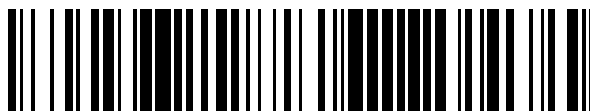


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 747**

51 Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/10 (2006.01)

A61M 25/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012 PCT/US2012/064203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13070951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12847942 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2780051**

54 Título: **Nuevas formulaciones mejoradas para recubrir productos sanitarios**

30 Prioridad:

09.11.2011 US 201113292636
01.03.2012 US 201261605590 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.03.2019

73 Titular/es:

ARROW INTERNATIONAL, INC. (100.0%)
2400 Bernville Road
Reading, Pennsylvania 19605, US

72 Inventor/es:

GIARE-PATEL, KAMNA;
GUPTA, NISHA;
ETTER, GREG;
SECHRIST, KEVIN;
STEWART, MOLLY;
TENTLER, IGOR y
WILLIAMS, AL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 705 747 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

Nuevas formulaciones mejoradas para recubrir productos sanitarios

Campo de la descripción

La presente descripción se refiere en particular a un producto sanitario recubierto, o impregnado, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, y a métodos para recubrir, o impregnar, un producto sanitario de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina.

Antecedentes de la descripción

Los catéteres y otros dispositivos que se implantan en vasos sanguíneos o en cavidades en situaciones clínicas o veterinarias se asocian a infecciones, incluyendo biopelículas en el producto sanitario, infecciones locales e infecciones del torrente circulatorio. Las infecciones del torrente circulatorio relacionadas con los catéteres afectan a más de dos millones de pacientes hospitalizados al año (Krein, *et al.* (2007) *Mayo Clin. Proc.* 82:672-678). Con algunos catéteres se accede múltiples veces al día, por ejemplo, para tomar mediciones o para obtener muestras para análisis de laboratorio. Los múltiples muestreos incrementan el potencial de contaminación e infecciones. Los catéteres de corta duración se asocian más a contaminación microbiana de la superficie externa del catéter, mientras que la colonización microbiana de la superficie interna o luz se asocia a implantación de larga duración. Los catéteres, manguitos de catéter y otros productos sanitarios a veces se recubren, o se impregnan, de agentes antimicrobianos o antisépticos con el objetivo de disminuir las infecciones. El uso de catéteres impregnados de agentes, tales como la clorhexidina, puede reducir parcialmente el riesgo de infecciones (véase, por ejemplo, Trautner and Darouiche (2004) *Arch. Intern. Med.* 164:842-850). La clorhexidina se ha usado para recubrir productos sanitarios, incluyendo catéteres, manguitos y membranas sintéticas (véase, por ejemplo, O'Grady, *et al.* (2002) *Pediatrics* 110:e51-e75; Chen, *et al.* (2003) *J. Periodontol.* 74:1652-1659). Este agente presenta una amplia actividad contra las bacterias grampositivas y gramnegativas, así como contra levaduras y algunos virus (Milstone, *et al.* (2008) *Healthcare Epidemiology* 46:274-281).

La patente internacional WO 02/34311 describe técnicas para aplicar recubrimientos de diferentes sustancias en diferentes porciones de la superficie de un dispositivo implantable, por ejemplo, recubrimiento de *stents*. La sustancia de recubrimiento puede incluir polímeros cargados con una sustancia terapéutica y que la sustancia puede incluir un disolvente. La patente de EE. UU. 6872195 B2 describe artículos médicos poliméricos que comprenden los agentes antiinfecciosos clorhexidina y triclosán. Un artículo médico polimérico, hidrófobo, se trata sumergiendo el artículo en una solución de tratamiento de polímero hidrófilo que comprende estos compuestos. También se describe el uso adicional de una sal de plata (tal como sulfadiazina de plata).

Sumario de la descripción

El alcance de esta invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a las composiciones y a los productos sanitarios de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano (o animal) mediante terapia. Se proporciona un producto sanitario según la reivindicación 1 y un método para recubrir, o impregnar, un producto sanitario según la reivindicación 3. Se presenta una selección de elementos opcionales en las reivindicaciones dependientes. La primera formulación, como se refiere en la presente memoria, incluye: de 50 % a 70 % de metil etil cetona, de 10 % a 20 % de metanol, de 15 % a 25 % de acetona, de 0.5 % a 4 % de diacetato de clorhexidina y de 0.5 % a 4 % de base exenta de clorhexidina. La segunda formulación, como se refiere en la presente memoria, incluye de 70 % a 90 % en peso de tetrahidrofurano, de 5 % a 15 % de metanol, de 1 % a 15 % de poliuretano y de 0.5 % a 4 % de diacetato de clorhexidina.

En realizaciones de productos sanitarios, lo que se proporciona es un producto sanitario que comprende una superficie interior que define una cavidad o luz, y una superficie exterior, en donde la superficie interior se trata con la primera formulación como se define en las reivindicaciones independientes, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, en donde la superficie exterior del producto sanitario se trata con la segunda formulación como se define en las reivindicaciones independientes, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina. También se proporciona el producto sanitario anterior, que comprende uno o más de: un catéter, una cánula, un introductor, un dilatador o una vaina. El producto sanitario anterior ni comprende triclosán ni comprende sal de plata.

En las realizaciones de los métodos, lo que se proporciona es un método para recubrir, o impregnar, un producto sanitario, comprendiendo el producto sanitario una superficie en la parte interior, y una cavidad o luz que se define por dicha superficie en la parte interior, en donde el producto sanitario comprende además una superficie en la parte exterior o superficie exterior, en donde el método comprende: poner en contacto una primera formulación, como se define en las reivindicaciones independientes, con la superficie en la parte interior y poner en contacto una segunda formulación, como se define en las reivindicaciones independientes, con la superficie en la parte exterior y donde la primera y la segunda formulaciones tienen una composición diferente entre sí. La segunda formulación incluye un polímero disuelto que comprende poliuretano.

También se proporciona el método anterior, que comprende poner en contacto la primera formulación con la superficie en la parte interior dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de la superficie en la parte interior de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, y que comprende poner en contacto la segunda formulación con la superficie en la parte exterior dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de la superficie en la parte exterior de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina.

En realizaciones de productos sanitarios, lo que se proporciona es un producto sanitario preparado por uno cualquiera de los métodos anteriores. Se abarca un producto sanitario que comprende uno o más de: un catéter, una cánula, un introductor, un dilatador o una vaina. Según la invención reivindicada, el producto sanitario ni comprende triclosán ni comprende sal de plata.

También se describen en la presente memoria métodos de fabricación. Lo que se abarca es un método para fabricar la primera formulación, que comprende combinar y mezclar al menos dos de los mencionados: metil etil cetona, metanol, acetona, diacetato de clorhexidina y base exenta de clorhexidina, en donde dicha combinación y mezcla completa la combinación entre sí de todos los mencionados: metil etil cetona, metanol, acetona, diacetato de clorhexidina y base exenta de clorhexidina. Lo que se abarca es un método para fabricar la segunda formulación, que comprende combinar y mezclar al menos dos de los mencionados: tetrahidrofurano (THF), metanol, poliuretano y diacetato de clorhexidina, en donde dicha combinación y mezcla completa la combinación entre sí de todos los mencionados: tetrahidrofurano (THF), metanol, poliuretano y diacetato de clorhexidina.

Se proporcionan realizaciones que dan como resultado un engrosamiento reducido de la íntima, incluyendo uno cualquiera de los productos sanitarios anteriores que da como resultado un engrosamiento reducido de la íntima tras el alojamiento en una vena, cuando se compara con un producto sanitario de control. Lo que se proporciona es el producto sanitario anterior, en donde se trata el producto sanitario con una formulación que no contiene clorhexidina o en donde el dispositivo de control no se trata con ninguna formulación. Lo que se proporciona es uno cualquiera de los productos sanitarios anteriores, que no comprende además al menos un agente antitrombogénico, en donde en el uso y con una residencia continuada en un individuo durante al menos una semana, tiene lugar trombogénesis a una velocidad reducida de formación de trombo, en donde la velocidad reducida se examina comparando la velocidad (X trombos/semana) de formación de trombo asociada a dicho producto sanitario, con la velocidad (Y trombos/semana) de formación de trombo asociada al correspondiente producto sanitario que no se recubre, o se impregna, de clorhexidina. Lo que se proporciona es el producto sanitario anterior, en donde X se selecciona de uno o menos de un 90 % de Y, menos de un 80 % de Y y menos de un 70 % de Y. Lo que se proporciona es uno cualquiera de los productos sanitarios anteriores, que comprende además al menos un agente antitrombogénico por separado a partir de la primera formulación y la segunda formulación. Lo que se proporciona es uno cualquiera de los productos sanitarios anteriores, que se configuran para introducir fluidos en un individuo, para extraer fluidos del individuo, o tanto para introducir como para extraer fluidos, en donde en su utilización el dispositivo puede alojarse en un vaso sanguíneo o una cámara fisiológicos y puede introducir, extraer o tanto introducir como extraer fluidos en dichos vaso sanguíneo o cámara fisiológicos, en donde en su uso los fluidos están en contacto con dicha cavidad o luz, o son transmitidos por ella, que se define por dicha superficie en la parte interior durante la introducción y la extracción. Lo que se proporciona es el producto sanitario anterior, en donde el vaso sanguíneo es una vena.

Por otra parte, la descripción proporciona el método anterior, en donde el producto sanitario comprende un catéter o una cánula. En la realización del dispositivo, lo que se proporciona es un producto sanitario preparado por uno o más de los métodos anteriores, en donde el producto sanitario comprende clorhexidina, o comprende clorhexidina detectable. En otra realización más de los métodos, la descripción proporciona un método para usar el producto sanitario anterior, en donde en su uso, el producto sanitario se inserta en una luz vascular de un individuo o paciente, el producto sanitario se aloja en la luz vascular durante un periodo de al menos diez segundos y en donde el producto sanitario se retira de la luz vascular. En realizaciones excluyentes o negativas, la descripción proporciona uno cualquiera de los productos sanitarios ya descritos, donde el producto sanitario ni comprende triclosán ni comprende sal de plata. En otro aspecto, la descripción excluye la formulación que comprende acetato de cinc, excluye una formulación que comprende lactato de cinc, excluye una formulación que comprende una sal de cinc soluble en agua, o excluye cualquier combinación de lo anterior. En las realizaciones, la descripción excluye una formulación que comprende: pantenol, octoxiglicerina, fenoxietanol, compuesto de yodo o paraclorometaxilenol y que excluye cualquier combinación de lo anterior. En otras realizaciones excluyentes, lo que se excluye es una formulación que comprende octoxiglicerina, miconazol o la combinación de octoxiglicerina y miconazol.

Las realizaciones excluyentes de dispositivos abarcan lo siguiente. Sin que implique limitación a la presente descripción, las realizaciones excluyentes de dispositivos pueden excluir un dispositivo recubierto, o impregnado, de: acetato de cinc, lactato de cinc, una sal de cinc soluble en agua, pantenol, octoxiglicerina, fenoxietanol, compuesto de yodo, paraclorometaxilenol, octoxiglicerina, miconazol, combinación de octoxiglicerina y miconazol o cualquier combinación excluyente de lo anterior.

En realizaciones de tiempo, el método de tratamiento de producto sanitario con formulación comprende poner en contacto el producto sanitario con formulación durante 30 segundos o menos, 60 segundos o menos, 2 minutos o menos, 4 minutos o menos, 6 minutos o menos, 8 minutos o menos, 10 minutos o menos, 15 minutos o menos, 20 minutos o menos, 30 minutos o menos, 40 minutos o menos, 50 minutos o menos, 60 minutos o menos, 2 horas o

menos, 3 horas o menos, 4 horas o menos y similares. Otras realizaciones de tiempo incluyen de 30 a 60 segundos, de 1 a 2 minutos, de 2 a 4 minutos, de 1 a 4 minutos, de 1 a 5 minutos, de 5 a 10 minutos, de 5 a 20 minutos, de 10 a 60 minutos y similares. Lo que se considera es: poner en contacto, tratar, sumergir, recubrir, impregnar, un tiempo que asegure que se recubre, o se impregna, una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de agente antimicrobiano, cualquier combinación del mismo y similares. En otras realizaciones del tiempo, el tiempo de recubrimiento externo es menor que 10 segundos, menor que 8 segundos, menor que 6 segundos, menor que 4 segundos, menor que 3 segundos, menor que 2 segundos, menor que 1 segundo, menor que 0,8 segundos, menor que 0,6 segundos, menor que 0,4 segundos, etc., en el caso de que se aplique una capa uniforme y espesa de solución al exterior e inmediatamente se empiece a secar. En las realizaciones, no hay verdadera «inmersión» durante el recubrimiento externo. El momento de recubrimiento interno puede controlarse por soplado presurizado para retirar el disolvente del interior del producto sanitario. El tiempo de recubrimiento interno es de aproximadamente 4 segundos, aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 16 segundos, aproximadamente 18 segundos, aproximadamente 20 segundos, aproximadamente 25 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 40 segundos, aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 10 minutos, etc.

