

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 984 024**

(51) Int. Cl.:

A61P 31/04 (2006.01)
A61L 29/06 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 20191534 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3777977**

(54) Título: **Catéteres antimicrobianos**

(30) Prioridad:

18.04.2013 US 201361813542 P

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

28.10.2024

(73) Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
210 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

(72) Inventor/es:

**ROSENBLATT, JOEL y
RAAD, ISSAM**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 984 024 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

Catéteres antimicrobianos

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general al campo de los dispositivos médicos y la medicina. Más particularmente, se trata de catéteres antimicrobianos con propiedades antimicrobianas y físicas mejoradas.

2. Descripción del arte relacionado

10 Los catéteres vasculares son importantes dispositivos para salvar vidas de uso generalizado. Proporcionan acceso directo e inmediato al torrente sanguíneo para propósitos críticos variados, incluyendo transfusiones, administración de medicamentos, nutrición, toma de muestras de sangre para análisis y monitorización de la presión y el gasto cardíacos. A menudo se utilizan catéteres con múltiples lúmenes para satisfacer estas diferentes necesidades.

15 Aunque los catéteres pueden proporcionar muchos beneficios, sigue existiendo un riesgo significativo de infección. Dado que los catéteres vasculares proporcionan acceso a través de superficies que normalmente están selladas a los entornos externos, pueden servir como conductos para que los microorganismos patógenos colonicen las superficies de los catéteres y accedan al torrente sanguíneo. Las complicaciones potenciales incluyen bacteriemia e infección del torrente sanguíneo. Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres pueden ser costosas de tratar y también pueden provocar efectos adversos importantes, incluida la mortalidad. Los catéteres antimicrobianos incorporan agentes antimicrobianos para prevenir las infecciones. Se han demostrado los beneficios clínicos de los catéteres antimicrobianos específicos, y los catéteres de Minociclina/Rifampicina y Clorhexidina/Sulfadiazina de Plata han recibido recientemente la recomendación de uso de más alto nivel por parte del comité del Centro para el Control de Enfermedades (CCE) sobre infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central (ITSAVC). Los organismos causantes de las ITSAVC cambian constantemente de prevalencia. En la última década ha aumentado la incidencia relativa notificada de infección por *candidemia*, enterococos y organismos gramnegativos. Por consiguiente, se necesitan mejores combinaciones de agentes antimicrobianos para responder a estas nuevas amenazas. La clorhexidina se ha combinado con minociclina y rifampicina (CH/M/R) para ofrecer una protección de más amplio espectro. En otros casos, se ha utilizado la combinación de clorhexidina con colorantes de triarilmelano como el Violeta de Genciana (gendina) o el Verde Brillante (gardina) para mejorar la protección antimicrobiana.

Los siguientes documentos de patentes son de interés en relación: -

- 30 • WO 2013/070951 A1 (Arrow INT INC [US]) publicado después de la fecha de prioridad desvela una formulación para revestir la superficie interior de dispositivos médicos.
- EP 2 314 324 A2 (TYCO HEALTHCARE [US]) desvela el uso de un poliuretano a base de poliéster como revestimiento de un dispositivo médico.
- US 2011/071478 A1 (LIU JIAN_LIN et al. [US]) desvela un procedimiento de impregnación de un catéter hecho de un poliéster uretano con un fármaco y un disolvente.
- 35 • WO 96/22114 A1 (VITAPHORE CORP [US]) desvela un dispositivo antimicrobiano que comprende poliéster poliuretano impregnado.

40 Las mejoras en la protección antimicrobiana asociadas a las combinaciones CH/M/R y Gendina/Gardina han dado lugar a algunas complicaciones o costes no deseados. Como se muestra en la presente memoria descriptiva, una de estas complicaciones es que los procedimientos necesarios para incorporar estos agentes a los catéteres vasculares pueden dar lugar a catéteres que pueden mostrar propiedades mecánicas indeseables. Por lo general, se necesitan catéteres rígidos para soportar los disolventes y agentes penetrantes necesarios para la impregnación de los agentes antimicrobianos. La rigidez residual de los catéteres puede irritar e inflamar los vasos sanguíneos en los que residen. Esta irritación suele deberse a la tensión mecánica ejercida por el catéter sobre la pared vascular. Si el catéter está presente en una vena, puede provocar flebitis, estenosis y/o formación de trombos. Otras complicaciones mecánicas 45 también pueden estar asociadas a la función de los catéteres. En los vasos curvos, la curvatura de los catéteres rígidos o inelásticos puede retorcerse, provocando que los lúmenes se sellen durante la aspiración o tengan un área de sección transversal reducida. Como se muestra más adelante, la introducción de varios agentes antimicrobianos en combinación también puede crear problemas de estabilidad física y química asociados con el almacenamiento a largo plazo. Los agentes antimicrobianos pueden migrar con el tiempo a las superficies creando rugosidad o liberación 50 rápida de los agentes antimicrobianos. También pueden formarse trombos en el catéter debido a la activación de la trombina o las plaquetas, que pueden ocluir los lúmenes. Los procedimientos implicados en la impregnación de agentes antimicrobianos adicionales pueden elevar los costes asociados a la fabricación y envasado de catéteres antimicrobianos hasta niveles económicamente poco atractivos. Está claro que siguen siendo necesarios catéteres antimicrobianos con propiedades físicas mejoradas.

Sumario de la invención

La presente invención supera las limitaciones de la técnica anterior proporcionando en algunos aspectos catéteres antimicrobianos con resistencia, estabilidad y/o flexibilidad mejoradas. Estas propiedades físicas mejoradas pueden observarse durante el almacenamiento a largo plazo de los catéteres. Los catéteres, cánulas y tubos de teflón pueden utilizarse en diversas aplicaciones médicas, por ejemplo, la infusión subdérmica de medicamentos a partir de bombas de insulina. Para minimizar los riesgos de infección asociados a la infusión continua, los fabricantes suelen recomendar rotar los lugares de inserción cada 1-3 días. Los revestimientos antimicrobianos y los catéteres descritos en la presente memoria descriptiva pueden reducir aún más el riesgo de infección y/o aumentar el tiempo entre rotaciones de la colocación del catéter, reduciendo de este modo los costes y los inconvenientes asociados a los intercambios de catéteres. La presente invención se define por medio de las reivindicaciones adjuntas. Cualquier parte de la descripción que no entre en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas tiene un carácter meramente ilustrativo. En particular, cualquier materia denominada "divulgación" que no esté comprendida en el ámbito de las reivindicaciones anexas no forma parte de la presente invención.

El dispositivo médico puede ser un catéter, un tubo endotraqueal, un tubo de nefrostomía, una endoprótesis biliar, un dispositivo ortopédico, una válvula, una válvula protésica, un tubo de drenaje, un drenaje, una derivación, una grapa, un clip, una malla, una película, un dispositivo de intercambio de sangre, un puerto, un dispositivo cardiovascular, un desfibrilador, un cable de marcapasos, un revestimiento de alambre, un implante ocular, un implante auditivo, un implante coclear, un implante dental, un estimulador, un depósito de administración de fármacos, un filtro, una membrana, un puerto de acceso vascular, una endoprótesis, un sobre, una bolsa, un manguito, un tubo intravenoso o de otro tipo, una bolsa, un apósito, un parche, una fibra, un alfiler, un injerto vascular, una sutura, una sutura cardiovascular o una prótesis implantable. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un catéter tal como, por ejemplo, un catéter vascular, un catéter urinario, un catéter intracraneal, un catéter intraespinal, un catéter peritoneal, un catéter del sistema nervioso central, un catéter cardiovascular, un catéter de drenaje, un catéter empapador, un catéter aspirador, un catéter intratecal, un catéter neural, un catéter estimulador o un catéter epidural. El catéter puede ser un catéter vascular tal como, por ejemplo, un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter arterial pulmonar, un catéter venoso periférico, un catéter intravenoso o un catéter intraarterial. En algunas realizaciones, una superficie del poliuretano se recubre con gendina, gardina o clorhexidina en un disolvente de alcohol alquilo inferior. En algunas realizaciones, la minociclina y la rifampicina se han impregnado en el poliuretano mediante el uso de una solución que no comprende un agente penetrante o alcalinizante. En algunas realizaciones, el dispositivo médico no comprende un agente penetrante o alcalinizante. El poliuretano puede contener además un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional puede estar impregnado en el poliuretano. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional está revestido en una superficie del poliuretano. El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de la trombina, un inhibidor plaquetario, un agente antiinflamatorio, un agente antifibrótico o un vasodilatador. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es argatroban, dipiridamol, un nitrato de glicerilo o sulfonato de mercaptoetano (MeSNA). El MeSNA puede utilizarse para reducir o tratar la estenosis, por ejemplo, alrededor de un catéter. El agente terapéutico adicional es un bloqueante de los canales de calcio, o un fármaco antiarrítmico como, por ejemplo, el verapamilo o la tiroidiazina. En algunas realizaciones, al menos una parte del dispositivo médico está revestida con un polieteruretano hidrogel. El polieteruretano hidrogel puede ser un TECOFÍLICO, un TECOFLEX o un copolímero de poliuretano. En algunas realizaciones, el dispositivo médico comprende politetrafluoroetileno. En algunas realizaciones, una superficie del dispositivo médico está revestida o el dispositivo está impregnado con un quelante. En algunas realizaciones, el quelante es EDTA disódico cálcico. En algunas realizaciones, el EDTA disódico cálcico está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,01-1,5%, 0,1-1,5%, 0,5-1,5%, o 1-1,5% de EDTA en una solución de revestimiento. El dispositivo médico puede ser un catéter tal como, por ejemplo, un catéter de drenaje o un catéter vascular. En algunas realizaciones, el catéter está revestido con clorhexidina. En algunas realizaciones, el polímero poliéster poliuretano alifático está revestido en la superficie del dispositivo médico.

La presente invención se refiere a un dispositivo médico, que comprende un polímero impregnado con minociclina y rifampicina, en el que una superficie del polímero está revestida con un revestimiento polimérico que comprende un compuesto de guanidio. El revestimiento polimérico puede comprender un poliuretano, una silicona, un vinilo, un fluoropolímero, una olefina o una mezcla de polímeros o copolímeros de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero es politetrafluoretileno. En algunas realizaciones, el revestimiento polimérico es un revestimiento de poliuretano. El revestimiento de poliuretano puede tener un durómetro A o D, o el revestimiento puede comprender una mezcla de polímeros uretanos alifáticos de durómetro A y D. El poliuretano puede contener clorhexidina. El revestimiento polimérico puede comprender además sulfonato de mercaptoetano (MeSNA). El producto sanitario puede comprender además un inhibidor de la trombina, un inhibidor plaquetario, un agente antiinflamatorio, un agente antifibrótico o un vasodilatador. El polímero puede ser un poliuretano, una silicona, un cloruro de polivinilo (PVC), un fluoropolímero o un poliéster, o un copolímero o mezcla de los mismos. Al menos una parte del dispositivo médico puede revestirse con un hidrogel de polieteruretano. El polieteruretano hidrogel puede ser un TECOFÍLICO, un TECOFLEX o un copolímero de poliuretano. El dispositivo médico puede comprender politetrafluoroetileno. El politetrafluoroetileno puede ser TEFLON. Una superficie del dispositivo médico puede estar revestida o impregnada con un quelante como, por ejemplo, EDTA disódico de calcio. El dispositivo médico puede ser un catéter tal como, por ejemplo, un catéter de drenaje o un catéter vascular. El catéter puede revestirse con clorhexidina. El polímero poliéster poliuretano alifático puede revestir la superficie del producto sanitario.

