 10541
Escherichia coli	ATCC 10536
Proteus mirabilis	ATCC 10005

[0045] Tanto las muestras de catéteres amarillas como las transparentes se han sometido a los siguientes tratamientos:

55

Tratamiento	Código
1	Thermal PV-OH 8-88 APTES
2	PV-OH 8-88 APTES MW
3	Thermal APTES
4	APTES MW

[0046] Las reducciones de tasa conseguidas con respecto al control negativo, después de un tiempo de contacto de 24 horas, se muestran en las siguientes tablas:

5

1. CATÉTERES AMARILLOS

[0047]

10

Microorganismo	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
	PV-OH 8-88 + Thermal APTES	PV-OH 8-88 + APTES MW	Thermal APTES	APTES MW
S. aureus	98.485	>99.997	99.364	>99.997
E. hiare	98.423	>99.996	99.000	99.996
E. coli	>99.994	>99.994	97.722	>99.994
P. mirabilis	>99.997	>99.997	98.759	>99.997

2. CATÉTERES TRANSPARENTES

15

[0048]

Microorganismo	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
	PV-OH 8-88 + Thermal APTES	PV-OH 8-88 + APTES MW	Thermal APTES	APTES MW
S. aureus	97.879	99.994	98.939	99.988
E. hiare	98.269	99.981	98.423	99.981
E. coli	>99.994	>99.994	95.000	99.950
P. mirabilis	>99.997	>99.997	97.828	99.986

20

[0049] Basándose en los resultados de cribado anteriores, debería ser evidente que los CATÉTERES TRATADOS CON ÁCIDO USNIC cribados recibieron una actividad antibacteriana prominente, que provocó, después del tiempo de contacto mencionado, una reducción de la tasa o de la vitalidad microbiana mayor de 1 Log (% de reducción > 90%) con respecto al control negativo.

25

RESULTADOS

30

[0050] Las reducciones de tasa logradas con respecto al control negativo después de un tiempo de contacto de 24 horas se muestran en las siguientes tablas:

1. CATÉTERES AMARILLOS

[0051]

35

Microorganismo	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
	PV-OH 8-88 + Thermal APTES	PV-OH 8-88 + APTES MW	Thermal APTES	APTES MW
S. aureus	98.485	>99.997	99.364	>99.997
E. hiare	98.423	>99.996	99.000	>99.996
E. coli	>99.994	>99.994	97.722	>99.994
P. mirabilis	>99.997	>99.997	98.759	>99.997

2. CATÉTERES TRANSPARENTES

5 **[0052]**

Microorganismo	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
	PV-OH 8-88 + Thermal APTES	PV-OH 8-88 + APTES MW	Thermal APTES	APTES MW
S. aureus	97.879	99.994	98.939	99.988
E. hiare	98.269	99.981	98.423	99.981
E. coli	>99.994	>99.994	95.000	99.950
P. mirabilis	>99.997	>99.997	97.828	99.986

10 **[0053]** No se ha detectado ninguna desviación durante los ensayos de cribado.

[0054] Por lo tanto, a partir de los resultados anteriores del ensayo de cribado, parece claramente que los CATÉTERES TRATADOS CON ACIDO USNICO de acuerdo con la presente invención tienen una prominente actividad antibacteriana ya que proporcionan, después del tiempo de contacto indicado, una reducción de la tasa microbiana superior a 1 Log (% reducción > 90%) con respecto a los controles negativos.

15 **[0055]** Los tratamientos más eficientes fueron el tratamiento 2 (PV-OH 8-88 + APTES MW) y el tratamiento 4 (APTES MW), tanto para catéteres amarillos tratados con ácido úsnico como para catéteres claros o transparentes tratados con ácido úsnico; el tratamiento 2 y el tratamiento 4 se encontraron como los más eficientes catéteres amarillos tratados con ácido úsnico.

20 **[0056]** Se ha encontrado que la invención logra completamente el objetivo y los objetos pretendidos.

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para fabricar un revestimiento antibacteriano para catéteres y dispositivos médicos de silicona y PVC, **caracterizado porque** dicho método comprende las etapas de proporcionar una composición orgánica-inorgánica híbrida preparada mediante un proceso sol-gel, incluyendo en dicha composición un agente antibacteriano que consiste en ácido úsnico para proporcionar una composición de revestimiento antibacteriana y aplicar dicha composición de revestimiento antibacteriana a dicho catéter mediante un proceso de reticulación por microondas.
- 10 2. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, en dicha etapa sol-gel, dicho gel comprende una rejilla de gel rígida e irregular, formada por cadenas poliméricas interconectadas que tienen una longitud de cadena promedio del orden de micrómetros, con poros que tienen un tamaño más pequeño que un micrómetro.
- 15 3. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende la etapa de usar un gel de sílice, en base a una estructura de grupo tetraédrico (SiO_4), que incluye grupos tetraedro interconectados por puentes de interconexión Si-O-Si.
- 20 4. Un método, de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dicho gel de sílice se prepara polimerizando sols-gels de alcóxido de silicio.
- 25 5. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende las siguientes etapas: una primera etapa de disolución para disolver la fase orgánica o polimérica, sea funcionalizada o no, bajo agitación y un ligero calentamiento en un disolvente de dilución y disolución, añadir un agente formador de rejilla de alcóxido inorgánico, en diferentes proporciones orgánico / inorgánico, y, mientras se mantiene bajo agitación, añadir adicionalmente un agente antibiótico de ácido úsnico, para embeber dicho agente antibiótico en dicha rejilla de gel.
- 30 6. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la etapa de formación de gel de rejilla se inicia añadiendo una solución de H_2O , etanol y HCl.
- 35 7. Un método, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende además una etapa de recubrir especímenes de catéter sumergiendo dichos especímenes de catéter en una solución preparada o pulverizando o bañando dichos especímenes de catéter con dicha solución preparada.
- 40 8. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende una etapa de disolución de disolver un precursor de fase orgánica en un disolvente bajo agitación y calentamiento desde 25°C a 70°C en una concentración de 10% a 50% en peso.
- 45 9. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende la etapa de añadir el agente inorgánico de alcóxido formador de rejilla de gel con relaciones orgánico / inorgánico de 1:1, 1:2, 2:1, mientras se mantiene bajo agitación.
- 50 10. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha solución de agente antibiótico de ácido úsnico se añade de manera que se embeba dicha solución de agente antibiótico en la rejilla de gel formada a una tasa de 0,1% a 10%.
- 55 11. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende además la etapa de iniciar la etapa de formación de la rejilla de gel, mediante la adición de una solución de H_2O /etanol/HCl u otros ácidos y alcoholes, tales como ácido sulfúrico o fluorhídrico y alcoholes, tales como metanol o butanol.
12. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho recubrimiento se aplica a una superficie de catéter por inmersión, pulverización o baño.
13. Un método, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho método comprende una etapa de reticulación llevada a cabo por un proceso térmico de microondas durante un tiempo de dos segundos a varias horas, a temperaturas desde una temperatura ambiente hasta 60°C , con un horno de microondas potencia de 300 a 900 vatios.