En realizaciones de polímeros solubles, lo que se proporciona es una formulación que contiene aproximadamente 0.2 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1.0 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2.0 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3.0 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4.0 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 5.0 %, aproximadamente 6.0 %, aproximadamente 7.0 %, aproximadamente 8.0 %, aproximadamente 9.0 %, aproximadamente 10 % y similares, de polímero soluble, tal como poliuretano soluble. En otros aspectos, lo que se proporciona es una formulación con más de un 0.2 %, 0.5 %, 1.0 %, 1.5 %, 2.0 %, 2.5 %, 3.0 %, 3.5 %, 4.0 %, 4.5 %, 5.0 %, 6.0 %, 7.0 %, 8.0 %, 9.0 %, más de un 10 %, y similares, o menos de un 0.2 %, 0.5 %, 1.0 %, 1.5 %, 2.0 %, 2.5 %, 3.0 %, 3.5 %, 4.0 %, 4.5 %, 5.0 %, 6.0 %, 7.0 %, 8.0 %, 9.0 %, menos de un 10 %, y similares, de polímero soluble.

En la realización de los métodos, la presente descripción proporciona un método para recubrir, o impregnar, un producto sanitario, comprendiendo el producto sanitario una superficie en la parte interna y una cavidad o luz que está definida por dicha superficie en la parte interna, en donde el producto sanitario comprende además una superficie en la parte externa o superficie exterior, en donde el método comprende: poner en contacto una primera formulación en la superficie en la parte interna y poner en contacto una segunda formulación con la superficie en la parte externa y donde la primera y la segunda formulaciones presentan una composición diferente entre sí. En otra realización más de los métodos, la descripción proporciona el método anterior en donde la segunda formulación comprende un polímero disuelto, así como el método anterior en donde el polímero disuelto de la segunda formulación comprende poliuretano, así como el método anterior, en donde la primera formulación es la formulación anterior (que no incluye poliuretano) y la segunda formulación (incluyendo la formulación poliuretano). En otra realización más de los métodos, la presente descripción proporciona el método anterior, en donde la primera formulación comprende: metil etil cetona, metanol y acetona y menos de un 10 % de tetrahidrofurano y la segunda formulación comprende: tetrahidrofurano, metanol y un polímero plástico disuelto y menos de un 10 % de metil etil cetona. En otra realización más de los métodos, lo que se proporciona es el método anterior, que comprende poner en contacto la formulación anterior (que no incluye poliuretano) con la superficie en la parte interior dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, en la superficie de la parte interior de una cantidad eficaz desde un punto de vista antimicrobiano de clorhexidina y que comprende poner en contacto la formulación anterior (que incluye poliuretano) con la superficie en la parte exterior que da como resultado el recubrimiento, o la impregnación, en la superficie en la parte exterior de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina. En una realización del dispositivo, la presente descripción proporciona un producto sanitario proporcionado por el método anterior, así como un producto sanitario que comprende un catéter, una cánula o un introductor. El producto sanitario anterior ni comprende triclosán ni comprende sal de plata.

Lo que también se proporciona es la combinación de un producto sanitario y una formulación, por ejemplo, las combinaciones en el caso de que se esté remojando el producto sanitario en la formulación, en el caso de que se esté sumergiendo el producto sanitario parcial o totalmente en la formulación o en el caso de que se esté perfundiendo el producto sanitario con formulación. La presente invención proporciona una combinación de un producto sanitario con la formulación de una de las formulaciones anteriores o de ambas (no incluyendo una poliuretano; incluyendo una poliuretano).

En las realizaciones de fabricación, la presente descripción incluye un método para fabricar la formulación anterior (no incluyendo la formulación poliuretano), que comprende combinar y mezclar al menos dos de los mencionados: metil etil cetona, metanol, acetona, diacetato de clorhexidina y base exenta de clorhexidina, en donde dicha combinación y mezcla completa la combinación entre sí de los ya mencionados: metil etil cetona, metanol, acetona, diacetato de clorhexidina y base exenta de clorhexidina. En otra realización de fabricación, lo que se proporciona es un método para fabricar la formulación anterior (incluyendo la formulación poliuretano), que comprende combinar y mezclar al menos dos de los mencionados: tetrahidrofurano (THF), metanol, poliuretano y diacetato de clorhexidina, en donde dicha combinación y mezcla completa la combinación entre sí de todos los mencionados: tetrahidrofurano (THF), metanol, poliuretano y diacetato de clorhexidina. En otra realización de fabricación, lo que se proporciona es un método

para recubrir, o impregnar, un producto sanitario de clorhexidina, en donde el producto sanitario comprende una superficie interior y una superficie exterior, que comprende poner en contacto la superficie interior con la formulación anterior (que no incluye poliuretano), dando como resultado el recubrimiento de la superficie interior con una cantidad eficaz desde punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, o poner en contacto la superficie exterior con la formulación anterior (incluyendo la formulación poliuretano), dando como resultado el recubrimiento de la superficie exterior con una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, o poner en contacto tanto la superficie interior con la formulación anterior (que no incluye poliuretano) como la superficie exterior con la formulación anterior (formulación que incluye poliuretano), dando como resultado el recubrimiento de la superficie interior y la superficie exterior con una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina.

«Recubrir» abarca que impacte en al menos una superficie de un dispositivo al menos uno de los agentes antimicrobianos y antitrombogénicos y los objetos del mismo, y no se limita a ello. Un recubrimiento puede incluir, sin limitación, un agente que esté embebido en el recubrimiento, un agente que esté asociado superficialmente al exterior del recubrimiento, un agente que esté unido mediante enlaces covalentes al recubrimiento (al interior, al exterior o a ambos lados del recubrimiento), que no esté unido mediante enlaces covalentes al recubrimiento (al interior, al exterior o a ambos lados del recubrimiento) y cualquier combinación de los mismos. El agente puede ser, por ejemplo, clorhexidina.

El agente antitrombogénico puede ser, por ejemplo, uno o más de: heparina, urocinasa, estreptocinasa, warfarina, dicumarol, activador tisular del plasminógeno (TPA, por sus siglas en inglés). Aunque la clorhexidina no es un «agente antitrombogénico» o no se clasifica como «agente antitrombogénico», la presente descripción proporciona productos sanitarios recubiertos, o impregnados, de clorhexidina, donde un efecto de esta clorhexidina es el de la antitrombogenicidad.

Lo que se proporciona es un producto sanitario donde se proporciona uno o más agentes antitrombogénicos por una primera formulación, por una segunda formulación, por tanto una primera formulación como una segunda formulación o mediante una formulación que no es ni la primera ni la segunda formulaciones.

El experto comprenderá que el agente antimicrobiano de la presente descripción evita, o reduce, el crecimiento microbiano en un producto sanitario tal como un catéter, un dilatador, una vaina, una válvula. El experto comprenderá que el uso de un agente para reducir el crecimiento de bacterias, hongos u otros microbios en un producto sanitario no constituye un método de tratamiento médico. El experto también comprenderá que el término agente antitrombogénico de la presente descripción se refiere a una interacción entre un producto sanitario y una o más enzimas o proteínas y que esto no es un método de tratamiento médico.

Lo que se recoge por una formulación para aplicación externa o su remojo comprende un polímero plástico disuelto. El polímero plástico disuelto puede ser más o más de: poliuretano, polietileno, poli(tereftalato de etileno), etileno - acetato de vinilo, silicona, tetrafluoroetileno, polipropileno, poli(óxido de etileno), poliacrilato, etc., o una combinación de los mismos. Lo que se abarca son: recubrimientos, soluciones de recubrimiento y productos sanitarios que se recubren de soluciones de recubrimiento, usando la familia Carbothane® de poliuretanos alifáticos y aromáticos a base de policarbonato, Estane®, que es un poliuretano termoplástico, Pellethane®, que es una familia de elastómeros de poliuretano de grado médico y excepcionalmente superficies lisas, Tecoflex®, que es una familia de poliéter poliuretanos alifáticos, donde pocas versiones de durómetro son adecuadas en particular para aplicaciones de implante de larga duración, Tecothane®, un poliuretano aromático, Texin®, un poliuretano aromático a base de poliéter que permite calibres muy finos (Microspec Corp., Peterborough, NH; Lubrizol, Inc., Wickliffe, Ohio; Entec Polymers, Orlando, FL). Véanse las Patentes de EE. UU. números 6,565,591 de Brady, 7,029,467 de Currier y 7,892,469 de Lim. En las realizaciones, la presente descripción proporciona los polímeros citados para uso en soluciones de recubrimiento o para uso en la fabricación del producto sanitario que se tiene que recubrir. En realizaciones excluyentes, lo que se proporciona es una formulación para recubrimiento, o un producto sanitario recubierto de dicho recubrimiento, donde el único polímero en el recubrimiento es Tecoflex, Texothane, Texin, Carbothane, Estane o Pellethane. Por ejemplo, lo que se proporciona es una formulación que no incluye Pellethane.

En las realizaciones donde un interior se trata con una primera formulación (A) y un exterior se trata con una segunda formulación (B), tiene lugar el contacto del interior por la primera formulación (A) y el contacto del mismo interior por la segunda formulación (B), en algunas realizaciones, en una relación mayor que $(A)/(B) = 80/20$, mayor que $(A)/(B) = 85/15$, mayor que $(A)/(B) = 90/10$, mayor que $(A)/(B) = 95/5$, mayor que $(A)/(B) = 98/2$, mayor que $(A)/(B) = 99/1$, mayor que $(A)/(B) = 99.9/0.1$, etc. Lo que se considera también, son realizaciones donde un exterior se trata con una primera formulación (C) y un interior se trata con una segunda formulación (D), tiene lugar contacto del exterior por la primera formulación (C) y contacto del mismo exterior por la segunda formulación (D), en algunas realizaciones, en una relación mayor que $(C)/(D) = 80/20$, mayor que $(C)/(D) = 85/15$, mayor que $(C)/(D) = 90/10$, mayor que $(C)/(D) = 95/5$, mayor que $(C)/(D) = 98/2$, mayor que $(C)/(D) = 99/1$, mayor que $(C)/(D) = 99.9/0.1$, etc.

Breves descripciones de las figuras

Figura 1. Elución acumulativa de clorhexidina (microgramos/cm) en función del tiempo, donde el tratamiento de los catéteres fue con clorhexidina al 0.5 % o 1.5 %.

Figura 2. Elución acumulativa de clorhexidina (liberación en porcentaje) en función del tiempo, donde el tratamiento de los catéteres fue con clorhexidina al 0.5 % o 1.5 %.

Figura 3. Elución acumulativa de clorhexidina (microgramos/cm), donde el tratamiento de los catéteres fue con clorhexidina al 1.5 % o 3.0 %.

5 Figura 4. Elución acumulativa de clorhexidina (liberación en porcentaje) en función del tiempo, donde el tratamiento de los catéteres fue con clorhexidina al 1.5 % o 3.0 %.

Figura 5. Cantidad de clorhexidina eluída al día.

Figura 6. Elución acumulativa de clorhexidina.

Figura 7. Presión de rotura (psi) de los catéteres tratados.

10 Figura 8. Peso de la vaina de fibrina como porcentaje de control (modelo de no infección).

Figura 9. Peso de la vaina de fibrina como porcentaje de control (modelo de infección).

Figura 10. Hiperplasia de la íntima como porcentaje de diámetro de la vena.