Otra divulgación más se refiere a un procedimiento de cateterización que comprende la inserción de un catéter de la presente invención en un individuo. El individuo puede ser un mamífero, por ejemplo un ser humano. Como observación general, cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento (especialmente de un ser humano (o animal) se refiere al dispositivo médico de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento (o - como aquí - de cateterización, etc.) del cuerpo humano (o animal).

Otra divulgación se refiere a un procedimiento de producción de un polímero antimicrobiano, que comprende: (a) poner en contacto un poliéter poliuretano alifático con una solución que comprenda un primer alcohol inferior y al menos un agente antimicrobiano durante un tiempo suficiente para impregnar la minociclina y la rifampicina en el poliéter poliuretano alifático; en este caso, la solución no contiene un agente penetrante ni un agente alcalinizante; y b) secar sustancialmente el poliéter poliuretano alifático. En algunas realizaciones, el procedimiento de producción de un polímero antimicrobiano, comprende: (a) poner en contacto un poliuretano poliéter alifático con una solución que comprenda un primer alcohol inferior, minociclina y rifampicina durante un tiempo suficiente para impregnar la minociclina y la rifampicina en el poliuretano poliéter alifático; en este caso, la solución no contiene un agente penetrante ni un agente alcalinizante; y b) secar sustancialmente el poliuretano poliéter alifático. El al menos un agente antimicrobiano es la minociclina y la rifampicina. El al menos un agente antimicrobiano puede ser clorhexidina. El al menos un agente antimicrobiano puede comprender además gendina o gardina. El alcohol inferior puede ser un alcohol C₁₋₆ como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o isopropanol. En algunas realizaciones, la solución consiste en el alcohol inferior. El procedimiento comprende además: (c) después de la etapa a), revestir al menos una parte de una superficie del poliuretano poliéter alifático con una segunda solución que comprenda: un segundo alcohol inferior, un segundo disolvente orgánico y un compuesto terapéutico adicional. El revestimiento puede aplicarse a prácticamente todas las superficies externas del poliuretano poliéter alifático. El segundo disolvente orgánico puede ser un disolvente de éter alifático o un disolvente clorado. El disolvente clorado puede ser cloruro de metileno o cloroformo. El disolvente éter alifático puede ser tetrahidrofurano o éter dietílico. En algunas realizaciones, el segundo alcohol inferior es el mismo alcohol que el primer alcohol inferior. El segundo alcohol inferior puede ser un alcohol C₁₋₆ tal como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o isopropanol. En algunas realizaciones, el alcohol inferior es metanol. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano y el segundo alcohol inferior es metanol. El compuesto terapéutico adicional es la clorhexidina. En algunas realizaciones, dicho revestimiento tiene un durómetro A o D, o el revestimiento comprende una mezcla de poliéter-uretanos alifáticos de durómetro A y D. El poliuretano poliéter alifático puede tener o comprender una unidad de repetición de la fórmula: [-O(CH₂)_n]_m-OC(O)NH-(CH₂)_x-NHC(O)-; en la que n=1-4, x=1-10, m es menor que 500, y m es mayor que x, la unidad de repetición se repite 1-250 veces, y el extremo del polímero es hidrógeno. En algunas realizaciones, m es 1-250 o 1-100. En algunas realizaciones, la unidad de repetición se repite entre 1 y 100 veces. El poliéter poliuretano resultante puede tener un durómetro de A o B. El polímero poliéter uretano alifático puede estar comprendido en un dispositivo médico o un catéter.

En algunas realizaciones, el polímero de poliéter uretano alifático está comprendido en un tubo endotraqueal, un catéter vascular, un catéter urinario, un tubo de nefrostomía, una endoprótesis biliar, un catéter peritoneal, un catéter epidural, un catéter del sistema nervioso central, un catéter intracranegal, un catéter intraespinal, un catéter epidural, un dispositivo ortopédico, una válvula protésica o un implante médico. El catéter puede ser un catéter vascular tal como, por ejemplo, un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter arterial pulmonar y un catéter venoso periférico, un catéter intraarterial o un tubo intravenoso (i.v.).

Otra divulgación más se refiere a un procedimiento de producción de un polímero antimicrobiano, que comprende: (a) poner en contacto un polímero con una solución que comprenda un alcohol inferior, minociclina, rifampicina y un agente alcalinizante durante un tiempo suficiente para impregnar la minociclina y la rifampicina en el poliéter poliuretano alifático; (b) exponer el polímero a una solución neutralizante que comprenda un ácido alcanoico durante un tiempo suficiente para neutralizar sustancialmente el agente alcalinizante; y (c) secar sustancialmente el polímero. El agente alcalinizante puede ser hidróxido de sodio. La solución puede incluir además un agente penetrante tal como, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de butilo. El polímero puede ser un poliuretano tal como, por ejemplo, un poliéter poliuretano alifático. En algunas realizaciones, el paso (b) comprende neutralizar la mayor parte o la práctica totalidad del agente alquilante. El alcohol inferior puede ser metanol. El ácido alcanoico puede ser un ácido alcanoico C₁₋₆ tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, propiónico o butírico. En algunas realizaciones, el ácido alcanoico C₁₋₆ es ácido acético. El procedimiento puede comprender además (d) con posterioridad a la etapa (a), revestir al menos una porción de una superficie del poliuretano poliéter alifático con una segunda solución que comprende: un segundo alcohol inferior, un segundo disolvente orgánico y un compuesto terapéutico adicional. El revestimiento puede aplicarse a prácticamente todas las superficies externas del poliuretano poliéter alifático. El segundo disolvente orgánico puede ser un disolvente de éter alifático o un disolvente clorado. El disolvente clorado puede ser cloruro de metileno o cloroformo. El disolvente éter alifático puede ser tetrahidrofurano o éter dietílico. En algunas realizaciones, el segundo alcohol inferior es el mismo alcohol que el primer alcohol inferior. En algunas realizaciones, el segundo alcohol inferior es metanol. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano y el segundo alcohol inferior es metanol. El compuesto terapéutico adicional es un agente antimicrobiano de guanidio como, por ejemplo, clorhexidina, gendina o gardina. El revestimiento puede tener un durómetro A o D, o el revestimiento puede comprender una mezcla de poliéter-uretanos alifáticos de durómetro A y D. El polímero poliéter uretano alifático puede estar incluido en un dispositivo médico o un catéter. En algunas realizaciones, el polímero está comprendido en un tubo endotraqueal, un catéter vascular, un catéter urinario, un tubo de nefrostomía, una endoprótesis biliar, un catéter peritoneal, un catéter

epidural, un catéter del sistema nervioso central, un catéter intracranial, un catéter intraespinal, un catéter epidural, un dispositivo ortopédico, una válvula protésica o un implante médico. El catéter puede ser un catéter vascular tal como, por ejemplo, un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter arterial pulmonar y un catéter venoso periférico, un catéter intraarterial o un tubo intravenoso (i.v.).

5 Los poliuretanos poliéster de baja dureza descritos en la presente memoria descriptiva pueden incluirse en una superficie de un dispositivo médico o pueden comprender un dispositivo médico como un catéter. Los dispositivos médicos exemplares incluyen, por ejemplo, un tubo endotraqueal, un catéter vascular, un catéter urinario, un tubo de nefrostomía, una endoprótesis biliar, un catéter peritoneal, un catéter epidural, un catéter del sistema nervioso central, un dispositivo ortopédico, una válvula protésica y un implante médico. El catéter vascular puede ser un catéter venoso central, una vía arterial, un catéter arterial pulmonar o un catéter venoso periférico. El catéter del sistema nervioso central puede ser una derivación intraventricular. Otros dispositivos médicos que pueden beneficiarse de la presente invención incluyen dispositivos de intercambio de sangre, puertos de acceso vascular, catéteres cardiovasculares, circuitos extracorpóreos, endoprótesis, prótesis implantables, injertos vasculares, bombas, válvulas cardíacas y suturas cardiovasculares, por nombrar algunos. El producto sanitario puede ser un artículo de protección, tal como un guante, una mascarilla, un respirador, un parche, un cubrepiés, un forro para zapatos, una chancla, un tapón para los oídos o para la nariz. El producto sanitario puede ser un implante estructural, como un implante de pene, o un implante cosmético reparador o de mejora, tal como, por ejemplo, un implante mamario. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un tubo o catéter de drenaje, una derivación, una grapa, un cordón, un clip, una malla o una película.

10 20 En algunos aspectos de la presente divulgación, el dispositivo médico se prepara mediante el uso de un polímero de poliuretano poliéster alifático, un polímero de poliuretano o un polímero de politetrafluoroetileno. Cualquiera de los polímeros se impregna con minociclina y rifampicina. El polímero se impregna con dichos dos agentes individuales. En algunas realizaciones, el polímero está revestido con clorhexidina, gendina o gardina. En algunas realizaciones, si el primer polímero es politetrafluoropolietileno, entonces el polímero puede ser grabado antes de ser revestido con un segundo polímero.

25 30 35 El tipo de infección nosocomial que puede reducirse o prevenirse en varias realizaciones incluyen, pero no se limitan a, neumonía, bacteriemia, fungimia, candidemia, una infección del tracto urinario, una infección del sitio de salida del catéter y una infección de herida quirúrgica. Las infecciones nosocomiales que pueden reducirse o prevenirse sustancialmente pueden estar causadas por bacterias tal como, por ejemplo, bacterias resistentes a los medicamentos. Algunos ejemplos no limitantes de bacterias resistentes a los fármacos son *el estafilococo resistente a la meticilina*, *el enterococo resistente a la vancomicina* y *la Pseudomonas aeruginosa resistente*. La infección nosocomial puede estar causada por un hongo tal como, por ejemplo, un hongo resistente a los medicamentos. Algunos ejemplos de hongos resistentes a los medicamentos son los miembros del género *Candida*. La infección por otros organismos patógenos que pueden causar las infecciones nosocomiales puede reducirse o prevenirse por medio del uso de los procedimientos y dispositivos médicos, tal como los catéteres, descritos en la presente memoria descriptiva.

40 En varios aspectos, los agentes antimicrobianos pueden reducir el crecimiento de una amplia variedad de organismos bacterianos y fúngicos. Las bacterias pueden ser esféricas, en forma de bastón o en espiral. Ejemplos no limitantes de bacterias incluyen estafilococos (por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, entre otras bacterias grampositivas y bacilos gramnegativos. Ejemplos no limitantes de organismos fúngicos incluyen *Candida albicans* y *Candida krusei*.

45 50 El término "disolvente orgánico", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a un disolvente que puede utilizarse para disolver agentes antimicrobianos. Los disolventes orgánicos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletiletona), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano), aldehídos (por ejemplo, formaldehído), acetonitrilo, ácido acético, cloruro de metileno y cloroformo.