Descripción detallada de la descripción

15 La presente descripción proporciona formulaciones, así como productos sanitarios tratados, o impregnados, de las formulaciones de la presente descripción. Se proporcionan catéteres y otros productos sanitarios, tratados, o impregnados, de un agente antimicrobiano y configurados para uso en diferentes regiones del cuerpo. Estos incluyen, por ejemplo, catéteres vasculares, catéteres epidurales, tubos endotraqueales y catéteres urinarios. Nanocompuestos, membranas, películas, sándwiches, tubos y similares, se abarcan por la presente descripción (véanse, por ejemplo, Fong, *et al.* (2010) *Acta. Biomater.* 6:2554-2556; Huynh, *et al.* (2010) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74:255-264; Berra, *et al.* (2008) *Intensive Care Med.* 34:1020-1029).

20 En las realizaciones, la descripción abarca métodos para la distribución volumétrica, distribución en gradiente y distribución superficial limitada. Están disponibles métodos de fabricación de productos sanitarios donde un agente tal como la clorhexidina se distribuye volumétricamente, se distribuye en gradiente o se distribuye superficialmente de manera limitada, (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. números 4,925,668 expedida a Khan, *et al.*, la Patente de EE. UU. número 5,165,952 expedida a Solomon y Byron y la Patente de EE. UU. número 5,707,366 expedida a Solomon y Byron). En algunos aspectos, el dispositivo descrito excluye realizaciones con distribución volumétrica.

25 La siguiente terminología es para uso en la descripción de la concentración de cualquier agente, por ejemplo, un agente antimicrobiano, en un producto sanitario, tal como un catéter, o una composición relacionada. El producto sanitario tiene una porción de superficie externa y una porción de volumen interno, donde una parte representativa del volumen interno comprende un área de la porción de superficie externa. Esta parte representativa del volumen interno, en algunas realizaciones, se extiende aproximadamente 10 micrómetros (um) hasta la superficie externa en el interior, se extiende aproximadamente 20 um, se extiende aproximadamente 40 um, se extiende aproximadamente 60 um, se extiende aproximadamente 80 um, se extiende aproximadamente 100 um, se extiende aproximadamente 120 um, se extiende aproximadamente 140 um, se extiende aproximadamente 160 um, se extiende aproximadamente 180 um, se
30 se extiende aproximadamente 200 um, se extiende aproximadamente 300 um, se extiende aproximadamente 400 um, se extiende aproximadamente 600 um, se extiende aproximadamente 800 um, se extiende aproximadamente 1000 um (1.0 mm) y similares. Una parte representativa seleccionada del volumen interno, por ejemplo, cuando se toman muestras a partir de la superficie más externa de un catéter o a partir de la luz interna de un catéter, contiene el agente en una concentración de al menos 5 micromolar (5 uM), al menos 10 uM, al menos 20 uM, al menos 40 uM, al menos 60 uM, al menos 80 uM, al menos 100 uM, al menos 120 uM, al menos 140 uM, al menos 160 uM, al menos 180 uM, al menos 200 uM, al menos 300 uM, al menos 400 uM, al menos 600 uM, al menos 800 uM, al menos 1000 uM (1.0 mM), al menos 2 mM, al menos 5 mM, al menos 10 mM, al menos 15 mM, al menos 20 mM, al menos 25 mM, al menos 30 mM, al menos 40 mM, al menos 60 mM, al menos 80 mM, al menos 100 mM, al menos 150 mM, al menos 200 mM, al menos 250 mM, y similares. En este contexto, la unidad de concentración de molaridad es un sustituto
35 para la concentración de moles de agente por cien centímetros cúbicos (un litro) del volumen interno seleccionado del producto sanitario.

40 La descripción abarca un producto sanitario tratado con una o más de las formulaciones descritas en la presente, donde la formulación contiene clorhexidina. Para la medición, puede adquirirse una muestra representativa mediante una muestra que tiene una conformación cúbica, una conformación rectangular, una conformación cilíndrica, una conformación amorfa, siempre que se crea que la muestra sea representativa de la distribución (o la concentración) del agente en la región entre la superficie externa y la profundidad seleccionada, o en una región más profunda, por ejemplo, en una región entre una profundidad de 50 micrómetros y una profundidad de 200 micrómetros.

En el caso de que la clorhexidina solo se una a la superficie de un producto sanitario, tal como un catéter, la documentación de los datos sobre el recubrimiento puede expresarse de una manera más significativa en términos de

microgramos de clorhexidina por milímetro cuadrado (y expresarse de manera menos significativa en términos de microgramos de clorhexidina por milímetro cúbico). El agente de la presente descripción no se limita a moléculas pequeñas o a agentes antimicrobianos. Lo que se abarca es cualquier agente de uso clínico o cualquier agente que mejore una o más propiedades del producto sanitario, en el caso de que el agente sea sustancial o completamente soluble en la formulación. Así, el agente puede ser un polímero con propiedades antimicrobianas, en el caso de que el polímero sea sustancial o completamente soluble en la formulación.

La concentración también puede medirse *in situ*, por ejemplo, con una técnica que implique fluorescencia, radiactividad o ensayos microbiológicos. El catéter es un ejemplo no limitante. Un ensayo microbiológico configurado para medir la concentración de la cantidad de agente antimicrobiano en un catéter puede medirse como sigue. Se puede inocular con la misma cantidad de una bacteria una serie de catéteres, preimpregnados con varias concentraciones de agente antimicrobiano conocido. Después puede incubarse el catéter inoculado en condiciones adecuadas para el crecimiento de las bacterias, por ejemplo, incluyendo nutrientes y una temperatura de 37 °C. Tras un tiempo de incubación, por ejemplo, de 1 a 7 días, puede medirse después la cantidad de bacterias. La cantidad de agente antimicrobiano impregnado puede expresarse en términos de una unidad de eficacia máxima en porcentaje o la cantidad de agente antimicrobiano impregnado puede expresarse con referencia a un catéter estándar que contenga una cantidad conocida de agente antimicrobiano. Hay disponibles métodos para convertir cualquier molécula orgánica, tal como clorhexidina, en una correspondiente molécula radiactiva que contenga tritio.

La presente descripción proporciona una fórmula que, cuando se impregna en un producto sanitario, y cuando se examina en el ensayo microbiológico anterior, da como resultado un número máximo de bacterias menor que un 80 %, un número máximo de bacterias menor que un 60 %, menor que un 40 %, menor que un 20 %, menor que un 10 %, menor que un 10 %, menor que un 5 %, menor que un 1 %, menor que un 0.1 %, menor que un 0.01 %, menor que un 0.001 %, menor que un 0.0001 %. El número máximo de bacterias se mide con un producto sanitario de control, en el caso de que el producto sanitario de control haya sido tratado solo con disolventes (pero no con cualquier agente antimicrobiano).

En algunas realizaciones del ensayo microbiológico, en medio de cultivo es un medio de nutrientes completo que permite el crecimiento del organismo examinado. En otras realizaciones, el medio de cultivo es un medio de nutrientes incompleto que permite el mantenimiento del organismo examinado, pero no soporta el crecimiento.

En las realizaciones que excluyen, la presente descripción excluye un producto sanitario o una composición relacionada, en el caso de que la concentración sea menor que 5 micromolar (5 uM), menor que 10 uM, menor que 20 uM, menor que 40 uM, menor que 60 uM, menor que 80 uM, menor que 100 uM, menor que 120 uM, menor que 140 uM, menor que 160 uM, menor que 180 uM, menor que 200 uM, menor que 300 uM, menor que 400 uM, menor que 600 uM, menor que 800 uM, menor que 1000 uM (1.0 mM), menor que 2 mM, menor que 5 mM, menor que 10 mM, menor que 15 mM, menor que 20 mM, menor que 25 mM, menor que 30 mM, menor que 40 mM, menor que 60 mM, menor que 80 mM, menor que 100 mM, etc.

La dureza de los dispositivos de la presente descripción, incluyendo la dureza de elementos específicos, tales como una boquilla, pared, protuberancia, región que termina en punta, nodo, ala, pestaña, región cónica, región tipo perla, puede medirse por el método del durómetro y la escala de dureza Shore. Véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. número 5,489,269 expedida a Aldrich y Cowan, la Patente de EE. UU. número 7,655,021 expedida a Brasington y Madden y Eleni, *et al.* (2011). «Effects of outdoor weathering on facial prosthetic elastomers». *Odontology*. 99:68-76.

La presente descripción abarca realizaciones de Shore A y realizaciones de Shore D. Por ejemplo, un catéter, un recubrimiento interno de la luz, un recubrimiento externo y tal, pueden tener (o pueden proporcionar) un valor del durómetro de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 en una escala de Shore A, de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 en una escala de Shore A, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 en una escala de Shore A, de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 en una escala de Shore A o con un valor de al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 120, al menos 140 y similares, en una escala de Shore A. Por otra parte, el dilatador, una región específica o un componente específico del dilatador u otro dispositivo, tal como una vaina, puede tener un valor menor que 10, menor que 20, menor que 30, menor que 40, menor que 50, menor que 60, menor que 70, menor que 80, menor que 90, menor que 100, menor que 120, menor que 140 y similares, en una escala de Shore A. En otras realizaciones de dureza, la descripción proporciona un dispositivo (o un recubrimiento) con un valor de durómetro de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 en una escala de Shore D, de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 en una escala de Shore D, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 en una escala de Shore D, de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 en una escala de Shore D o con un valor de al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 120, al menos 140 y similares, en una escala de Shore D. Por otra parte, el catéter, el recubrimiento interno o el recubrimiento externo, pueden tener un valor menor que 10, menor que 20, menor que 30, menor que 40, menor que 50, menor que 60, menor que 70, menor que 80, menor que 90, menor que 100, menor que 120, menor que 140 y similares, en una escala de Shore D.

A una concentración determinada de polímero en solución, en el caso de que el polímero en solución sea un componente de una formulación determinada, el valor de la dureza del polímero puede elegirse de manera que la

solución de polímero elegido tenga una viscosidad que sea mayor que la de una solución de un polímero comparador. En las realizaciones, la solución de polímero elegido tiene una viscosidad que es al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 80 %, al menos un 100 % (dos veces mayor), al menos 1.5 veces, al menos 2.0 veces, al menos 4.0 veces, al menos 6.0 veces, al menos 8.0 veces, al menos 10 veces y similares, mayor que con polímero comparador.

A una concentración determinada de polímero en solución, en el caso de que el polímero en solución sea un componente de una formulación determinada, el valor de la dureza del polímero puede elegirse de manera que la solución de polímero elegido proporcione una adherencia mecánica del recubrimiento al cuerpo del producto sanitario que sea mayor que la de una solución de un polímero comparador. Sin que implique limitación, la adherencia mecánica del recubrimiento puede medirse sometiendo el producto sanitario recubierto a una serie de ciclos de flexión, por ejemplo, 1000, 5000, 10 000, 15 000, 50 000, 100 000, 150 000, 500 000 ciclos y similares. En las realizaciones, la solución de polímero elegido proporciona una adherencia mecánica de recubrimiento al cuerpo del producto sanitario que es mayor que con polímero comparador, en el caso de que la adherencia mecánica sea al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 60 %, al menos un 80 %, al menos un 100 % (dos veces mayor), 4 veces, 6 veces, 8 veces, 10 veces, al menos 20 veces mayor y similares.

A una concentración determinada de polímero en solución, en el caso de que el polímero en solución sea un componente de una formulación determinada, el valor de la dureza del polímero (o la concentración del polímero en solución) puede elegirse de manera que la solución de polímero elegido retarde la liberación de clorhexidina del producto sanitario. El retardo de la liberación puede ser relativo a un producto sanitario recubierto de un polímero comparador (el polímero comparador puede tener un valor de la dureza diferente). Alternativamente, el retardo de la liberación puede ser relativo a un producto sanitario, recubierto del mismo polímero, pero en una concentración menor. La viscosidad de la solución que contiene polímero soluble puede dar como resultado un producto sanitario recubierto, en el caso de que la liberación de clorhexidina tenga una velocidad máxima de liberación menor que un 100 %, menor que un 95 %, menor que un 90 %, menor que un 80 %, menor que un 70 %, menor que un 50 %, menor que un 20 % y similares.

La viscosidad de las soluciones y formulaciones, incluyendo las que comprenden poliuretano puede medirse usando instrumentos y métodos disponibles. Véanse, por ejemplo, la Patente de EE. UU. número 8,017,686 expedida a Butler, *et al.* y la Patente de EE. UU. número 5,091,205 expedida a Fan. El viscosímetro de Brookfield es un instrumento estándar (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, MA). Hay disponible equipo y métodos para los exámenes de ruptura. Véase, por ejemplo, la máquina para examen de rotura estática Uson Testra; Uson, Houston, Texas. El examen de rotura puede ser destructivo o no destructivo.

Hay disponibles tubo de poliuretano termoplástico (TPU), resinas y similares para uso en la presente descripción, por ejemplo, como un producto sanitario tal como un catéter, como recubrimiento para el producto sanitario, como una fórmula configurada para uso en el recubrimiento del producto sanitario o como un producto sanitario que se modifique por recubrimiento con la fórmula. Lo que está disponible es tubo, resinas y similares, con una dureza de 72A, 77A, 87A, 94A, 51 D, 60D, 63D, 67D, 73A/78A, 83A/86A, 90A/95A, 93A/98A, 55D/65D, 63D/78D, 73D, 75D/82D (serie Tecoflex®) y 75A, 85A, 94A, 54D, 64D, 69D, 74D, 75D, 77A/83A, 87A/88A, 97A/97A, 55D/64D, 67D/75D, 70D, 75D, 77D/84D (serie Tecothane®) (polímeros de ingeniería de Lubrizol para atención médica y sanitaria; Lubrizol Corp, Cleveland OH). Hay disponible una guía sobre polímeros médicos, incluyendo el poliuretano, por ejemplo, en *Polymer membranes/biomembranes (advances in polymer science)*, ed. por Meier and Knoll, Springer, 2009; *Lubricating polymer surfaces* de Uyama, CRC Press, 1998 y *Polymer grafting and crosslinking*, ed. por Bhattacharya, *et al.*, Wiley, 2008.

Los reactivos, incluyendo disolventes de alta pureza, así como resinas poliméricas tales como la resina 95A, pueden adquirirse en Lubrizol Corp., Cleveland, OH; Microspec Corp., Peterborough, NH; Polaris Polymers, Avon Laque, OH; U.S. Plastic Corp., Lima, OH; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE; Dow Chemical Co., Midland, MI. Se describe el poliuretano de durómetro 95A, por ejemplo, en la patente de EE. UU. 2010/0082097 de Rosenblatt, *et al.*, la Patente de EE. UU. número 6,517,548 expedida a Lorentzen Cornelius, *et al.* y por la Patente de EE. UU. número 2011/0054581 de Desai y Reddy.

Puede medirse una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un agente antimicrobiano por una serie de métodos no limitantes. El agente puede solubilizarse en agua u otra solución acuosa, solubilizarse en un disolvente tal como dimetilsulfóxido (DMSO) y dispersarse después en una solución acuosa, dispersarse en una solución acuosa con ultrasonidos o dispersarse en una solución acuosa por asociación con albúmina. En el caso de que resida el agente antimicrobiano en la superficie de un producto sanitario o se haya impregnado un producto sanitario o se haya incorporado de manera volumétrica a un producto sanitario, puede extraerse el agente del dispositivo usando un disolvente (por ejemplo, agua, metanol, tetrahidrofurano, DMSO y similares) o triturarse o pulverizarse y extraerse después con disolvente. Después, el agente antimicrobiano solubilizado o extraído puede analizarse en cuanto a la actividad eficaz desde un punto de vista antimicrobiano usando métodos químicos, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o ensayos microbiológicos, por ejemplo, en solución o a base de agar, usando métodos conocidos por el experto. Alternativamente, la eficacia antimicrobiana del producto sanitario puede valorarse por inoculación del producto sanitario con un microbio y vigilando la capacidad del agente antimicrobiano para reducir el

crecimiento del microbio, para reducir la unión a él o para matarlo. Las actividades antimicrobianas que tienen lugar en la superficie del producto sanitario o en la matriz o en los poros del producto sanitario, pueden valorarse por microscopía óptica o microscopía electrónica, usando métodos conocidos para el experto. Un producto sanitario que contenga una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un agente antimicrobiano puede medirse detectando el número de microorganismos que colonizan la superficie de un producto sanitario o que colonizan los poros o una matriz de un producto sanitario. Alternativamente, y sin limitación, se puede medir de manera eficaz desde un punto de vista antimicrobiano incubando el producto sanitario en un medio líquido o un medio de agar y detectando el número de microorganismos que coloniza la superficie del producto sanitario o que coloniza un área predeterminada o un volumen aparte de la superficie del producto sanitario, por ejemplo, un área que esté de 0 mm a 1 mm fuera de la superficie del producto sanitario, que esté de 1 mm a 3 mm, de 0 mm a 3 mm, de 2 mm a 5 mm, de 0 mm a 5 mm, de 2 mm a 20 mm, fuera del producto sanitario y similares. Los productos sanitarios de control pueden tratarse con formulación de placebo solo (no antimicrobiano) o pueden tratarse con un control activo.

Están disponibles para el experto métodos y equipo para medir las estructuras, propiedades y funciones de productos sanitarios, tales como catéteres. Las siguientes referencias describen métodos y equipo para medir, por ejemplo, la resistencia a la tracción, la fuerza en la rotura, el comportamiento elástico, el comportamiento plástico, la microscopía para detectar colonias microbianas o biopelículas que residan en la superficie de los catéteres, ensayos microbiológicos para medir la influencia de agentes antimicrobianos. Véase, por ejemplo, Aslam y Darouiche (2010) *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31:1 124-1 129; Hachem *et al.* (2009) *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 53:5145-5149; Venkatesh *et al.* (2009) *J. Medical Microbiol.* 58:936-944. Están disponibles métodos y equipo para medir la resistencia a la tracción, la elongación a la rotura y otras propiedades de los productos sanitarios. Véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. número 6,039,755 expedida a Edwin *et al.* y la Patente de EE. UU. 7,803,395 expedida a Datta *et al.* Por encima de una tensión límite, denominada el límite elástico, una parte de la tracción es permanente. Yendo más allá del límite elástico, un sólido puede fracturarse de pronto o deformarse de una manera permanente (véase, por ejemplo, Ashby MF, Jones DRH (2012) *Engineering materials 1*, 4ª ed., Elsevier, Nueva York, pp. 115-133).

Ejemplos

Formulación interna

Se describen formulaciones y métodos para preparar la solución interna, como sigue. Se muestra la formulación de solución interna (tabla 1).

Tabla 1. Solución interna.	
Metil etil cetona	aproximadamente 2000 gramos
Metanol	aproximadamente de 400 a 500 gramos
Acetona	aproximadamente de 600 a 700 gramos
Diacetato de clorhexidina	aproximadamente 50 gramos
Base exenta de clorhexidina	aproximadamente 50 gramos

Los reactivos son base de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, metil etil cetona (MEK), metanol (grado ACS) y acetona. Como afirmación general, sin que se pretenda ninguna limitación, el metanol puede evitar la precipitación de la clorhexidina en mayor extensión que algunos otros disolventes.

Estudios de elución de recubrimiento de manera interna de catéter recubierto de manera interna

Para estudios de elución de material a partir del recubrimiento interno del catéter sumergido, se midió la elución de material tal como clorhexidina remojando el catéter en plasma citrado.

pH de la formulación, precipitación de clorhexidina y contenido de clorhexidina

Se llevaron a cabo lecturas de pH, para varias formulaciones, poco después de humedecer una tira para examen con una solución de recubrimiento. Se registró una lectura «seca» después de que la tira de examen hubiera completado un ciclo de secado. Las lecturas húmeda y «seca» para varias formulaciones fueron como sigue. Los nombres triviales de las formulaciones son: MAR091, MAR092, MAR093 y MAR094. Las lecturas de pH fueron MAR091 (pH 7 húmedo, pH 10 seco), MAR092 (pH 7 húmedo, pH 8 seco), MAR093 (pH 6 húmedo, pH 6 seco) y MAR094 (pH 6 húmedo, pH 6 seco). El trabajo relacionado demostró que las soluciones con valores de pH alcalinos permiten la precipitación de clorhexidina. Las formulaciones incluyen las siguientes cantidades (%) de: MEK, metanol, acetona, CHA y CHX, respectivamente. MAR091 (65 %; 30 %; 0 %; 50 %; 50 %). MAR091 también incluía acetónitrilo al 5 %. MAR092 (65 %; 30 %; 0 %; 50 %; 50 %). MAR092 también incluía THF al 5 %. MAR093 (65 %; 15 %; 20 %; 50 %; 50 %). MAR094 (65 %; 20 %; 15 %; 50 %; 50 %). Se midió el contenido de clorhexidina, en términos de microgramos/cm, de los

catéteres tratados. Los catéteres tratados tuvieron el contenido de clorhexidina indicado: MAR091 (23 microgramos/cm), MAR092 (26 microgramos/cm), MAR093 (30 microgramos/cm) y MAR094 (29 microgramos/cm).

La descripción proporciona una o más formulaciones, en el caso de que el pH sea menor que 9.0, menor que 8.5, menor que 8.0, menor que 7.5, menor que 7.0, menor que 6.5 o en el caso de que el pH esté entre 5.0 y 9.0, entre 5.0 y 8.5, entre 5.0 y 8.0, entre 5.0 y 7.5, entre 5.0 y 7.0, entre 5.0 y 6.5, entre 5.0 y 6.0 y similares. La formulación puede aplicarse, por ejemplo, en papel indicador de pH, tiras para examen de pH o tiras para indicador de pH, comercialmente disponibles, en Sigma Aldrich, St. Louis, MO. La humedad presente en la formulación y/o en el papel de pH es suficiente para obtener una lectura de pH de formación. El experto puede adquirir un valor del pH de una formulación que se seca en un sustrato, o un valor del pH de una formulación que no es acuosa, por adición de agua destilada, por ejemplo, 0.05 ml, 0.10 ml, 0.20 ml, 0.5 ml, 1.0 ml, de agua destilada exenta de tampón, neutra, y disolviendo la formulación en el agua destilada.

Formulación externa

Se describen la formulación y el método para preparar solución externa, como sigue. Se describe la formulación (tabla 2).

Tabla 2. Formulación externa	
Tetrahidrofurano (THF)	aproximadamente de 2000 a 2500 gramos
Metanol	aproximadamente de 200 a 300 gramos
Poliuretano 95A	aproximadamente de 100 a 200 gramos
Diacetato de clorhexidina	aproximadamente 50 gramos

Estudios de elución de recubrimiento externo de catéter recubierto de manera externa

Para estudios de elución de material del recubrimiento externo del catéter sumergido, se midió la elución de material tal como clorhexidina remojando el catéter en solución salina normal.

Método de ensayo para clorhexidina

Se extrajo clorhexidina de muestras de catéteres o de otros productos sanitarios. Para el análisis se usó cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando una columna (Agilent, Santa Clara, CA). La detección de clorhexidina fue con luz a 280 nm. Se estandarizó el método usando estándares conocidos de clorhexidina (75.0 microgramos/ml).

Medición del contenido de clorhexidina de los catéteres tratados

En la tabla 3 se describe el contenido de clorhexidina (microgramos/cm) en el caso de que la clorhexidina total en la solución de tratamiento fuera 0.5 % en peso o 1.5 % en peso, como se indica, y en el caso de que la clorhexidina tome la forma de diacetato de clorhexidina al 100 % (CHA) o en el caso de que la clorhexidina tome la forma de diacetato de clorhexidina (CHA)/base de clorhexidina (CHX) 50/50, como se indica. Lo siguiente se refiere al contenido de clorhexidina en los catéteres tratados, previamente a llevar a cabo experimentos de elución en función del tiempo. Como se muestra en la tabla 3, cuando se aumenta el CHA (en la relación de CHA a CHX en la solución de tratamiento) el contenido en el catéter disminuyó ligeramente. La ligera caída en el contenido observada cuando se comparan las soluciones CHA/CHX 50/50 y las soluciones de CHA al 100 % se atribuye al hecho de que una porción del peso de CHA (aproximadamente 20 %) es acetato, mientras que el peso de CHX es clorhexidina pura. En la tabla 3 se describen las concentraciones los días $t = \text{cero}$, tal como se aplica a los experimentos en función del tiempo el día 3 mostrados en la figura 1 y en la figura 2.