55 El término "agente penetrante", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a un agente o compuesto orgánico capaz de promover la penetración de un agente antimicrobiano, tal como un compuesto de guanidio, en la matriz de un polímero, tal como un poliuretano, que puede estar presente en un dispositivo médico o comprenderlo. Ejemplos no limitantes de tales compuestos son los ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de amilo y combinaciones de los mismos), cetonas (por ejemplo, acetona y metiletiletona), cloruro de metileno y cloroformo.

El término "agente alcalinizante", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a bases orgánicas e inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco en agua (por ejemplo, hidróxido de amonio al 27%), dietilamina y trietilamina.

Una "unidad repetida" es la entidad estructural más simple de ciertos materiales, por ejemplo, estructuras y/o polímeros, ya sean orgánicos, inorgánicos o metal-orgánicos. En el caso de una cadena polimérica, las unidades repetidas se enlazan sucesivamente a lo largo de la cadena, como las cuentas de un collar. Por ejemplo, en el polietileno, $-[-\text{CH}_2\text{CH}_2-]_n-$, la unidad de repetición es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones de una unidad de repetición, los extremos de las cadenas están cubiertos con hidrógenos. El subíndice "n" indica el grado de polymerización, es decir, el número de unidades de repetición unidas entre sí. Cuando el valor de "n" se deja indefinido o cuando "n" está

ausente, simplemente designa la repetición de la fórmula entre paréntesis, así como la naturaleza polimérica del material. En tal caso, el polímero puede contener una o más unidades repetitivas. El concepto de unidad de repetición se aplica igualmente a los casos en que la conectividad entre las unidades de repetición se extiende tridimensionalmente, como en los polímeros modificados, los polímeros termoestables, etc.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, "un" o "una" puede significar uno o más. Tal como se utiliza en la(s) reivindicación(es) de la presente memoria descriptiva, cuando se usa junto con la palabra "que comprende", las palabras "un" o "una" pueden significar uno o más de uno.

El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere sólo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoya una definición que se refiere sólo a alternativas y "y/o". Tal como se utiliza aquí, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el procedimiento que se emplea para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

- 15 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar ciertos aspectos de la presente invención o divulgaciones. La invención o las divulgaciones pueden entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria descriptiva.

FIG. 1: Gráfico de reducción de *Acinetobacter baumanii* adherente (ufc/ml) a diferentes sustratos de poliuretano impregnados con M/R mediante el uso de únicamente disolvente y sin agentes penetrantes o alcalinizantes.

FIG. 2: Gráfico de la colonización por *Acinetobacter baumanii* en un control, en un catéter tratado con los procedimientos en el documento US 5.624.704 y US 5.902.283, y con el procedimiento actual (60 minutos en metanol).

FIG. 3: Durabilidad antimicrobiana de diferentes tratamientos de catéteres.

FIG. 4: Durabilidad antimicrobiana del revestimiento sándwich de Gendina frente al SARM.

FIG. 5: Durabilidad antimicrobiana del revestimiento sándwich de Gendina frente a especies de *Candida*.

FIG. 6: Durabilidad antimicrobiana de los catéteres de Gendina revestidos con sándwich de Teflon@ frente a SARM, *Staphylococcus epidermidis* (SE) y *Candida* (CA).

FIG. 7: Durabilidad antimicrobiana de los catéteres frente a MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* (PS) y *Candida albicans* (Ca).

FIG. 8: Inhibición de la colonización por SARM por medio de revestimientos de catéteres.

FIG. 9: Durabilidad antimicrobiana de los catéteres contra SARM, *Pseudomonas aeruginosa* (PS) y *Candida albicans* (Ca).

FIG. 10: Durabilidad antimicrobiana de catéteres de drenaje frente a MRSA, PS y Ca.

Descripción de las realizaciones ilustrativas

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva dispositivos médicos y catéteres que comprenden poliuretanos de poliéster alifáticos antimicrobianos de durómetro A o B. El polímero de uretano de poliéster alifático puede tener una unidad de repetición de la fórmula: $[-O(CH_2)_n]_m-OC(O)NH-(CH_2)_xNHC(O)-$; en la que $n=1-4$, $x=1-12$, y m es 1-100. Se ha observado que los poliuretanos pueden impregnarse y/o revestirse con agentes antimicrobianos sin afectar negativamente a la flexibilidad del polímero resultante. Estos polímeros antimicrobianos pueden ser especialmente útiles en catéteres, en los que la flexibilidad y la resistencia al acodamiento o la rotura son ventajosas para el uso clínico.

45 El polímero poliéster poliuretano alifático puede impregnarse con minociclina y rifampicina. En algunas realizaciones, el polímero se reviste con un revestimiento de poliuretano que comprende un agente antimicrobiano adicional. El agente antimicrobiano adicional puede ser preferentemente clorhexidina y puede ser además gendina o gardina. Como se muestra en los ejemplos siguientes, se ha observado que la impregnación de un polímero con minociclina, rifampicina y una de las siguientes sustancias: clorhexidina, gendina o gardina, puede afectar negativamente a la flexibilidad del polímero durante el almacenamiento a largo plazo. Por el contrario, y como se muestra en los ejemplos siguientes, la separación de estos agentes antimicrobianos en diferentes capas del polímero (por ejemplo, impregnando minociclina y rifampicina en el polímero y aplicando una capa separada que contenga, por ejemplo, clorhexidina y, además, opcionalmente gendina o gardina) puede dar lugar a polímeros antimicrobianos que muestren una mejor flexibilidad, propiedades mecánicas y resistencia al acodamiento durante el almacenamiento a largo plazo.

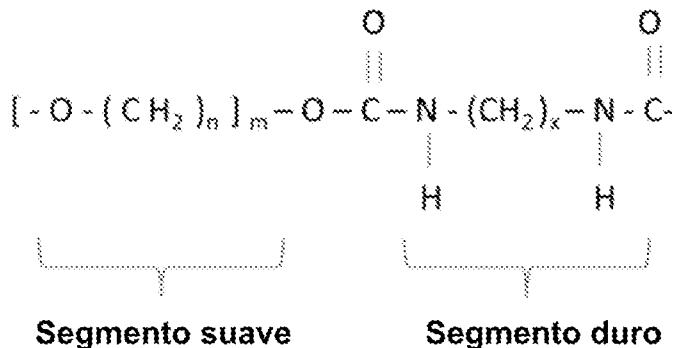
55 También se proporcionan como divulgación procedimientos de producción de poliuretanos de poliéster alifáticos antimicrobianos. En algunas realizaciones, un poliuretano poliéster alifático puede impregnarse con los agentes antimicrobianos poniendo en contacto el poliuretano con una solución que comprende un alcohol inferior y los agentes

antimicrobianos, en la que la solución no comprende un agente penetrante ni un agente alcalinizante. La exclusión de agentes penetrantes y alcalinizantes puede, en algunas realizaciones, promover la retención de la resistencia y la flexibilidad del polímero durante el almacenamiento a largo plazo, por ejemplo, durante un período de semanas o meses. En algunas realizaciones, si se desea utilizar un agente alcalinizante, como hidróxido de sodio, para promover la impregnación de un agente antimicrobiano en un polímero, entonces el procedimiento puede comprender además neutralizar el agente alcalinizante. Por ejemplo, tras la exposición a un agente alcalinizante como el hidróxido de sodio, el polímero resultante puede ponerse en contacto con una solución de ácido acético para neutralizar la mayor parte, o casi la totalidad, del hidróxido de sodio que permanece impregnado en el polímero. La neutralización de cualquier agente alcalinizante impregnado restante en el poliuretano también puede contribuir a mejorar la fuerza, la flexibilidad y la resistencia al acodamiento y/o la rotura durante el almacenamiento a largo plazo. Como se muestra a continuación en los ejemplos, en contraste con los procedimientos que requieren calentamiento para promover la impregnación de un agente antimicrobiano en un polímero, se ha observado que los poliuretanos de poliéter pueden impregnarse con un agente antimicrobiano en un alcohol inferior como el metanol a temperatura ambiente. Impregnar un antimicrobiano a temperatura ambiente (por ejemplo, 25-30 °C) sin aplicar calentamiento adicional al polímero puede, en algunas realizaciones, dar lugar a mejoras en la resistencia y flexibilidad del polímero resultante. Tales mejoras en la fuerza, flexibilidad y resistencia al acodamiento de los polímeros pueden ser beneficiosas para el uso clínico de los polímeros en dispositivos médicos como catéteres.

I. Poliéteres uretanos alifáticos

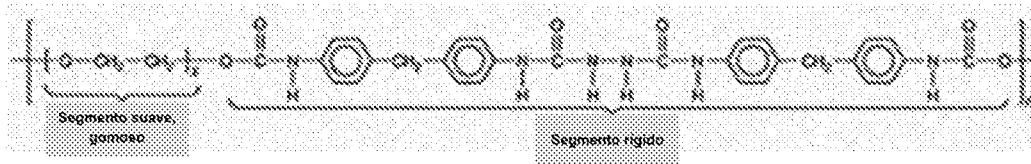
En algunos aspectos, un poliuretano poliéter alifático (también denominado en la presente memoria descriptiva "polímero de poliéter uretano alifático") puede incluirse en un dispositivo médico como un catéter. A continuación se muestran ejemplos de estructuras químicas de diferentes tipos de poliuretanos:

Poliéteres poliuretano alifáticos



En algunas realizaciones, $n = 1-4$, $x = 1-12$ y m es 1-100. En algunas realizaciones, m es mayor que x . n puede ser 1, 2, 3 o 4. x puede ser 1-6 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunas realizaciones, $x=1-12$, 1-10, 1-8 o 1-6. En algunas realizaciones $n=4$ y $x=6$. Los poliuretanos alifáticos de baja dureza (más blandos) suelen tener una mayor fracción de segmentos blandos ($m>x$) y los poliuretanos de alta dureza tienen una mayor proporción de segmentos duros ($x>m$). En algunas realizaciones $m=1-100, 1-99, 1-90, 1-80, 1-70, 1-60, 1-50, 1-40, 1-30, 1-20$, o cualquier intervalo derivable del mismo. En algunas realizaciones, el polímero tiene la fórmula $\text{H}[-\text{O}(\text{CH}_2)_n]_m-\text{OC(O)NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NHC(O)-H}$. En algunas realizaciones, el poliéter poliuretano alifático es un poliuretano de baja dureza.

Por otra parte, a continuación se representa una estructura química típica de poliéter uretano aromático:



en la que, a diferencia de los poliuretanos alifáticos, los segmentos duros contienen grupos aromáticos. Es posible modificar la estructura química exacta de los segmentos blando y duro a partir de la estructura de la muestra anterior. El durómetro de un poliuretano determinado se rige por la proporción relativa de segmentos blandos y rígidos.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, un "poliéter poliuretano", "poliéter uretano" o "poliéter-uretano" puede referirse a un poliéter poliuretano alifático, tal como se ha descrito anteriormente.

Pueden utilizarse diversos copolímeros o mezclas con la presente invención o divulgaciones. En algunas realizaciones, un poliuretano puede mezclarse con otro polímero. En algunas realizaciones, la minociclina y la rifampicina se impregnan en un polímero, copolímero o mezcla de polímeros presentes en un dispositivo médico. Estos polímeros,

- copolímeros y mezclas de polímeros incluyen poliuretanos, policloruros de vinilo, siliconas, poliésteres, poliolefinas y fluoropolímeros. En algunas realizaciones, el poliuretano es una pelletana. El polímero, copolímero o mezcla se impregna con minociclina y rifampicina y, a continuación, una o más de las superficies del polímero, copolímero o mezcla se recubre con clorhexidina. El revestimiento comprende un polímero codisuelto. El polímero puede ser un poliuretano. Como se describe con más detalle en la presente memoria descriptiva, el revestimiento puede generarse exponiendo el polímero a un disolvente, por ejemplo, que contenga el agente terapéutico adicional. Al evaporarse el disolvente, el poliuretano puede secarse hasta formar un revestimiento elástico adherente. También puede incluirse una silicona no curada en un revestimiento. Tras su aplicación, una silicona no curada puede curarse *in situ* para formar un revestimiento elástico adherente.
- En algunas realizaciones, los poliuretanos de poliéter alifático que pueden formularse en un dispositivo médico incluyen Lubrizol Tecoflex™ EG80A, EG85A, EG93A o EG100A, Bayer Duraflex® A4700 TPU de éter alifático, Argote® Argothane TPU de poliéter alifático 3751, o AdvanSource Biomaterials HydroSlip™ Poliuretano de poliéter alifático hidrofílico. En algunas realizaciones, Lubrizol Tecoflex™ EG93A puede formularse en un dispositivo médico. Se prevé que pueda utilizarse un poliéster que incluya un elastómero de poliuretano a base de policapro lactona en lugar de, o en combinación con, un poliéter poliuretano. El elastómero de poliuretano a base de poliéster puede ser un Estane™. En diversas realizaciones, uno o más de los siguientes materiales disponibles comercialmente pueden mezclarse o utilizarse de otro modo en diversas realizaciones: Texin™, Desmopan™ (Bayer, Leverkusen, Alemania); ChronoThane™, ChronoFlex™, HydroMed™, HydroThane™ (Advanced Biomaterials, Wilmington, MA); Quadrathane™, Quadraflex™, Quadraphilic™ (Biomerics, Salt Lake City, UT). Los poliuretanos de la presente invención también pueden contener bloques de carbonato, bloques de siloxano o derivados de silano.

A. Escalas de dureza del durómetro y del poliuretano

Una propiedad que refleja la diferente rigidez del poliuretano que surge de las diferentes químicas de los monómeros es el durómetro. La medición del durómetro se define en ASTM-D2240 y es una medida de la dureza del material a través de la profundidad de la indentación generada por una fuerza aplicada determinada mediante el uso de una geometría de punta específica. Dentro del sistema de durómetros, existen numerosas escalas diferentes utilizadas para distintos materiales con propiedades diferentes. Los durómetros medidos en la escala A (para plásticos más blandos) utilizan una punta cónica truncada y los durómetros medidos en la escala D utilizan una punta cónica puntiaguda. Los tipos de durómetro A-D se utilizan tradicionalmente para denotar la dureza de los plásticos, siendo los tipos A y D los más utilizados. El tipo A se refiere a gomas y plásticos blandos que pueden deformarse fácilmente, mientras que el tipo D se utiliza para describir plásticos más duros, por ejemplo, los que se utilizan para fabricar bolas de bolos y cascos. Dentro de cada tipo, el material recibe una subpuntuación numérica del 1 al 100, siendo 100 el material más duro de ese tipo y 1 el más blando. Aunque el sistema cuenta con numerosas escalas diferentes, tal y como se indica en el estándar, las escalas se solapan, de forma que un material con una puntuación de tipo A 100 se correlacionaría con una puntuación de tipo D de 58. En algunas realizaciones o ejemplos de la presente invención o divulgación, la dureza de los materiales utilizados para construir el dispositivo médico es durómetro tipo A-D con una puntuación tipo A de entre 30 y 100. En algunas realizaciones, el material tiene una dureza puntuada como tipo A 93. En algunas realizaciones, un poliuretano poliéter, tal como se describe en la presente memoria descriptiva, tiene un durómetro A o B. En algunas realizaciones, el poliuretano es un poliuretano de bajo durómetro o un poliuretano de durómetro A. El durómetro del poliuretano puede ser de 30A a 80D. En algunas realizaciones preferentes, el durómetro del poliuretano es de 80A a 95A.

B. Agentes terapéuticos

El dispositivo médico de acuerdo con la invención (por ejemplo un catéter) contiene los agentes antimicrobianos rifampicina y minociclina, para ayudar a disminuir la incidencia de infecciones y eventos adversos. En algunas realizaciones de las divulgaciones, los agentes antimicrobianos se incorporan a una superficie del dispositivo médico o catéter a través de la impregnación del poliéter poliuretano.

En algunas realizaciones de las divulgaciones, la superficie o cuerpo de poliuretano poliéter del dispositivo médico o catéter se impregna con minociclina y rifampicina. La rifampicina es un antibiótico bactericida del grupo de las rifamicinas. El nombre sistemático IUPAC de la rifampicina es (7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-pentahidroxi-11-metoxi-3,7,12,14,16,18,22-heptametil-26-[(E)-[(4-metilpiperazin-1-yl)imino]metil]-6,23-dioxo-8,30-dioxa-24-azatetraciclo[23.3.1.14,7.05,28]triaconta-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-octena-13-il acetato. La minociclina también puede incorporarse a la superficie de poliéter poliuretano o al cuerpo del dispositivo. La minociclina es un antibiótico de amplio espectro a base de tetraciclina cuyo nombre sistemático IUPAC es (2E,4S,4aR,5aS,12aR)-2-(amino-hidroxi-metilideno)-4,7-bis(dimetilamino)-10,11,12a-trihidroxi-4a,5,5 a,6-tetrahidro-4H-tetraceno-1,3,12-triona.

La clorhexidina (*N,N'*-hexano-1,6-diilbis[N-(4-clorofenil)(diamida imidodicarbonimídica)]) es un antiséptico de molécula pequeña que puede ser eficaz contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas. En algunas realizaciones, la clorhexidina puede utilizarse en combinación con, o puede sustituirse por, otro compuesto de guanidio antimicrobiano como, por ejemplo, alexidina, hexamidina, polihexametilbiguanida o una sal de clorhexidina.

En algunas realizaciones, un polímero de poliuretano o un catéter puede revestirse con gendina o gardina. Gendina es una combinación de clorhexidina y el colorante violeta de Genciana. El violeta de genciana es un colorante triarilmelano que impregna bien distintos tipos de polímeros. Además, otros colorantes, tales como el Verde Brillante y colorantes aptos para alimentos como el FD&C Azul Núm. 1 y el FDC Amarillo Núm. 5. Cuando se combina Verde Brillante con clorhexidina, la combinación se denomina Gardina. Estas mezclas de colorantes y clorhexidina hacen que cada compuesto impregne mejor el polímero, lo que conduce a una mayor eficacia antibiótica, y funcionan con una amplia gama de formulaciones de polímeros diferentes. Se puede utilizar una gama de proporciones de clorhexidina a tinte, por ejemplo, como se describe en el documento US 7,713,472.

En algunas realizaciones, la superficie o el catéter de poliuretano poliéter comprende un anticoagulante, un inhibidor plaquetario o un inhibidor directo de la trombina. La impregnación de un anticoagulante en un catéter puede reducir la probabilidad de que el catéter se obstruya u ocluya. La reducción de la probabilidad de oclusión del catéter puede ser particularmente deseable en las realizaciones en las que el catéter puede utilizarse por vía intraarterial o intravenosa. En algunas realizaciones, el agratobán está incluido o impregnado en la superficie o cuerpo del poliuretano poliéter. Argatroban es un anticoagulante cuyo nombre sistemático IUPAC es (2R,4R)-1-[(2S)-5-(diaminometilideneamino)-2-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il] sulfonilamino]pentiloil]-4-metil-piperidina-2-ácido carboxílico]]. En algunas realizaciones, el dipiridamol puede incluirse sobre o en la superficie o cuerpo del poliuretano poliéter. El dipiridamol (2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-il)pyrimido[5,4-d]pirimidina-2,6-dil)bis(azanetril)tetraetanol) puede inhibir la formación de trombos y favorecer la vasodilatación. En algunas realizaciones puede incluirse un nitrato de glicerol sobre o en la superficie o cuerpo del poliuretano poliéter. Los nitratos de glicerol pueden inhibir la activación plaquetaria (por ejemplo, Hebert et al., 1997, Lacoste et al., 1994).

En algunas realizaciones, la superficie de poliuretano poliéter o el catéter pueden contener un bloqueador de los canales de calcio. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden aumentar el suministro de sangre y oxígeno al corazón, y la inclusión de un bloqueante de los canales de calcio puede ser útil, por ejemplo, para su inclusión en catéteres que puedan utilizarse por vía intraarterial o intravenosa. El antagonista del calcio puede ser verapamilo, amlodipino, nifedipino, diltiazem, tioridazina o un análogo de la tioridazina. En algunas realizaciones, el bloqueante de los canales de calcio es un bloqueante de los canales de calcio de tipo L de clase fenilalquilamina, como por ejemplo verapamilo ((RS)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-(metil)amino]-2-prop-2-ilpentanenitrilo]]) o tioridazina (10-{2-[(RS)-1-metilpiperidin-2-il]etil}-2-metilsulfanilfenotiazina]]). Se prevé que una amplia variedad de agentes terapéuticos puedan incluirse en un catéter de la presente invención. En algunas realizaciones, el bloqueador de los canales de calcio está impregnado o revestido en el poliéter poliuretano alifático.

II. Divulgación: Procedimientos para fabricar catéteres y superficies de poliuretano

A. Agentes alcalinizantes y penetrantes

En algunos aspectos, un polímero presente en un dispositivo médico puede impregnarse con uno o más agentes terapéuticos sin utilizar un agente alcalinizante o un agente penetrante. En algunas realizaciones, el polímero es un poliuretano poliéter de baja dureza presente en un dispositivo médico como un catéter. Como se describe con más detalle a continuación en los Ejemplos, los inventores han observado que el uso de un agente penetrante o un agente alcalinizante puede afectar negativamente a la flexibilidad, resistencia y/o susceptibilidad al acodamiento de un catéter. Los catéteres con una flexibilidad reducida pueden tener una mayor probabilidad de doblarse y pueden ser menos adecuados para el uso clínico. Como se describe a continuación, la exposición de un poliuretano, como un poliéter poliuretano, a una solución que comprende un alcohol inferior (por ejemplo, metanol) y minociclina y rifampicina puede permitir la impregnación de los agentes antimicrobianos en el poliuretano sin el uso de un agente alquilante o un agente penetrante.

Generalmente, un agente alcalinizante puede modificar el pH aparente del material elevando el pH. Los agentes alcalinizantes incluyen bases hidróxidas como el hidróxido de sodio. Un agente penetrante es una molécula orgánica que puede utilizarse para aumentar la permeabilidad de los polímeros, y puede utilizarse para mejorar la capacidad de las moléculas que se añaden al poliuretano para impregnar el polímero. Los agentes penetrantes para los poliuretanos incluyen agentes no polares como, por ejemplo, acetato de etilo o de butilo. En los documentos US 5,624,704 y US 5,902,283 se describen otros agentes alquilantes.