Tabla 3. Contenido de clorhexidina de los catéteres tratados.				
Nombre trivial de la solución	Solución para tratar cada catéter con resina de poliuretano			Contenido de clorhexidina (microgramos/cm)
JAN031	0.5 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 85 %, metanol al 15 %	58.20
JAN030	0.5 % en peso	CHA al 100 %	THF al 85 %, metanol al 15 %	51.17
JAN032	0.5 % en peso	CHA/CHX 10/90	THF al 85 %, metanol al 15 %	61.98

JAN034	1.5 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 85 %, metanol al 15 %	164.85
JAN033	1.5 % en peso	CHA al 100 %	THF al 85 %, metanol al 15 %	151.42
JAN035	1.5 % en peso	CHA/CHX 10/90	THF al 85 %, metanol al 15 %	169.06

La figura 1 revela la elución acumulativa de clorhexidina (microgramos/cm) en función del tiempo, en el caso de que el tratamiento de los catéteres fuera con soluciones de clorhexidina al 0.5 % o 1.5 %. Se siguió la elución durante tres días. El porcentaje se refiere a la cantidad total, en peso, de la clorhexidina en la solución de tratamiento. Las soluciones de clorhexidina fueron diacetato de clorhexidina (CHA) al 100 %, diacetato de clorhexidina/base de clorhexidina (CHA/CHX) 50/50 o CHA/CHX 10/90. Se encontraron tasas de liberación menores con un 0.5 % en peso (rombos, cuadrados, triángulos), cuando se compara con los datos en los que se trataron los catéteres con soluciones de 1.5 % (X (curva X superior), X (curva X inferior), X (curva de círculos rellenos inferior)). La velocidad de elución más baja fue en el caso en que se usó en el procedimiento de recubrimiento CHA al 100 %, mientras la velocidad de elución más alta tuvo lugar en el caso de que en el procedimiento de recubrimiento se usara CHA/CHX 10/90. Así, en el caso de que el objetivo fuera adquirir un producto sanitario con liberación prolongada, se prefieren soluciones de tratamiento con CHA al 100 %.

La figura 2 ilustra la elución acumulativa de clorhexidina (liberación en porcentaje) en función del tiempo, en el caso de que el tratamiento de los catéteres fuera con clorhexidina al 0.5 % o 1.5 %. Se vigiló la elución durante tres días. La velocidad de elución más baja fue en el caso de que en el procedimiento de recubrimiento se usara CHA al 100 %, mientras que la velocidad de elución más alta tuvo lugar en el caso de que en el procedimiento de recubrimiento se usara CHA/CHX 10/90.

La figura 3 demuestra la elución acumulativa de clorhexidina (microgramos/cm), en el caso de que el tratamiento de los catéteres fuera con clorhexidina al 1.5 % o 3.0 %. Se vigiló la elución durante cinco días. La tabla 4 enumera las soluciones de tratamiento y el contenido inicial de clorhexidina de los catéteres con los cuatro tratamientos. Esto representa una serie diferente de catéteres tratados que la serie representada por la tabla 3. La tabla 4 muestra la concentración los días t = cero, en los experimentos en función del tiempo el día 5 mostrados en la figura 3, la figura 4 y la figura 5. En el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA al 100 %, la velocidad de elución fue más lenta, cuando se compara con la elución en el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA/CHX 50/50 (fig. 3). Se encontró la elución más lenta con los catéteres de CHA al 100 % en el caso de que el tratamiento fuera con la concentración total menor. En el caso de que se usara la concentración total más alta (3.0 %) de clorhexidina en la solución de tratamiento, los tratamientos con CHA al 100 % dieron como resultado menores velocidades de elución, durante el examen en función del tiempo (fig. 3).

Para resumir, se encontraron velocidades de elución más bajas con un 3 por ciento de CHA al 100 % (puntos X), cuando se compara con un 3 por ciento de CHA/CHX 50/50 (puntos cuadrados vacíos). También, se encontraron velocidades de elución más lentas con 1.5 por ciento de CHA al 100 % (puntos de rombos rellenos), cuando se compara con 1.5 por ciento de CHA/CHX 50/50 (puntos de cuadrados rellenos). Así, en el caso de que el objetivo sea adquirir un producto sanitario con liberación prolongada, se prefieren las soluciones de tratamiento con CHA al 100 %.

Se tomaron fotografías de los catéteres tratados con las formulaciones: JAN045, JAN034, JAN044 y JAN033. Las fotografías describen el aspecto de piel de tiburón, blancura ocasionada por flexión, burbujas diminutas, pequeños defectos superficiales y ausencia de defectos.

En las realizaciones, lo que se proporciona es un producto sanitario, por ejemplo, un catéter, una cánula o un introductor, con contenido de clorhexidina de al menos 150 microgramos/cm, al menos 175, al menos 200, al menos 225, al menos 250, al menos 275, al menos 300, al menos 325, al menos 350, al menos 375, al menos 400, al menos 425, al menos 450, al menos 475, al menos 500, al menos 525, al menos 550, al menos 575, al menos 600, al menos 625, al menos 650, al menos 675, al menos 700, y similares, microgramos/cm. En realizaciones excluyentes, la invención excluye un producto sanitario en el caso de que el contenido de clorhexidina (microgramos/cm) sea menor que (650, 625, 600, 575, 550, 525, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50) microgramos/cm, y similares.

Tabla 4. Contenido de clorhexidina de los catéteres tratados.

Nombre trivial de la solución	Solución para tratar el catéter. Todas las soluciones contenían resina de poliuretano.			Contenido de clorhexidina (microgramos/cm)
JAN033	1.5 % en peso	CHA al 100 %	THF al 85 %, metanol al 15 %	200.5

JAN034	1.5 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 85 %, metanol al 15 %	227.4
JAN044	3.0 % en peso	CHA al 100 %	THF al 85 %, metanol al 15 %	430.5
JAN045	3.0 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 85 %, metanol al 15 %	488.1

Figura 4. Elución acumulativa de clorhexidina (liberación en porcentaje) en función del tiempo, en el caso de que el tratamiento de los catéteres fuera con clorhexidina al 1.5 % o 3.0 %. Se siguió la elución durante cinco días. En la tabla 3 se describen las soluciones de tratamiento y el contenido inicial de clorhexidina de los catéteres, con cada uno de los cuatro tratamientos. En el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA al 100 %, la velocidad de elución fue más lenta, cuando se compara con la elución en el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA/CHX 50/50 (fig. 4). Se encontró la elución más lenta con los catéteres de CHA al 100 % en el caso de que el tratamiento fuera con la concentración total menor. Pero en el caso de que la solución de tratamiento tuviera la concentración total más alta de clorhexidina, los catéteres de CHA al 100 % mostraron una velocidad de elución algo mayor, cuando se comparaba con los catéteres de CHA/CHX 50/50. (Fig. 4).

La figura 5 demuestra la cantidad de clorhexidina eluída al día. En otras palabras, los datos presentados representan los resultados sobre una base diaria (no resultados acumulativos). La tabla 4 enumera las soluciones de tratamiento y el contenido inicial de clorhexidina de los catéteres, con cada uno de los cuatro tratamientos. En todos los exámenes, en el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA al 100 %, la elución tenía lugar a una velocidad más lenta que en el caso de que la solución de tratamiento contuviera CHA/CHX 50/50.

Características superficiales de los catéteres tratados

Se evaluaron los catéteres recubiertos según la tabla 4. En la tabla 4 se describen cuatro tipos de soluciones de tratamiento. Con clorhexidina al 3.0 % clorhexidina CHA/CHX 50/50, la superficie era áspera y se parecía a la piel del tiburón. Cuando se flexionó el catéter, el área que se flexionaba se volvía blanca a partir de la blancura por tensión. Los otros catéteres presentaron un mejor aspecto, aunque la clorhexidina al 3.0 % en peso CHA al 100 % presentó pequeñas burbujas en la superficie y la clorhexidina al 1.5 % CHA al 100 % presentó pequeños defectos en la superficie.

Efecto de diferentes porcentajes de tetrahidrofurano y metanol en las soluciones de tratamiento

Cambiar los porcentajes de tetrahidrofurano (THF) y metanol, en las soluciones de tratamiento, dio como resultado cambios en varias características de los catéteres, cuando se midió después del tratamiento. Se examinaron soluciones de tratamiento que contenían THF al 70 %/metanol al 30 % o THF al 85 %/metanol al 15 %. En la tabla 5 se identifican estas soluciones no limitantes.

Tabla 5. Soluciones para tratar catéteres. Cada solución tenía resina de poliuretano.			
Nombre trivial de la solución	% en peso total de clorhexidina	Relación de CHA/CHX	Cantidades de THF, metanol y resina
FEB061	2.0 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 70 %, metanol al 30 %
DEC028	2.0 % en peso	CHA/CHX 50/50	THF al 85 %, metanol al 15 %

Los catéteres tratados se sometieron a exámenes en función del tiempo para elución de clorhexidina. La figura 6 demuestra que las muestras preparadas con la solución de menor concentración en THF presentó una liberación inicial más alta de clorhexidina, mientras las muestras preparadas con solución con mayor concentración de THF presentaron una velocidad de liberación inicial menor (figura 6). Así, cuando el objetivo era adquirir un producto sanitario con una liberación prolongada, se prefieren soluciones de tratamiento con una concentración en THF relativa menor.

En la figura 7 se describen los resultados de experimentos de presión de rotura (psi) de catéteres recubiertos y no recubiertos. Los catéteres fueron no sometidos a tratamiento (control), sometidos a tratamiento con solución con concentración de THF mayor o a tratamiento con solución con concentración de THF menor. La solución con concentración de THF mayor contenía THF al 85 %, metanol al 15 %, clorhexidina total al 2 % en peso, CHA/CHX 50/50 y resina de poliuretano. La solución que contenía una concentración de THF menor contenía THF al 70 %, metanol al 30 %, clorhexidina total al 2 % en peso, CHA/CHX 50/50 y resina de poliuretano.

La figura 7 muestra la presión de rotura de catéteres recubiertos y no recubiertos. La presión de rotura fue menor con

la solución de THF al 70 %/metanol al 30 % y mayor con la solución de THF al 85 %/metanol al 15 %. La caída en la resistencia a la rotura con contenido en THF menor puede ser debida al incremento en el contenido de metanol, en el caso de que el incremento de metanol provocara el deterioro del catéter. Los resultados demuestran que se prefiere alto contenido de THF o menor contenido de metanol para una resistencia a la rotura más robusta.

5 Peso de fibrina e hiperplasia de la íntima

A continuación se describen los resultados con catéteres centrales insertados de manera periférica (PICC, por sus siglas en inglés) usando una formulación preferida y dos formulaciones de control para recubrimiento y/o impregnación. Sin que implique limitación, un modelo de infección puede implicar conejos con exposición a bacterias para un catéter por inoculación del sitio de inserción con aproximadamente 1 ml de inóculo de *Staphylococcus aureus*. Los catéteres pueden estar anclados a la piel con cinta adhesiva y suturas. Puede medirse la infiltración de la luz del vaso sanguíneo con neutrófilos, macrófagos u otros indicios de inflamación. La localización de la acumulación bacteriana en la pared de los vasos sanguíneos puede detectarse y cuantificarse. En una realización, el catéter residente puede mantenerse en el conejo durante dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, etcétera. En las mediciones del peso, el peso indicado fue una mezcla de coágulo/trombo visible y vaina de fibrina. Se midió el peso después de la retirada del catéter. Se retiró la formación de trombo de la superficie del catéter y se pesó en unidades de gramos.

Modelos de infección

Teniendo en cuenta el modelo de infección, se realizaron dos estudios en ovejas y se insertaron productos recubiertos y productos no recubiertos (grupos separados) en la vena yugular con colocación de la boquilla en la vena cava superior. El día 31 se sacrificaron para recoger los vasos sanguíneos y los catéteres para evaluar la cantidad de trombo en las superficies externas del catéter. El modelo de infección incluía la introducción de *S. aureus* en el sitio de inserción para iniciar la infección para evaluar el impacto de la acumulación de trombo en las superficies del catéter en presencia de infección. El modelo de no infección no incluía esta etapa.

La figura 8 describe el peso de la vaina de fibrina como porcentaje de control, usando un modelo de no infección. Comparado con los dos catéteres de control, los catéteres recubiertos con la formulación preferida mostraron el menor incremento de peso de la vaina de fibrina, en el modelo de no infección.

La figura 9 describe el peso de la vaina de fibrina como porcentaje de control, usando un modelo de infección. Comparado con los dos catéteres de control, los catéteres recubiertos con la formulación preferida mostraron el incremento menor del peso de la vaina de fibrina, en el modelo de infección.