La impregnación de un agente antimicrobiano en un poliuretano poliéter alifático puede lograrse exponiendo el poliuretano a una solución que comprende un alcohol inferior, en la que la solución no comprende un agente penetrante ni un agente alcalinizante. En algunas realizaciones, la impregnación de uno o más agentes antimicrobianos en un poliuretano poliéter puede lograrse exponiendo el poliuretano poliéter a un disolvente, tal como un disolvente de alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, butanol, isopropanol) que comprende minociclina y rifampicina durante aproximadamente 1-600 minutos, 1-60 minutos, 1-30 minutos, 1-15 minutos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 minutos o cualquier intervalo derivable de los mismos.

La reacción de impregnación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, se puede impregnar un poliuretano poliéter de dureza baja con minociclina y rifampicina, en un disolvente de alcohol inferior a temperatura ambiente. La reacción de impregnación puede producirse a unos 25-30 °C, o a 25, 26, 27, 28, 29 o 30 °C, o a cualquier intervalo derivable de los mismos. Aunque en algunas realizaciones, la impregnación se produce a

temperatura ambiente, se prevé, no obstante, que puede utilizarse una gama más amplia de temperaturas, si se desea. Por ejemplo, la impregnación de compuestos y mezclas antisépticas puede producirse a una temperatura comprendida entre unos 25-50 °C. Tras la impregnación de uno o más antisépticos o agentes antimicrobianos, el polímero de poliuretano puede ser más resistente a la colonización de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo, como se muestra en los ejemplos siguientes.

5

B. Procedimiento de neutralización para fabricar catéteres con menor acodamiento

En algunos aspectos, si se desea utilizar un agente alcalinizante para promover la impregnación de un agente antimicrobiano en un polímero, el procedimiento puede comprender además una etapa de neutralización para neutralizar sustancialmente una mayoría o sustancialmente todo el agente alcalinizante que pueda permanecer impregnado en el polímero. En algunas realizaciones, la inclusión de una etapa de neutralización puede utilizarse para producir catéteres con mayor fuerza, flexibilidad y/o resistencia al acodamiento.

10

Aunque los agentes alcalinizantes pueden aumentar la impregnación de un agente antimicrobiano, también pueden reducir la resistencia y la flexibilidad del polímero resultante. Por ejemplo, los auxiliares de proceso alcalinos, tal como el hidróxido de sodio, pueden afectar a la durabilidad de los catéteres de poliuretano, de forma que generalmente se requiere una composición de catéter inicial rígida para obtener un catéter final con suficiente resistencia mecánica. El uso de un catéter inicial rígido puede hacerlo más propenso a doblarse al flexionarse. Como se muestra en los ejemplos siguientes, la adición de una etapa de neutralización ácida tras la impregnación de minociclina y rifampicina puede utilizarse para promover la neutralización de cualquier agente alcalinizante residual en el catéter o dispositivo médico. En algunas realizaciones, la etapa de neutralización comprende el lavado del poliuretano en una solución que comprende aproximadamente 0,5-3% de ácido acético.

15

En los documentos US 5,624,704 y US 5,902,283 se describen procedimientos para utilizar un disolvente orgánico y un agente penetrante para impregnar dispositivos poliméricos con composiciones antimicrobianas, como minociclina y rifampicina. Puede utilizarse un agente alcalinizante para aumentar sustancialmente el grado de impregnación. Los inventores han observado que cuando se utilizan agentes alcalinizantes con dispositivos de polímeros elastoméricos como, por ejemplo, catéteres de poliéster poliuretano, la incorporación de una etapa de neutralización de ácidos, posterior a la alcalinización, puede mejorar sustancialmente la elasticidad y reducir la rigidez del dispositivo de poliuretano antimicrobiano resultante. En algunas realizaciones, el agente alcalinizante es hidróxido sódico, y la etapa de neutralización comprende exponer el polímero a una solución de ácido acético durante un tiempo suficiente para neutralizar la mayor parte o la práctica totalidad del hidróxido sódico impregnado.

20

En algunas realizaciones, puede utilizarse el siguiente procedimiento de neutralización. Un catéter de poliuretano puede incubarse a unos 45 °C en una solución que contenga aproximadamente un 15% de metanol/85% de acetato de butilo que además comprenda uno o más agentes antimicrobianos, como minociclina y rifampicina, y aproximadamente un 1% de hidróxido de sodio. Despues de un tratamiento de 1 hora, los segmentos del catéter pueden lavarse con aire y después secarse durante la noche a 60 °C. Los catéteres secos pueden lavarse repetidamente, por ejemplo, triplemente, en agua desionizada que contenga un 1% de ácido acético. A continuación, el catéter puede secarse de nuevo, por ejemplo, durante 4 horas a 60 °C. El lavado con una solución que comprenda un agente neutralizante puede realizarse durante aproximadamente de 1 minuto a 24 horas, de 1 minuto a 1 hora, o de 1 a 15 minutos.

25

C. Diseño tipo sándwich para catéteres M/R/CH y Gendina/Gardina con resistencia al acodamiento y estabilidad mejoradas:

30

Como se muestra en los ejemplos siguientes, los inventores observaron que la combinación de minociclina, rifampicina y clorhexidina (M/R/CH) impregnada en catéteres mostraba una estabilidad reducida durante períodos de almacenamiento prolongados. Sin querer atarse a ninguna teoría, estos resultados apoyan la idea de que esta combinación particular de compuestos puede, cuando se impregna simultáneamente en un catéter o polímero, interactuar con el polímero para afectar negativamente a las características físicas del polímero. Los inventores han observado que cuando estos tres componentes se coimpregnan simultáneamente en un catéter (por ejemplo, mediante el uso del procedimiento de presaturar el catéter con clorhexidina (CH) seguido de la impregnación con minociclina (M) y rifampicina (R), como se describe en el documento US20120064372) que en el transcurso de varios meses de almacenamiento a 25 °C, puede formarse una sustancia pulverulenta opaca a lo largo de la superficie. Esta formación suele ser indeseable, ya que puede dificultar la inserción del catéter y servir de fuente para la formación de trombos.

35

En algunas realizaciones, un revestimiento polimérico que contiene CH tanto en la superficie lumenal como en la externa, puede reducir o impedir sustancialmente que los agentes antimicrobianos migratorios alcancen la superficie. Se ha descubierto que un revestimiento de poliuretano es el revestimiento óptimo para un catéter de poliuretano y que un poliéster uretano puede disolverse en disolventes volátiles y aplicarse como solución. Sorprendentemente, el revestimiento externo junto con M/R/CH o Gendina/Gardina, especialmente cuando comprende una mezcla de poliéster-uretanos alifáticos de durómetro D y A, mejora la resistencia al retorcimiento y la elasticidad.

40

45

50

55

D. Procedimiento simplificado para impregnar poliéteres-uretanos alifáticos con M/R/CH o Gendina/Gardina

La impregnación de poliuretanos más rígidos con M/R implica actualmente el uso de un disolvente, un agente penetrante y, preferentemente, un agente alcalinizante. El proceso puede durar más de una hora. Mediante el uso de poliuretanos blandos específicos, la invención actual proporciona en varios aspectos procedimientos para producir catéteres omitiendo agentes penetrantes y alcalinizantes. En algunas realizaciones, un poliéter-uretano alifático de dureza A puede impregnarse con M/R mediante el uso de únicamente un disolvente, como un alcohol inferior. Además, la impregnación de estos polímeros puede realizarse en menos de unos 5 minutos. En algunas realizaciones, la impregnación puede lograrse en 1, 2, 3, 4 o 5 minutos o en cualquier intervalo derivable de los mismos. En algunas realizaciones, la impregnación puede tener lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la impregnación se produce a una temperatura que puede estar comprendida entre 25 y 30 °C. En algunas realizaciones, la impregnación se produce a una temperatura de 25, 26, 27, 28, 29 o 30 °C, o cualquier intervalo derivable de la misma. Debido a que estos procedimientos pueden reducir el tiempo de producción, también se puede mejorar la rentabilidad de la producción del catéter. Aumentar la temperatura de impregnación puede reducir aún más el tiempo necesario para la impregnación. La posibilidad de excluir un agente penetrante y alcalinizante puede reducir la complejidad de la cadena de suministro, los costes de eliminación de materiales y residuos y los costes de procesamiento.

La impregnación de un poliuretano poliéter alifático de dureza A con M/R puede realizarse mediante el uso de una mezcla termodinámicamente favorable con el polímero y un disolvente (por ejemplo, un alcohol inferior) que contenga los agentes antimicrobianos, sin la inclusión de ningún agente penetrante, agente alcalinizante o agente permeabilizante (por ejemplo, hidróxido de sodio) en el disolvente. Los poliéter-uretanos alifáticos están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Lubrizol Corp bajo la marca Tecoflex™. Como se muestra en los ejemplos siguientes, se ha observado que la minociclina y la rifampicina son capaces de impregnar rápidamente un Tecoflex™ de alto contenido en poliéter (durómetro A) con sólo el uso de un disolvente orgánico para los agentes, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol). El disolvente o el alcohol inferior pueden ejercer efectos débiles y reversibles sobre la estructura del polímero. Esta combinación favorable de agente y polímero puede evitar la necesidad de un agente penetrante adicional. Cuando se utilizan agentes penetrantes, el polímero puede hincharse sustancialmente, y las ventajas mecánicas, como la orientación y la cristalinidad, pueden reducirse sustancialmente o perderse al evaporarse. Además, las formas extruidas o moldeadas pueden aumentar de grosor cuando se utiliza un agente penetrante, haciéndolas más rígidas en determinadas dimensiones. El uso de agentes alcalinizantes en combinación con agentes penetrantes para impregnar dispositivos poliméricos puede ser perjudicial para propiedades mecánicas como la elasticidad. Estas combinaciones de agentes, disolventes y polímeros para impregnar dispositivos preformados pueden dar lugar a un proceso de impregnación rápido y sencillo con un cambio reducido o mínimo del dispositivo preformado subyacente.

Además, en algunas realizaciones, un M/R impregnado puede revestirse con poliéter poliuretano que contiene uno o más agentes antimicrobianos adicionales. En algunas realizaciones, el dispositivo se reviste sumergiéndolo en una solución del polímero en un disolvente orgánico o en una solución que comprende un agente permeabilizante y, a continuación, retirándolo para permitir el secado. En algunas realizaciones, el agente permeabilizante es un éter alifático, como el disolvente tetrahidrofurano (THF). La solución puede tener una concentración de aproximadamente 1-25%, 1-10%, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10% o cualquier intervalo derivable de los mismos. En algunas realizaciones, el dispositivo se deja secar durante la noche. El dispositivo puede dejarse secar durante aproximadamente 1-16 horas, 5-10 horas, o 5, 6, 7, 8, 9, 10 horas, o cualquier intervalo derivable del mismo. En algunas realizaciones, el secado se produce a temperatura ambiente o a una temperatura elevada para acelerar el proceso de secado. El secado puede producirse a unos 25-30 °C, o 25, 26, 27, 28, 29, o 30 °C, o cualquier intervalo derivable de los mismos.