La figura 10 describe los resultados de un estudio de hiperplasia de la íntima como porcentaje del diámetro de la vena. Comparado con los dos catéteres de control (control recubierto; control no recubierto), los catéteres recubiertos con la formulación preferida mostraron el valor más bajo para hiperplasia de la íntima. El tiempo fue de 31 días de catéter residente, seguido por la recogida de vasos sanguíneos. Se midió el espesor de la íntima en portaobjetos para histología.

En las realizaciones, las formulaciones preferidas dan como resultado una reducción por al menos un 10 %, por al menos 15 %, por al menos 20 %, por al menos 30 %, por al menos 40 %, por al menos 50 %, por al menos 60 %, por al menos 70 %, por al menos 80 %, por al menos 90 %, cuando se compara con un catéter no tratado, de uno o más de contenido de fibrina, incremento en el espesor de la íntima, inflamación (por ejemplo, recuento de glóbulos blancos en la íntima) o trombogenicidad. En las realizaciones, las formulaciones preferidas dan como resultado una reducción por al menos un 10 %, por al menos 15 %, por al menos 20 %, por al menos 30 %, por al menos 40 %, por al menos 50 %, por al menos 60 %, por al menos 70 %, por al menos 80 %, por al menos 90 %, cuando se compara con un catéter tratado, recubierto, o impregnado, con formulación alternativa de uno o más de: contenido de fibrina, incremento del espesor de la íntima, inflamación (por ejemplo, recuento de glóbulos blancos en la íntima) o trombogenicidad.

REIVINDICACIONES

1. Un producto sanitario que comprende una superficie interior que define una cavidad o luz, y una superficie exterior, en el caso de que la superficie interior se trate con una primera formulación que incluye:

de 50 % a 70 % de metil etil cetona; de 10 % a 20 % de metanol; de 15 % a 25 % de acetona, de 0.5 % a 4 % de diacetato de clorhexidina y de 0.5 % a 4 % de base exenta de clorhexidina, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, en donde la superficie exterior del producto sanitario se trata con una segunda formulación que incluye:

de 70 % a 90 % en peso de tetrahidrofurano (THF); de 5 % a 15 % de metanol; de 1 % a 15 % de poliuretano y de 0.5 % a 4.0 % de diacetato de clorhexidina, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina en donde el producto sanitario ni comprende triclosán ni comprende sal de plata.

2. El producto sanitario de la reivindicación 1, que comprende uno o más de: un catéter, una cánula, un introductor, un dilatador o una vaina.

3. Un método para recubrimiento, o impregnación, de un producto sanitario con una cantidad eficaz desde un punto de vista antimicrobiano de clorhexidina, comprendiendo el producto sanitario una superficie en la parte interior, una cavidad o luz que se define por la superficie en la parte interior, y una superficie en la parte exterior, comprendiendo el método:

poner en contacto una primera formulación con la superficie en la parte interior, incluyendo la primera formulación:

de 50 % a 70 % de metil etil cetona; de 10 % a 20 % de metanol; de 15 % a 25 % de acetona, de 0.5 % a 4 % de diacetato de clorhexidina y de 0.5 % a 4 % de base exenta de clorhexidina, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de clorhexidina y

poner en contacto una segunda formulación con la superficie en la parte exterior, incluyendo la segunda formulación:

de 70 % a 90 % en peso de tetrahidrofurano (THF); de 5 % a 15 % de metanol; de 1 % a 15 % de poliuretano y de 0.5 % a 4.0 % de diacetato de clorhexidina, dando como resultado el recubrimiento, o la impregnación, de una cantidad con efecto antimicrobiano de clorhexidina, en donde el producto sanitario ni comprende triclosán ni comprende sal de plata.

4. El producto sanitario de la reivindicación 1, configurado para introducir fluidos en un individuo, para extraer fluidos del individuo, o tanto para introducir como extraer fluidos, en donde en su utilización el dispositivo puede alojarse en un vaso sanguíneo o cámara fisiológicos y puede introducir, extraer o tanto introducir fluidos en dicho vaso sanguíneo o cavidad fisiológicos como extraer fluidos de dicho vaso sanguíneo o cavidad fisiológicos, en donde en su uso los fluidos están en contacto con dicha cavidad o luz, y son transmitidos por dicha cavidad o luz, que se define por dicha superficie en la parte interior durante la introducción y la extracción.

5. El producto sanitario según la reivindicación 4, en donde el vaso sanguíneo es una vena.

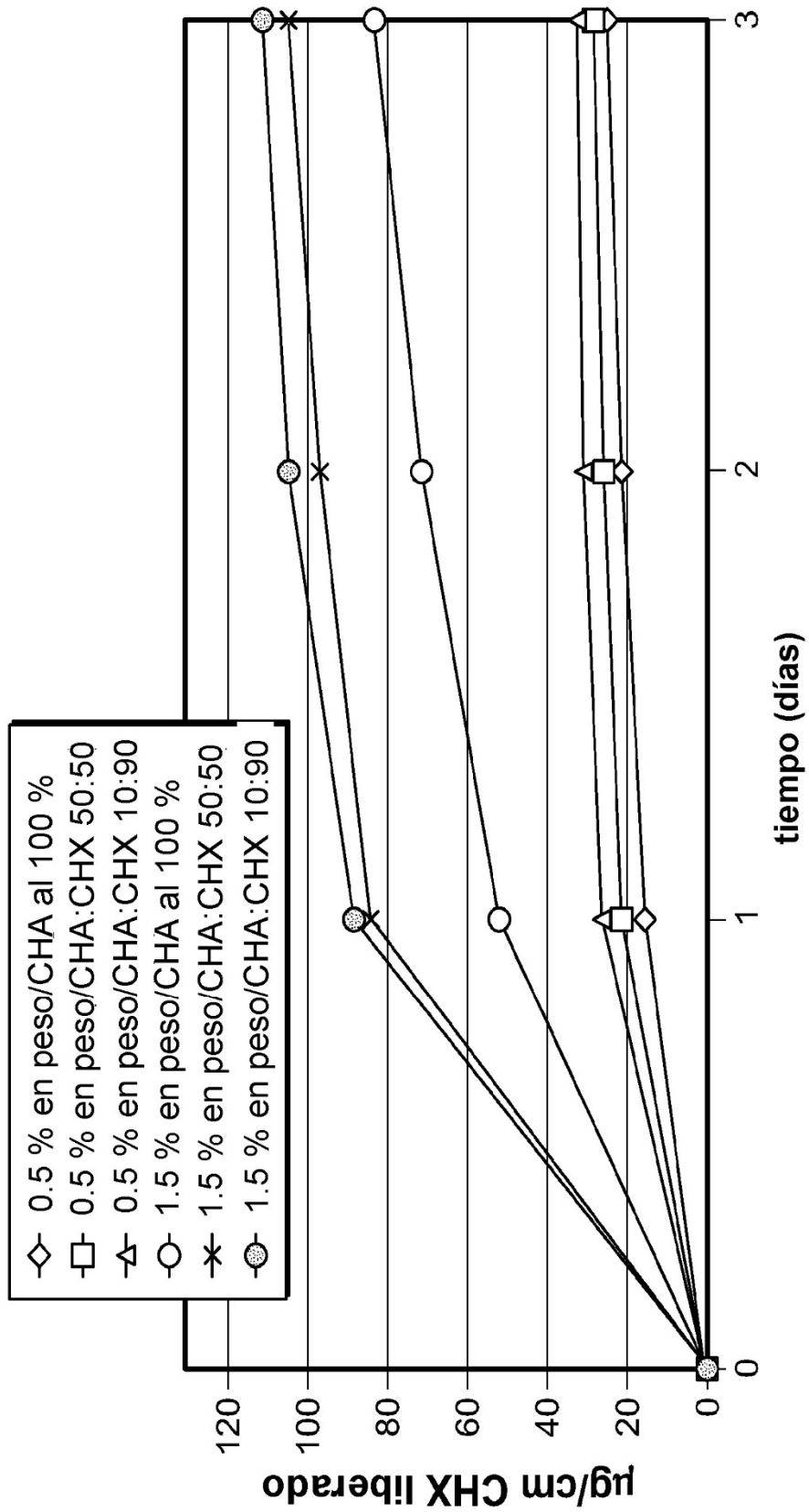


FIG. 1

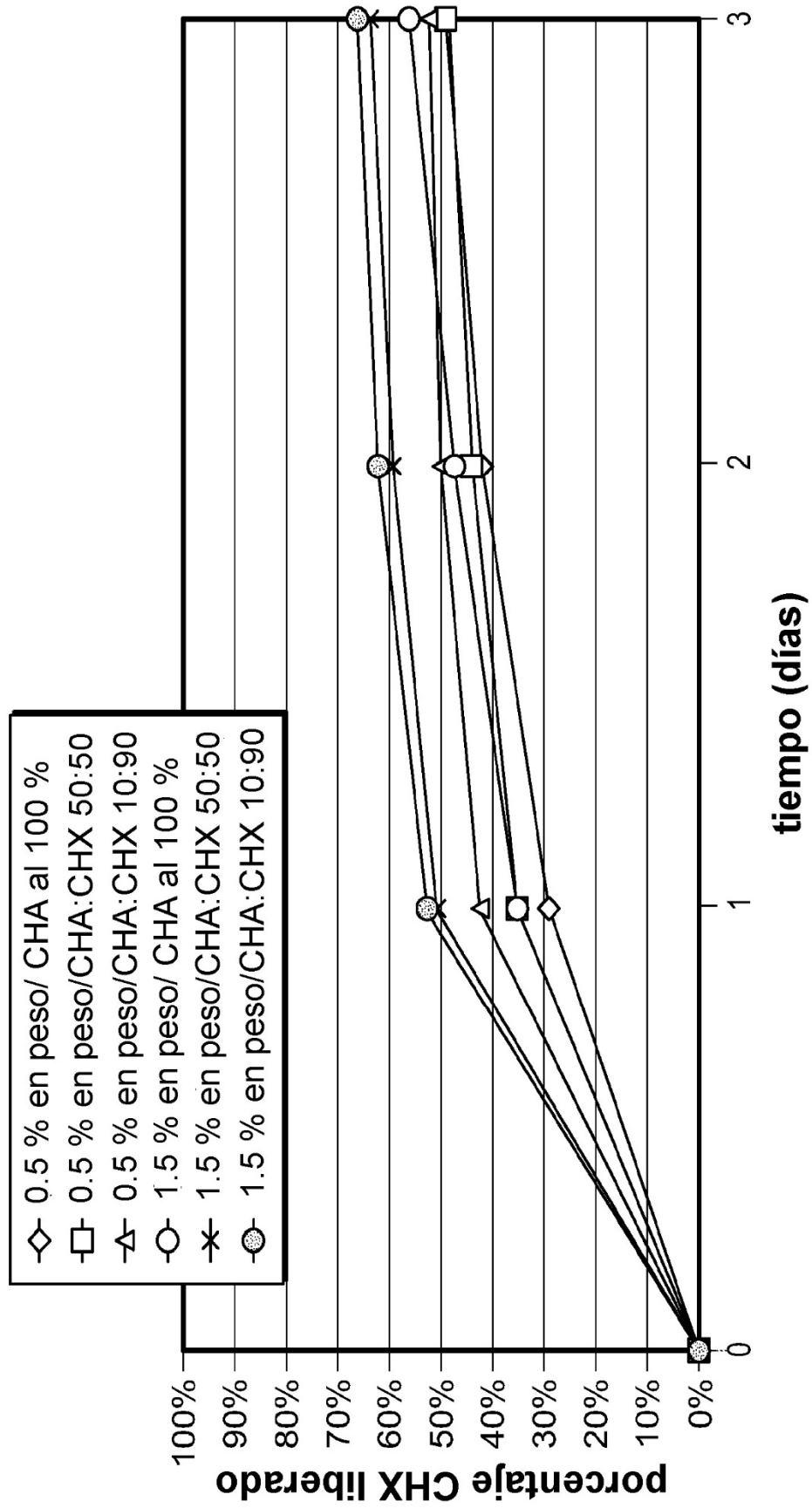
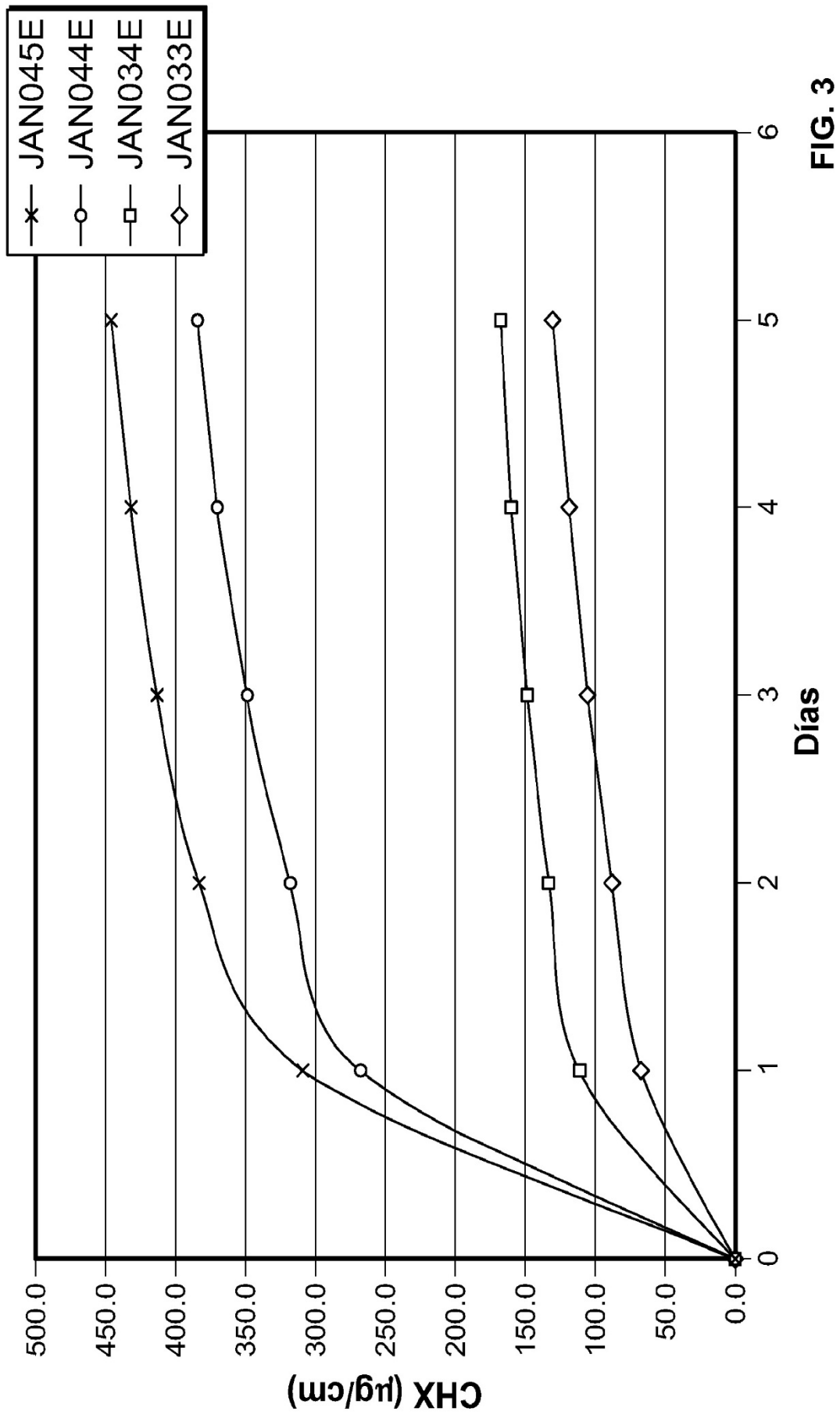