E. revestimientos combinados antitrombogénicos y antimicrobianos de una sola etapa

La trombogenicidad de los catéteres puede presentar un problema con las implantaciones a largo plazo. La inhibición de la activación de la trombina puede utilizarse para reducir o prevenir la polimerización de la fibrina. La fijación de heparina a superficies poliméricas puede utilizarse para reducir o prevenir la activación de trombina en dispositivos poliméricos intravasculares. Los procedimientos para lograrlo son de varios pasos y complejos porque la heparina es insoluble o se inactiva por exposición a fluidos no acuosos. La fijación de heparina suele implicar primero la fijación de una molécula o polímero de unión a la superficie, seguida de su activación y exposición a la heparina acuosa. La combinación de heparina con agentes antimicrobianos como la clorhexidina, el violeta de genciana, el verde brillante, la minociclina y la rifampicina puede resultar problemática, ya que las sustancias químicas de acoplamiento suelen ser incompatibles con los agentes. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que un inhibidor de la trombina de molécula pequeña diferente, Argatroban, puede combinarse con estos agentes antimicrobianos en un revestimiento polimérico mediante el uso de disolventes orgánicos comunes compatibles con M/R/CH/Gendina/Gardina, tal como metanol, acetato de butilo, THF y orgánicos halogenados. Puede utilizarse un alcohol inferior, como el metanol, para revestir Argatroban sobre un polímero o la superficie de un catéter. En algunas realizaciones, la composición de solución de Argatroban comprende aproximadamente 0,1-10%, 0,1-5%, o 0,1-2% de Argatroban o cualquier intervalo derivable del mismo. Además, puede conseguirse una mayor protección antitrombogénica añadiendo un inhibidor de la activación plaquetaria. Los inventores han observado que el dipiridamol puede ser compatible con los disolventes utilizados en los sistemas de revestimiento e impregnación para M/R/CH/Gendina/Gardina, y también puede combinarse fácilmente con Argatroban y/u otros agentes antimicrobianos en un revestimiento de un solo paso para reducir aún más las complicaciones sin introducir complejidad adicional en el proceso.

III. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deben entender que las técnicas que se exponen en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, se puede considerar que 5 constituyen modos preferidos para su práctica. Los ejemplos 1-12, 15 y 17 no son conformes a la invención reivindicada.

EJEMPLO 1

Preparación de segmentos de catéter de poliuretano impregnados con M/R

Un conjunto de segmentos de catéter de poliuretano (4 cm) se trataron con Minociclina (M) y Rifampina (R) por medio 10 de tratamiento a 45 °C en una solución de metanol al 15%/acetato de butilo al 85% que contenía un 3% de Rifampina, un 1,5% de Minociclina y un 1% de hidróxido de sodio. Tras un tratamiento de 1 hora, los segmentos de catéter se lavaron con aire y después se secaron durante toda la noche a 60 °C. Los catéteres secos se lavaron tres veces con agua desionizada y se volvieron a secar durante 4 horas a 60 °C.

Se preparó un segundo conjunto de segmentos de catéter de manera idéntica al primer conjunto, excepto que la 15 concentración de hidróxido de sodio se redujo a 0,33% en lugar de 1% y el tiempo de tratamiento fue de 2 horas en lugar de 1 hora.

Un tercer conjunto de segmentos de catéter se preparó de manera idéntica al conjunto número dos, excepto que los pasos de lavado se realizaron en solución de ácido acético al 1%.

EJEMPLO 2

Revestimiento de poliuretano de segmentos de catéter de poliuretano impregnados

Se preparó un cuarto conjunto de catéteres de manera idéntica al tercero del Ejemplo 1. Además, la superficie se revistió con poliuretano sumergiéndola brevemente en una solución de poliéster-uretano alifático al 6% (Tecoflex® 93A, Lubrizol Corp) en tetrahidrofurano (THF) para este conjunto de segmentos de catéter. Los segmentos de catéter 25 revestidos se secaron a temperatura ambiente colgándolos en una campana extractora de humos químicos durante toda la noche.

EJEMPLO 3

Medición del ángulo de flexión hasta el inicio del acodamiento

Se probaron los segmentos de 4 cm de longitud para ver si se doblaban fijando un extremo y doblando/rotando lentamente el otro extremo. El inicio del doblado se anotó como el ángulo en el que el punto de doblado comenzó a 30 combarse. El ángulo se midió con un transportador. Los resultados de este análisis figuran en el cuadro 1.

Tabla 1.

Concentración de hidróxido de sodio	tiempo de tratamiento	medio aclarado	Ángulo de inicio de los pliegues
0% (control no tratado)	ninguno		72 grados
1 %	1 hr	Agua	83 grados
0,33 %	2 hr	Agua	94 grados
0,33 %	2 hr	ácido acético	103 grados
0.33% (revestido de polímero)	2 hr	ácido acético	125 grados

Cuanto mayor era el ángulo hasta la aparición del acodamiento, más tolerante era el segmento del catéter a la flexión/curvatura.

EJEMPLO 4

Estabilidad del catéter tratado con clorhexidina-minociclina-rifampina (CH-M-R)

Se impregnaron segmentos de catéter de 4 cm de longitud con CH-M-R presaturando primero en diacetato de clorhexidina (4%) durante 1 hora en 20% THF/80% metanol seguido de tratamiento con 3% R, 1,5% M y 0,33% hidróxido de sodio durante 2 horas a 45 °C en solución de 15% metanol/85% acetato de butilo. Tras el secado, los

segmentos se enjuagaron tres veces en una solución de ácido acético al 1% y se volvieron a secar. Un conjunto de muestras se recubrió adicionalmente por medio de inmersión en una solución de Tecoflex® 93A al 7% que contenía clorhexidina al 3% en THF al 70%/30% de metanol, seguida de retracción en pocos segundos y secado al aire.

- 5 Las muestras se dejaron envejecer a temperatura ambiente. Tras tres semanas de envejecimiento, un polvo migró a la superficie del catéter impregnado haciéndolo más rugoso y descolorido. Los segmentos revestidos de polímero conservaron un acabado superficial brillante y liso.

EJEMPLO 5

Impregnación antimicrobiana de poliuretano alifático de bajo durómetro sin agentes penetrantes ni alcalinizantes

- 10 El poliuretano Tecoflex® 93A se obtuvo de Lubrizol Corp. Se moldeó en segmentos cilíndricos. Los segmentos cilíndricos se impregnaron exponiéndolos a una solución de Minociclina al 15% y Rifampina al 30% en metanol durante 2, 5, 10 y 15 minutos a temperatura ambiente. Los segmentos se secaron y después se seccionaron transversalmente para determinar el grado de impregnación. También se impregnaron segmentos cilíndricos con Gendina por medio de exposición a una solución de Violeta de Genciana al 0,1% y diacetato de clorhexidina al 4% en metanol a temperatura ambiente. La impregnación se realizó durante 2, 5, 10 y 15 minutos. Los segmentos se secaron y después se seccionaron transversalmente para determinar el grado de impregnación. También se impregnaron segmentos cilíndricos con Gendina por medio de exposición a una solución de Violeta de Genciana al 0,3% y diacetato de clorhexidina al 4% en metanol a temperatura ambiente. Los segmentos se secaron y después se seccionaron transversalmente para determinar el grado de impregnación. Los segmentos tratados con metanol y sin agentes antimicrobianos a 25 °C mostraron un ligero hinchamiento radial (alrededor del 10-20%) y volvieron a sus diámetros originales al secarse.

EJEMPLO 6

Comportamiento Antimicrobiano de Diferentes Poliuretanos Impregnados con Minociclina/Rifampicina(M/R) sin el Uso de Agentes Penetrantes y Alcalinizantes (Sólo con Disolvente)

- 25 Se intentó impregnar 3 tipos diferentes de poliuretanos sumergiendo los segmentos extruidos en una solución de 15 mg/mL de Minociclina y 30 mg/ml de Rifampina en metanol a 20 °C durante 30 minutos. Tras la impregnación, los segmentos se enjuagaron en agua y se secaron. Los tipos de poliuretano impregnados fueron polieteruretano alifático de baja dureza (Tecoflex 93 A), polieteruretano alifático de alta dureza (Tecoflex 55D) y polieteruretano aromático de baja dureza (Tecothane® 95A). Los controles fueron segmentos no tratados de cada uno de los tipos de polímeros que 30 no se impregnaron.

Siguiendo un modelo modificado de Kuhn de colonización de biopelículas [H. Hanna et al., 2006; R. Hachem et al., 2009], se ensayaron por triplicado segmentos de 1 cm de longitud de catéter de control sin revestimiento y segmentos impregnados para la inhibición de la formación de biopelículas por un aislado clínico de *Acinetobacter baumannii* de nuestro hospital. Los segmentos se empaparon durante 24 horas a 37 °C en plasma humano de donante y después en suero a 37 °C durante 1 semana. A continuación, se colocaron tres segmentos individuales de cada tipo de catéter en placas estériles de cultivo de tejidos de 24 pocillos que contenían 1 mL de 5,0x10⁵ ufc/ml de células bacterianas en caldo Muller Hinton y se incubaron durante 24 horas. Tras la incubación, se desecharó el inóculo bacteriano y se lavaron los segmentos agitándolos durante 30 min en 1 mL de solución salina estéril al 0,9%. A continuación, se extrajeron los segmentos con palillos estériles, se colocaron en 5mL de solución salina al 0,9% y se sonicaron durante 15 minutos. Tras la sonicación, cada muestra se agitó en vórtex durante 5 segundos y 100 µl del líquido sonicado se diluyeron en serie y se sembraron en agar de soja tripticasa + 5% de sangre de oveja para el cultivo cuantitativo. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C invertidas durante 24 horas y se contó el crecimiento de las colonias. Los resultados se presentan en la FIG. 1.

EJEMPLO 7

Reducción de *Acinetobacter baumanii* adherente (cfu/mL) a diferentes sustratos de poliuretano impregnados con M/R utilizando sólo disolvente y sin agentes penetrantes o alcalinizantes

Sólo el uretano poliéster alifático de dureza baja mostró una reducción de 4 log en la adhesión microbiana cuando no se utilizaron agentes penetrantes o alcalinizantes en los tratamientos M/R. El uretano poliéster alifático de alta dureza y el uretano poliéster aromático de baja dureza dieron una reducción de 2 log o menos en los organismos adherentes. 50 Esto demuestra que no todos los poliuretanos tienen un comportamiento similar cuando sólo se utiliza un disolvente (metanol); de ahí la necesidad de incluir agentes penetrantes (acetato de butilo) y alcalinizantes (hidróxido de sodio) en la técnica anterior. Sorprendentemente, hemos descubierto que se puede obtener una protección antimicrobiana M/R duradera (reducción de 4 log en organismos adherentes) para una subclase específica de poliuretanos (uretanos de poliéster alifáticos de baja dureza) con un tratamiento en el que sólo se utiliza un disolvente y se excluye el uso de agentes penetrantes y/o alcalinizantes durante el tratamiento.

EJEMPLO 8**Grado de impregnación de muestras de poliuretano alifático de dureza baja con M/Ry Gendina sin agentes penetrantes ni alcalinizantes**

Los cilindros de poliuretano secos e impregnados del ejemplo 4 se seccionaron transversalmente mediante el uso de un bisturí. Todas las muestras M/R habían adquirido un color rojizo en toda la sección transversal. Las muestras expuestas a Gendina durante 2 minutos adquirieron un color violeta claro a través de los cortes transversales, las muestras sumergidas 5 minutos o más adquirieron un color violeta oscuro.

Las muestras se estiraron en tensión. Las muestras M/R tratadas durante más de 5 minutos presentaban resistencias a la tracción sensiblemente inferiores (extendidas con aplicación de mucha menos fuerza) que las muestras expuestas durante 5 minutos o menos. La muestra de 2 minutos y 0,1 % de Gendina requirió una fuerza similar a la del control tratado con metanol; las muestras de 5 minutos y más largas se estiraron más fácilmente. Las muestras de Gendina al 0,3% mostraron un comportamiento de extensión temporal similar. La mayor facilidad de extensión indica la plastificación del polieteruretano alifático por los agentes antimicrobianos tras la evaporación del disolvente.

Las superficies de las muestras de Gendina eran más blandas y pegajosas que la superficie de los controles de metanol.

EJEMPLO 9**Revestimiento de poliuretano de segmentos de polieteruretano alifático impregnado de gendina**

Los segmentos impregnados con Gendina al 0,3% durante 5 minutos se revistieron además con una mezcla de Tecoflex® 93A al 6% y 60D al 3%. Las soluciones de revestimiento contenían además diacetato de clorhexidina al 4% y violeta de Genciana al 0,1% en THF al 60%/metanol al 40%. El revestimiento se realizó sumergiendo el cilindro en la solución de revestimiento y retrayéndolo a los pocos segundos. El segmento revestido e impregnado se secó durante la noche a temperatura ambiente en una campana de humos química.

EJEMPLO 10**Alargamiento por tracción de segmentos de polieteruretano alifático de Gendina**

La mezcla 93A-60D tenía una superficie menos pegajosa (más dura) que la solución de revestimiento 93A sola. La extensión se midió además cuando se suspendió un peso de 1,25 kg del extremo de los segmentos revestidos 93A-60D. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Tratamiento de impregnación	Revestimiento	% Alargamiento
control	ninguno	76 %
5 minutos 0,3% Gendina en metanol	ninguno	100 %
5 minutos, 0,3% de Gendina en metanol	poliuretano/Gendina	83 %

El revestimiento casi restauró las propiedades de tracción originales de la muestra impregnada de Gendina. La muestra revestida era menos pegajosa y más firme que las muestras de Gendina del Ejemplo 6.

EJEMPLO 11**Preparación de la solución de revestimiento que contiene Argatroban**

La solución de revestimiento descrita en el Ejemplo 9 tenía además Argatroban Monohidrato disuelto a una concentración del 1%. Tras la inmersión, retracción y secado, la superficie del catéter quedó revestida de una capa lisa y no pegajosa.

EJEMPLO 12**Comparación de los catéteres de poliuretano alifático M/R de dureza alta preparados con disolvente, agentes penetrantes y alcalinizantes con los catéteres de poliuretano alifático M/R de dureza baja preparados mediante el uso de sólo disolvente**

Se prepararon segmentos de catéter a partir de polieteruretano de baja dureza por el procedimiento de inmersión en metanol del Ejemplo 6, excepto que la impregnación fue durante 60 minutos. También se prepararon segmentos de catéter de poliuretano de alta dureza M/R por el procedimiento de los documentos US 5,624,704 y US 5,902,283 empleando agente penetrante (acetato de butilo), disolvente (metanol) y agente alcalinizante. Los controles fueron segmentos de ambos tipos de poliuretano tratados con M/R.

Pruebas microbiológicas de referencia: Se probó por triplicado la capacidad de los segmentos para resistir la colonización por *Acinetobacter baumanii*. Los segmentos se colocaron en placas estériles de cultivo tisular de 24 pocillos que contenían 1 ml de plasma de donante humano durante 24 h para simular la unión de proteínas sanguíneas y se incubaron a 37°C. A continuación, se sustituyó el plasma por 5,0x10⁵ células en caldo Muller Hinton de

- 5 *A. baumanii* incubado durante 24 h adicionales. Tras la incubación, se desecharon el inóculo bacteriano y se lavaron los segmentos agitándolos durante 30 min en 1 ml de solución salina estéril al 0,9%. A continuación, se extrajeron los segmentos con palillos estériles, se colocaron en 5 ml de solución salina al 0,9% y se sonicaron durante 15 min. Tras la sonicación, cada muestra se agitó en vórtex durante 5 s y 100 µl de líquido de cada segmento se diluyeron en serie y se sembraron en agar de soja tripticasa + 5% de sangre de oveja para el cultivo cuantitativo. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C durante 24 h y se contó el crecimiento de las colonias.

10 Prueba de durabilidad microbiológica: Para comprobar la durabilidad de la inhibición prolongada de la formación de biopelículas en un entorno fisiológico simulado, los segmentos de catéter de control y M/R se incubaron en suero a 37 °C durante 1 semana y, a continuación, se les aplicó un inóculo de *A. baumanii* como se ha descrito anteriormente. Otro conjunto se incubó durante dos semanas y otro durante 3 semanas (sustituyendo el suero semanalmente). Las 15 pruebas de detección de *A. baumanii* para cada conjunto adicional de segmentos de catéter incubados se realizaron como se ha descrito anteriormente.

Las recuperaciones cuantitativas de *A. baumanii* se informan a continuación para la línea de base, 1 semana, 2 semanas y 3 semanas. Los catéteres de control (diferentes materiales base de poliuretano) dieron resultados casi idénticos, por lo que en la FIG.2 se muestra un control medio.

- 20 En 1 semana, la impregnación de metanol de 60 minutos fue capaz de prevenir completamente la colonización de *A. baumanii* demostrando una durabilidad mejorada sobre el tratamiento de 30 minutos en el Ejemplo A. La prevención completa de la colonización de *A. baumanii* se mantuvo durante 3 semanas. El rendimiento de la sonda M/R preparada con disolvente, agente penetrante y agente alcalinizante fue similar durante 2 semanas, pero se produjo un avance en la adherencia de *A. baumanii* en la semana 3. La impregnación M/R con metanol (solo 25 disolvente) del poliuretano alifático de bajo durómetro demostró un rendimiento equivalente o superior en cada punto temporal a las sondas M/R preparadas con poliuretano de mayor dureza mediante el uso del procedimiento de disolvente, penetrante y agente alcalinizante descrito en los documentos US 5,624,74 y US 5,902,283.

EJEMPLO 13

Revestimiento d CH en sándwich sobre catéter M/R impregnado sólo con disolvente (metanol)

- 30 Se impregnaron segmentos de catéter de poliuretano alifático de bajo durómetro con M/R por inmersión en una solución de metanol (15 mg/ml Minociclina, 30 mg/ml Rifampicina) como en el Ejemplo 12, se enjuagaron y se secaron. Una parte de los segmentos M/R se revistieron secuencialmente con diacetato de clorhexidina (CH), como se indica a continuación:

35 Revestimiento del lumen: Los lúmenes de los catéteres impregnados secos se revestirán mezclando CH disuelto en metanol con poliuretano alifático disuelto en tetrahidrofurano. La solución de revestimiento final consiste en 8mg/ml de CH, 1,5% de polímero de poliuretano en una mezcla de 30% de metanol/70% de disolvente tetrahidrofurano. La solución de revestimiento se inyectó a través del lumen del catéter y se enjuagó/secó inmediatamente con aire para secar y crear una superficie luminal lisa.

40 Revestimiento exterior: Tras el revestimiento del lumen y el secado, los catéteres se revistieron externamente mediante el uso de una solución de CH más concentrada con polímeros de poliuretano alifático. La solución final de revestimiento externo contenía 42mg/ml de CH y 11% de poliuretano en una mezcla de disolvente 30% metanol / 70% tetrahidrofurano. El revestimiento externo se aplica sumergiendo y retrayendo rápidamente el catéter, después se cuelga para que se seque al aire durante la noche y quede una superficie lisa.

45 También se prepararon segmentos de catéter con sólo el lumen de la CH y revestimientos externos (sin M/R). Los controles adicionales fueron segmentos de catéter no tratados.

La capacidad de los catéteres para resistir la colonización por aislados clínicos de *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina* (SARM) y *Candida albicans* se probó mediante el uso del procedimiento microbiológico descrito en el Ejemplo 12. Los resultados para la línea de base y la durabilidad se muestran en la FIG. 3.

50 Sólo los catéteres M/R con revestimiento sándwich CH fueron capaces de inhibir completamente la colonización por MRSA y *C. albicans* durante 3 semanas. El catéter M/R con revestimiento sándwich de CH demostró un rendimiento superior al M/R solo o al CH solo en cada punto temporal.

EJEMPLO 14**Revestimiento Gendina Sándwich**

Se prepararon segmentos de catéter de poliuretano alifático de bajo durómetro Gendina como se describe en el Ejemplo 5. Se preparó un revestimiento de Gendina en sándwich del lumen y las superficies externas como se describe en el Ejemplo 13, excepto que la solución de revestimiento del lumen además de CH también contenía 0,02% de Violeta de Genciana. La solución de revestimiento externo, además de CH, contenía 0,1% de Violeta de Genciana.

- 5 Los controles fueron segmentos de catéter no tratados y segmentos revestidos únicamente con CH (como en el ejemplo 13). La durabilidad antimicrobiana se probó como en el Ejemplo 13. Los resultados de las pruebas con SARM se muestran en la FIG. 4. Los resultados para *Candida albicans* y *Candida glabarafa* se presentan en la FIG. 5. Estos resultados muestran que los catéteres Gendina preparados por medio de revestimiento sándwich son altamente eficaces y superan a la CH sola en cada punto temporal para cada organismo desafío.

EJEMPLO 15**Gendina Sándwich revestido de Teflón® Catéter**

Los catéteres de teflón se limpian a fondo con metanol y se secaron. Los catéteres se calentaron a 40-50 °C. A continuación, se sumergieron en una solución de Fluoroetch caliente (50-60 °C) durante 2-3 minutos. Los catéteres se enjuagaron inmediatamente en metanol durante 15 segundos y después en agua desionizada caliente (70 °C) durante 15 segundos, seguido de un enjuague en solución caliente (70 °C) de agua desionizada y ácido acético (2-5%) (pH 4) durante 1 minuto. Los catéteres se secaron minuciosamente. Los catéteres se revistieron con solución de poliuretano de gendina como en el Ejemplo 9, con la modificación de que se utilizaron concentraciones reducidas de Violeta de Genciana que iban del 0,04% (400 ug/ml) al 0,01% (100 ug/ml). El rendimiento antimicrobiano de los catéteres de TEFLON revestidos de gendina se muestra a continuación en la FIG. 6.

EJEMPLO 16**Catéteres revestidos de hidrogel**

Los catéteres revestidos de hidrogel descritos en los Ejemplos 13 y 14 se probaron de nuevo a continuación con las siguientes modificaciones.