FIG. 2



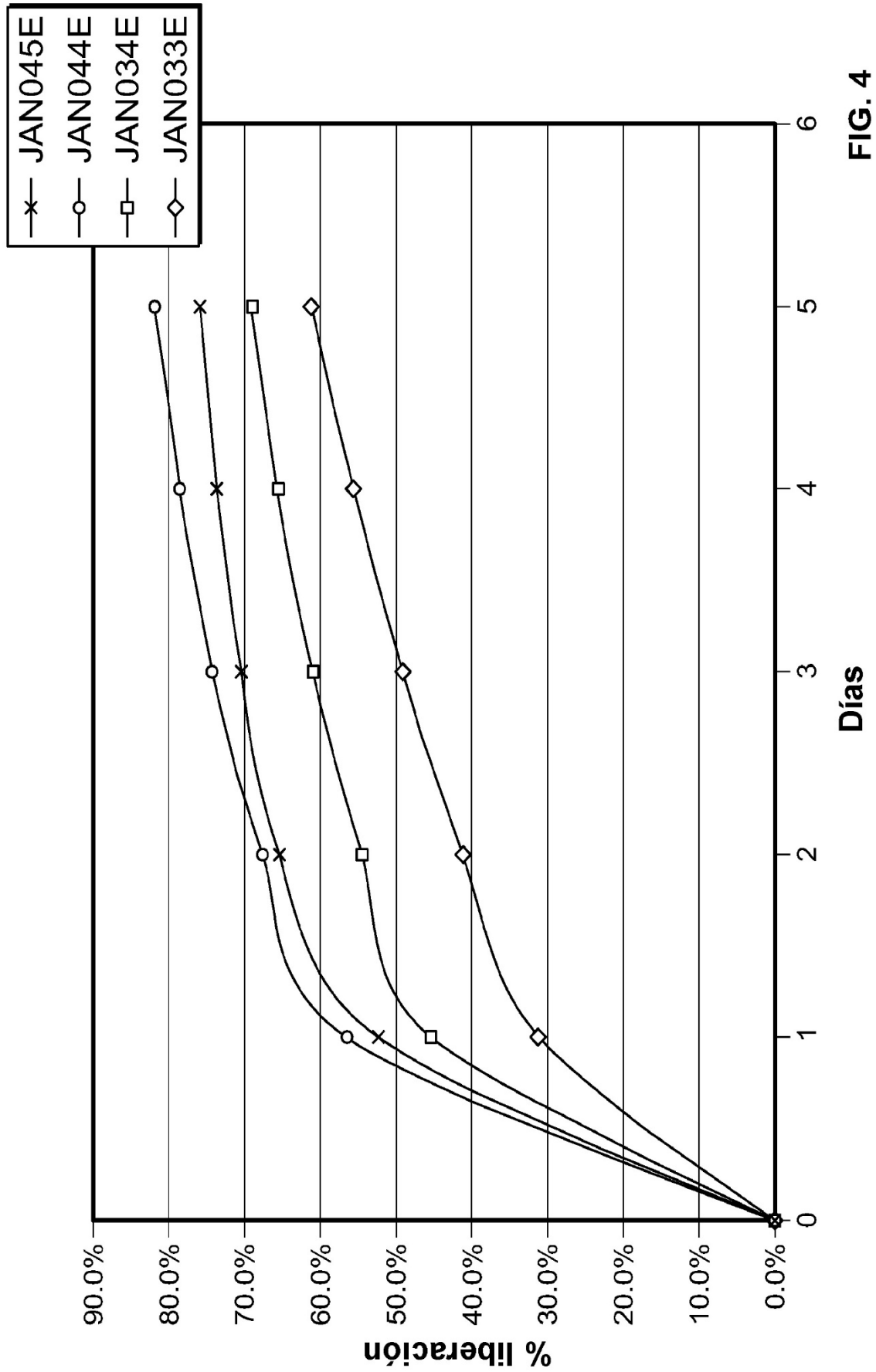
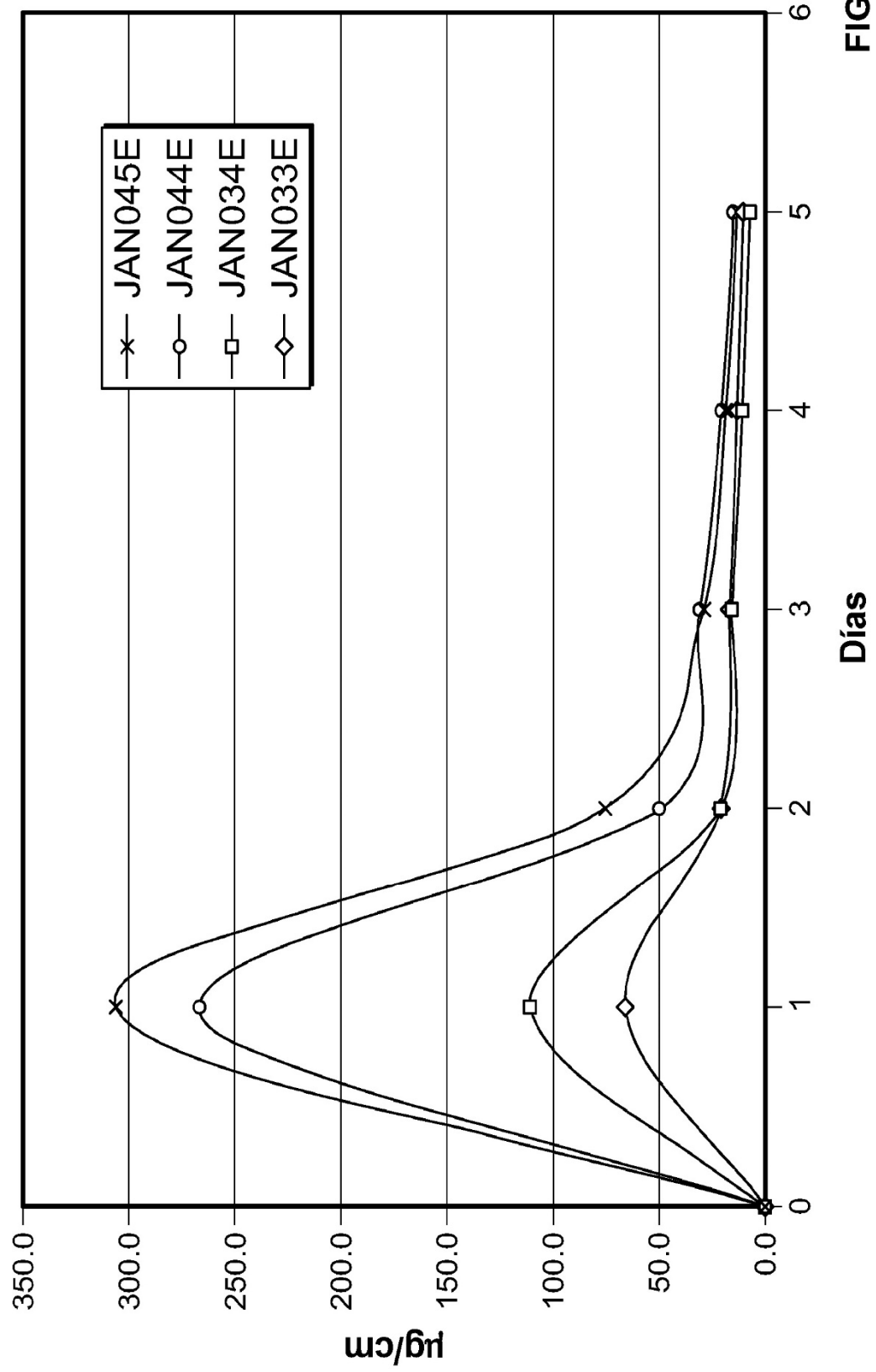


FIG. 4



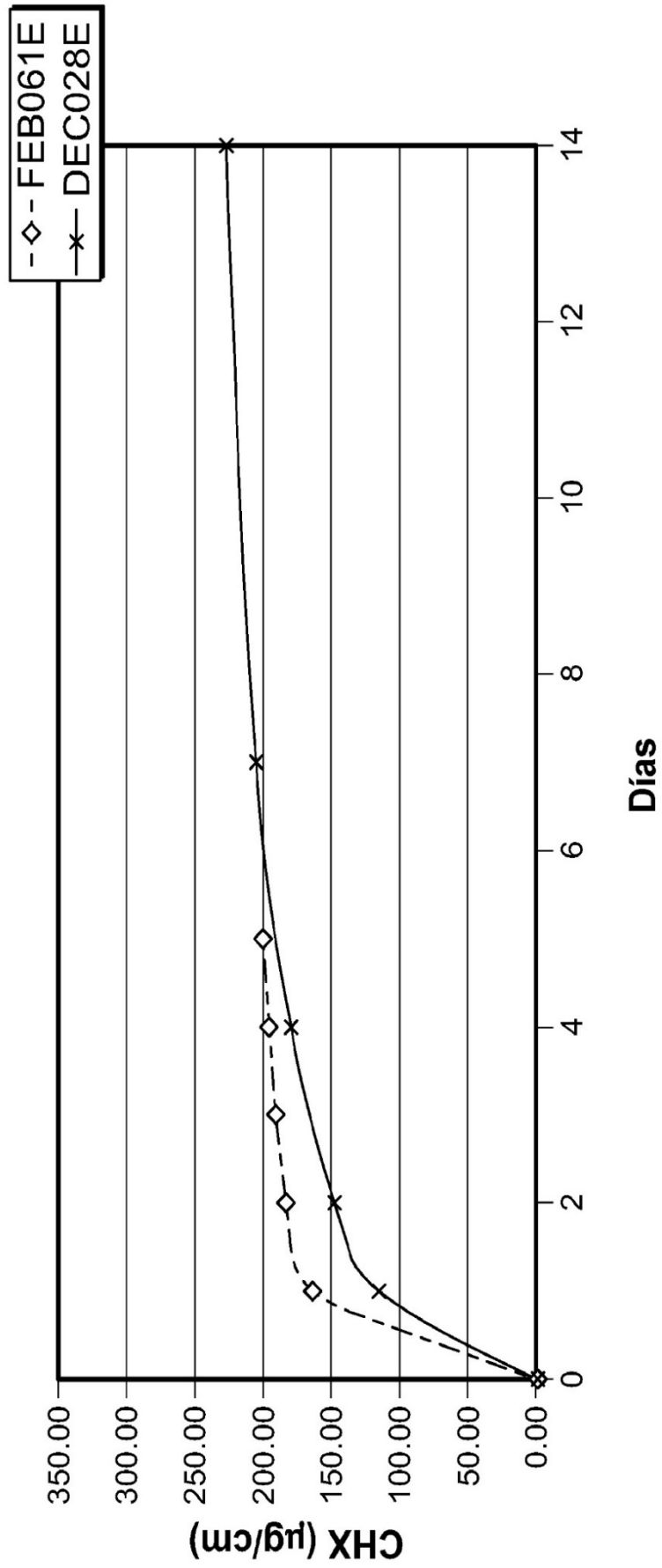


FIG. 6

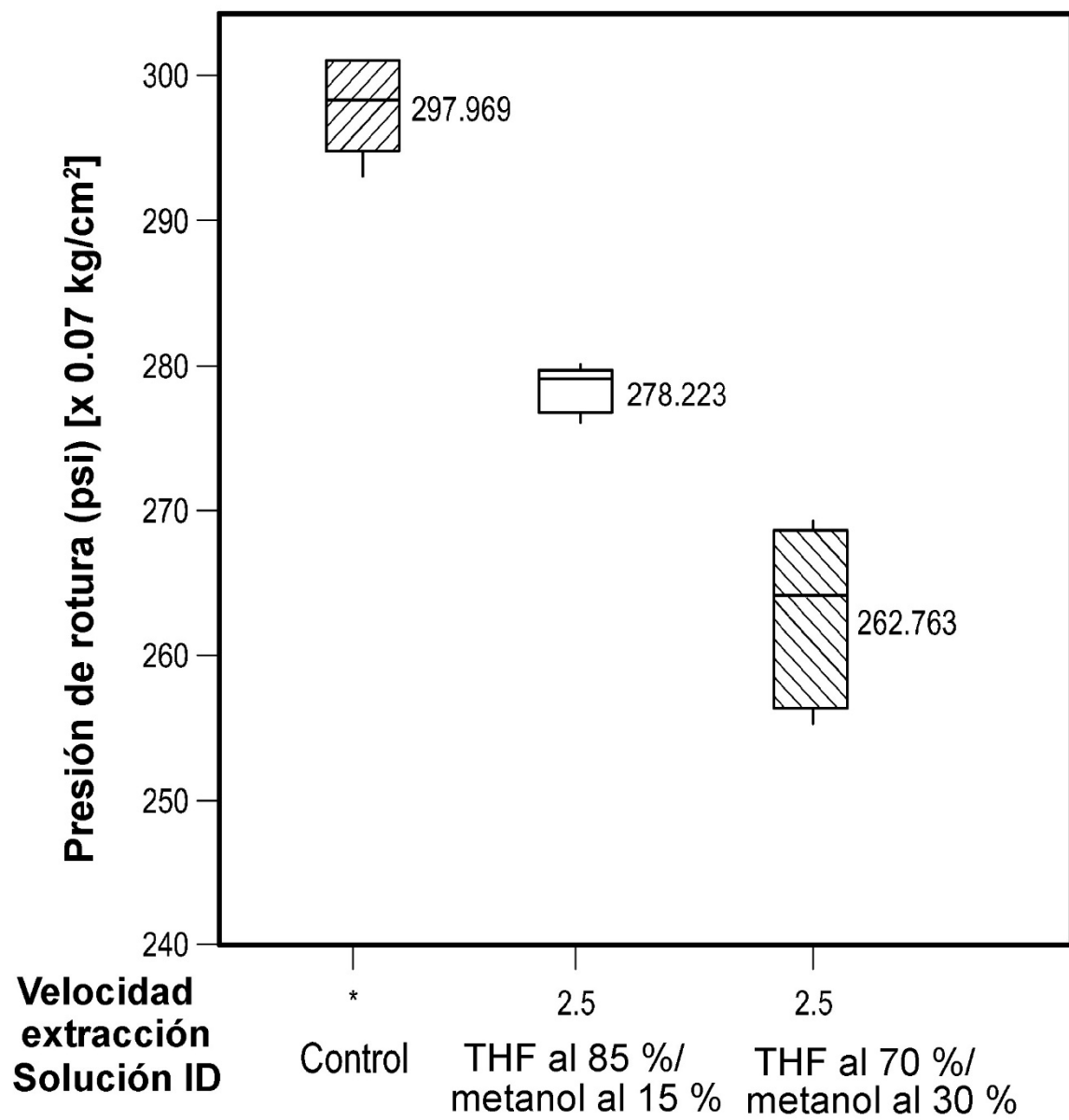


FIG. 7

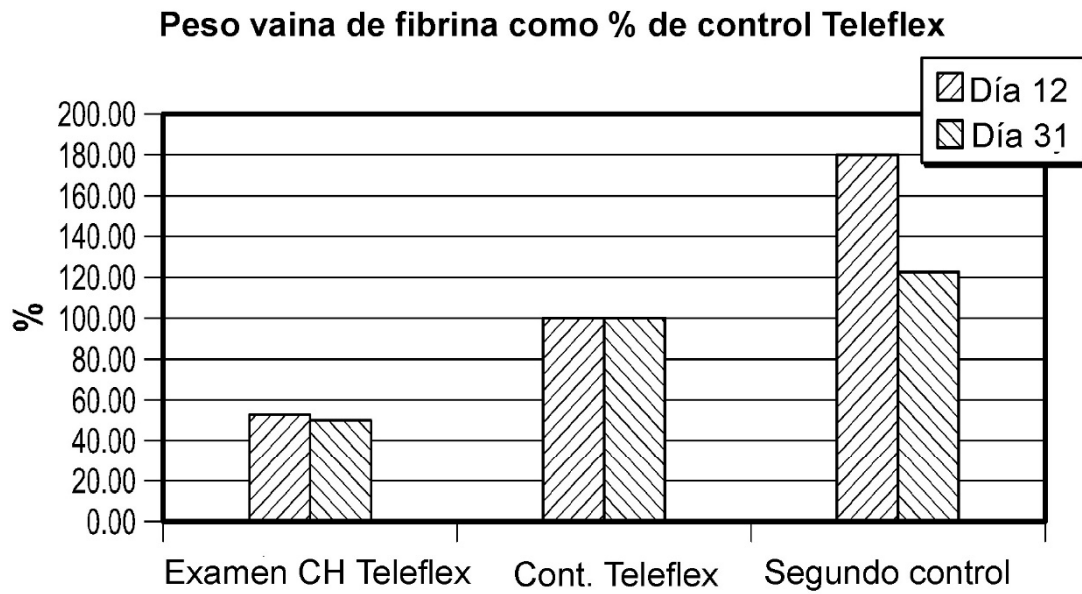


FIG. 8

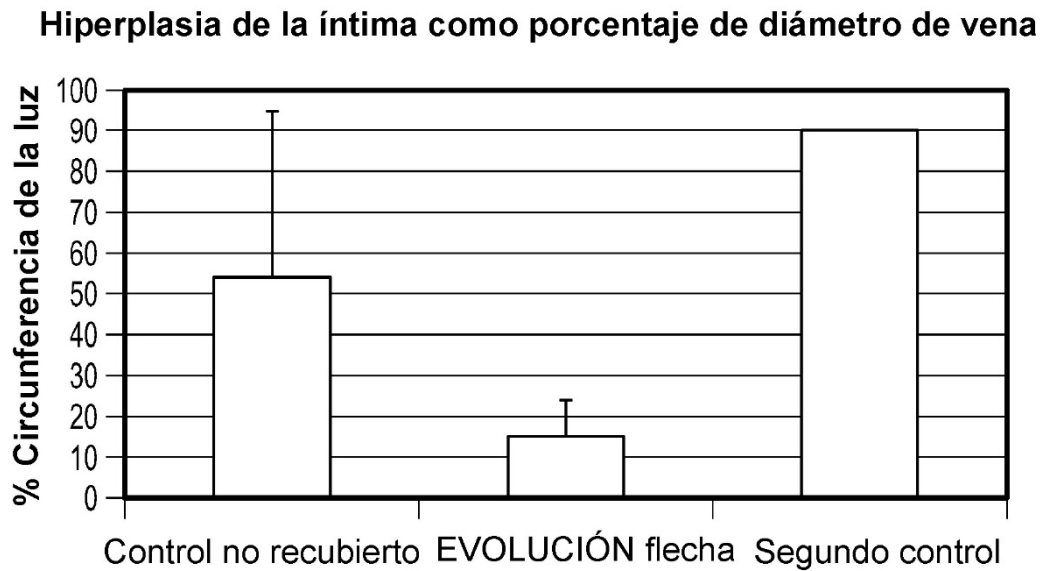


FIG. 9

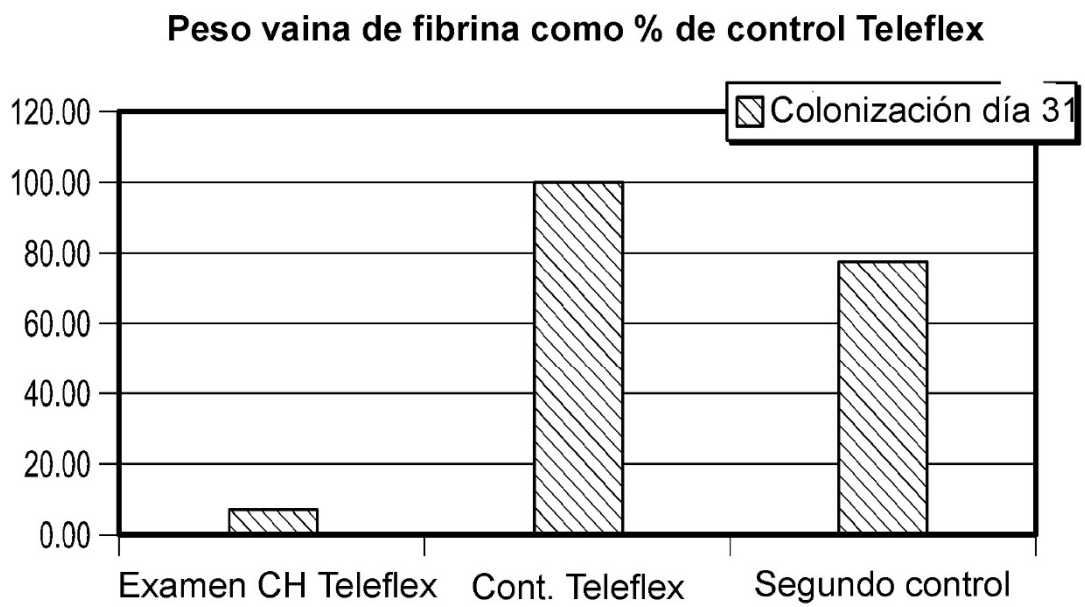


FIG. 10