Segunda etapa de revestimiento Adición

- 25 Los catéteres del Ejemplo 14 se revistieron por pulverización con una capa superficial adicional de hidrogel polieteruretano (poliuretano Tecophilic®, Lubrizol Corp.) en disolvente THF y polivinilpirrolidona en agua-metanol. Tras el secado, se comprobó manualmente la resistencia a la fricción de las muestras deslizando las puntas de los dedos enguantados de látex humedecidos a lo largo de la superficie del catéter. Los catéteres revestidos de hidrogel eran notablemente más lubrificos que sin él.

Incorporación de una sola etapa de revestimiento

El revestimiento externo del Ejemplo 13 se preparó con una mezcla de poliuretano alifático y polieteruretanos de hidrogel (poliuretano Tecophilic®, Lubrizol Corp.). Se prepararon revestimientos con proporciones de mezcla de 0:100, 1:99, 10:90, 25:75, 50:50, 75:25, 90:10 y 100:0 y con concentraciones totales de poliuretano que oscilaban entre el 5 y el 11%. Tras el secado, se comprobó manualmente la resistencia a la fricción de los revestimientos humedeciendo las puntas de los dedos con guantes de látex y deslizándolos sobre las superficies. Los revestimientos mezclados con un 10% o más de polieteruretano hidrogel eran notablemente más lubricantes que los demás.

Se prepararon revestimientos externos como en el Ejemplo 13 mediante el uso de una solución con 2,4% CH, 2,3% Tecoflex® 60D, 1,5%^{Tecoflex®} 93A y 1,5% Tecophilic® 93A (Fórmula 1) y 2,4% CH, 3% Tecoflex® 60D y 3% Tecophilic® 60D (Fórmula 2). Se ensayó la durabilidad antimicrobiana frente a MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* (PS) y *Candida albicans* (Ca) por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 12. Los resultados se muestran en la FIG. 7. Los revestimientos que contenían Tecophilic® con concentraciones reducidas de CH y polímero no mostraron ninguna reducción en el rendimiento antimicrobiano en relación con el catéter del Ejemplo 13.

EJEMPLO 17**Impregnación con Minociclina-Rifampina y Quelante**

- 45 Los catéteres se impregnaron como en el Ejemplo 12. Para algunos catéteres, la solución de impregnación también contenía el quelante ácido etilendiaminotetraacético disódico cálcico (CaEDTA) codisuelto en metanol a una concentración del 1,5% (M/R+CaEDTA). Se probó la durabilidad antimicrobiana de los catéteres contra SARM durante 1 semana mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 12. Los controles fueron catéteres preparados como en el Ejemplo 12. Los resultados se muestran en la FIG. 8. El catéter M/R+ CaEDTA demostró una mayor durabilidad antimicrobiana que el catéter M/R.

EJEMPLO 18**Catéteres de minociclina-rifampicina y quelantes con revestimiento tipo sándwich**

Se prepararon catéteres impregnados de Minociclina-Rifampicina (M/R) + quelante (ácido etilendiaminotetraacético cálcico, "CaEDTA") como se describe en el Ejemplo 17, y estos catéteres se revistieron adicionalmente como se describe en el Ejemplo 13 (M/R+CaEDTA/CH sándwich) y en el Ejemplo 16 (M/R+CaEDTA/Fórmula 1 y M/R+CaEDTA/Fórmula 2; mediante el uso de la incorporación de un solo paso de revestimiento). La durabilidad antimicrobiana se comprobó mediante el uso de la prueba descrita en el Ejemplo 16 (incorporación de un solo paso de revestimiento). Los resultados se muestran en la FIG. 9. Para los catéteres M/R+CaEDTA, los revestimientos que contenían Tecophilic® con concentraciones reducidas de clorhexidina (CH) y polímero no mostraron ninguna reducción en el rendimiento antimicrobiano en relación con el revestimiento sándwich de CH del Ejemplo 13.

EJEMPLO 19**Catéteres de drenaje**

Catéteres de drenaje quirúrgico fabricados con Tecoflex® 93A. Algunos fueron tratados posteriormente con M/R como se describe en el Ejemplo 12. Algunos de los catéteres se revistieron adicionalmente en sándwich con clorhexidina (CH) como se describe en el Ejemplo 13. Se realizaron pruebas microbiológicas de referencia como en el Ejemplo 12 contra MRSA, PS y Ca. Los resultados se muestran en la FIG. 10. Los catéteres de drenaje mostraron un rendimiento antimicrobiano similar al de los catéteres vasculares para los tratamientos en sándwich M/R y M/R+CH.

REFERENCIAS

Las siguientes referencias se citan a lo largo que proporcionan detalles de procedimiento ejemplares u otros detalles complementarios a los expuestos en la presente memoria descriptiva.

El documento US 5.624.704

20 El documento US 5.902.283

R. Hachem et al. Antimicrob. Agentes Quimioter, 53(12): 5145-5149, 2009

H. Hanna et al. Antimicrob. Agentes Quimioter, 50(10): 3283-3288, 2006

He'bert et a., "Persistent Inhibition of Platelets During Continuous Nitroglycerin Therapy Despite Hemodynamic Tolerance" (Inhibición persistente de las plaquetas durante la terapia continua con nitroglicerina a pesar de la tolerancia hemodinámica) Circulation, 95: 1308-1313, 1997

25 Lacoste et al., "Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris" The American Journal of Cardiology Volume 73, Issue 15, p. 1058-1062,

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico, preferentemente un injerto vascular o una malla o un catéter, que comprende un polímero impregnado con minociclina y rifampicina, preferentemente en el que el polímero es politetrafluoroetileno, poliuretano, silicona, un cloruro de polivinilo (PVC), un fluoropolímero, o un poliéster, o un copolímero o mezcla de los mismos, y en el que una superficie del polímero está revestida con un revestimiento polimérico que comprende un compuesto de guanidio.
- 10 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el revestimiento de polímero comprende un poliuretano, una silicona, un vinilo, un fluoropolímero, una olefina, o una mezcla de polímeros o copolímero de los mismos, y/o en el que el revestimiento de polímero es un revestimiento de poliuretano, preferentemente en el que el revestimiento de poliuretano tiene un durómetro de A o D, o el revestimiento comprende una mezcla de poliuretanos de poliéster alifáticos de durómetro A y D, y/o preferentemente en el que el poliuretano comprende clorhexidina.
- 15 3. El dispositivo médico de las reivindicaciones 1-2, en el que el revestimiento polimérico comprende además sulfonato de mercaptoetano (MeSNA) y/o en el que el dispositivo médico comprende además un inhibidor de la trombina, un inhibidor de las plaquetas, un agente antiinflamatorio, un agente antifibrótico o un vasodilatador.
- 20 4. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la superficie del dispositivo médico está revestida con un polieteruretano hidrogel, preferentemente un polímero de poliéster poliuretano alifático o un copolímero de poliuretano.
5. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que una superficie del dispositivo médico, preferentemente un catéter, preferentemente un catéter de drenaje o un catéter vascular, está revestida o impregnada con un quelante, preferentemente EDTA disódico de calcio.
6. El dispositivo médico de la reivindicación 5, en el que el catéter está revestido con clorhexidina, siendo dicha clorhexidina el compuesto de guanidio comprendido en el revestimiento polimérico.

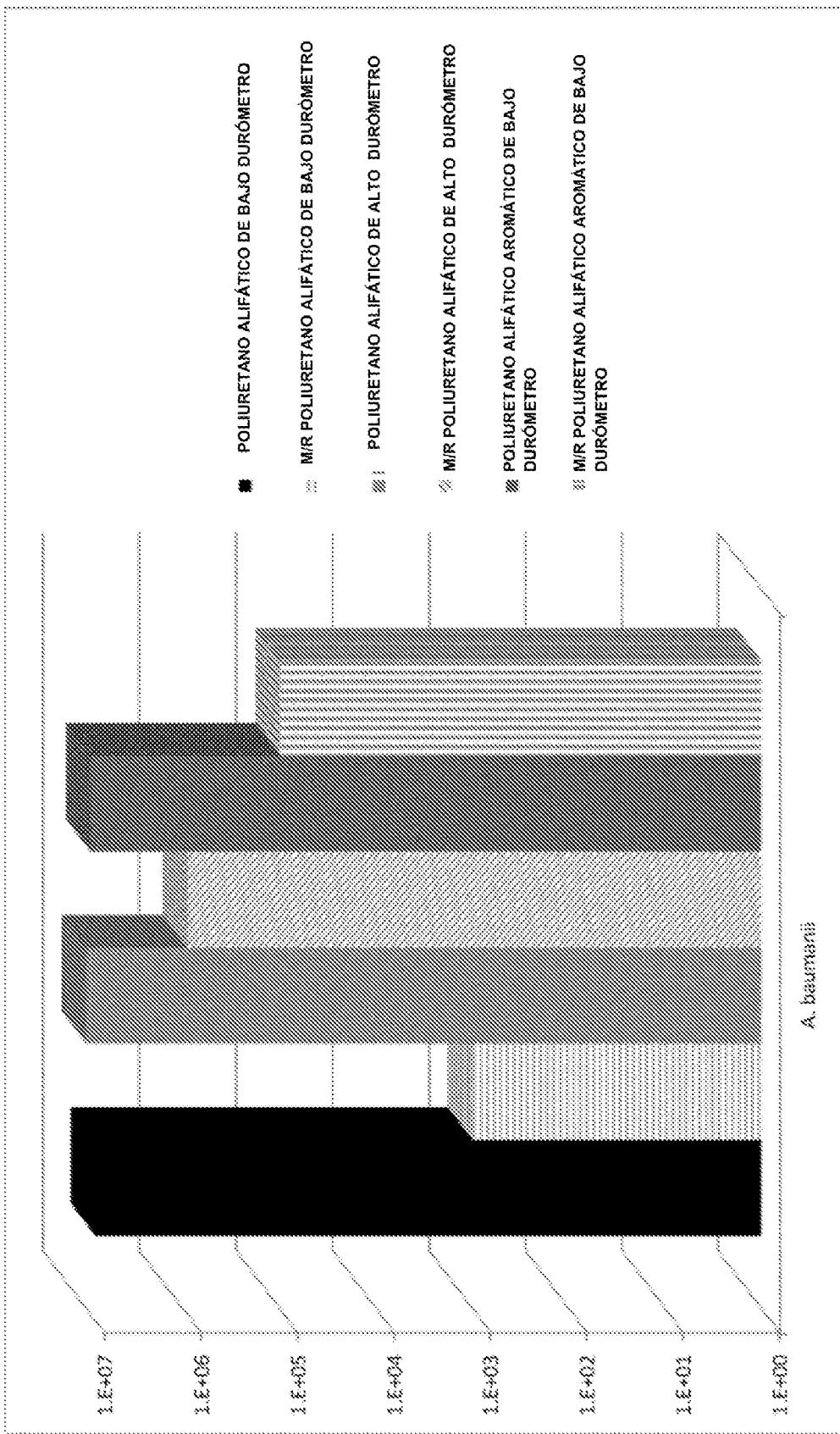


FIG. I

A. bauensis

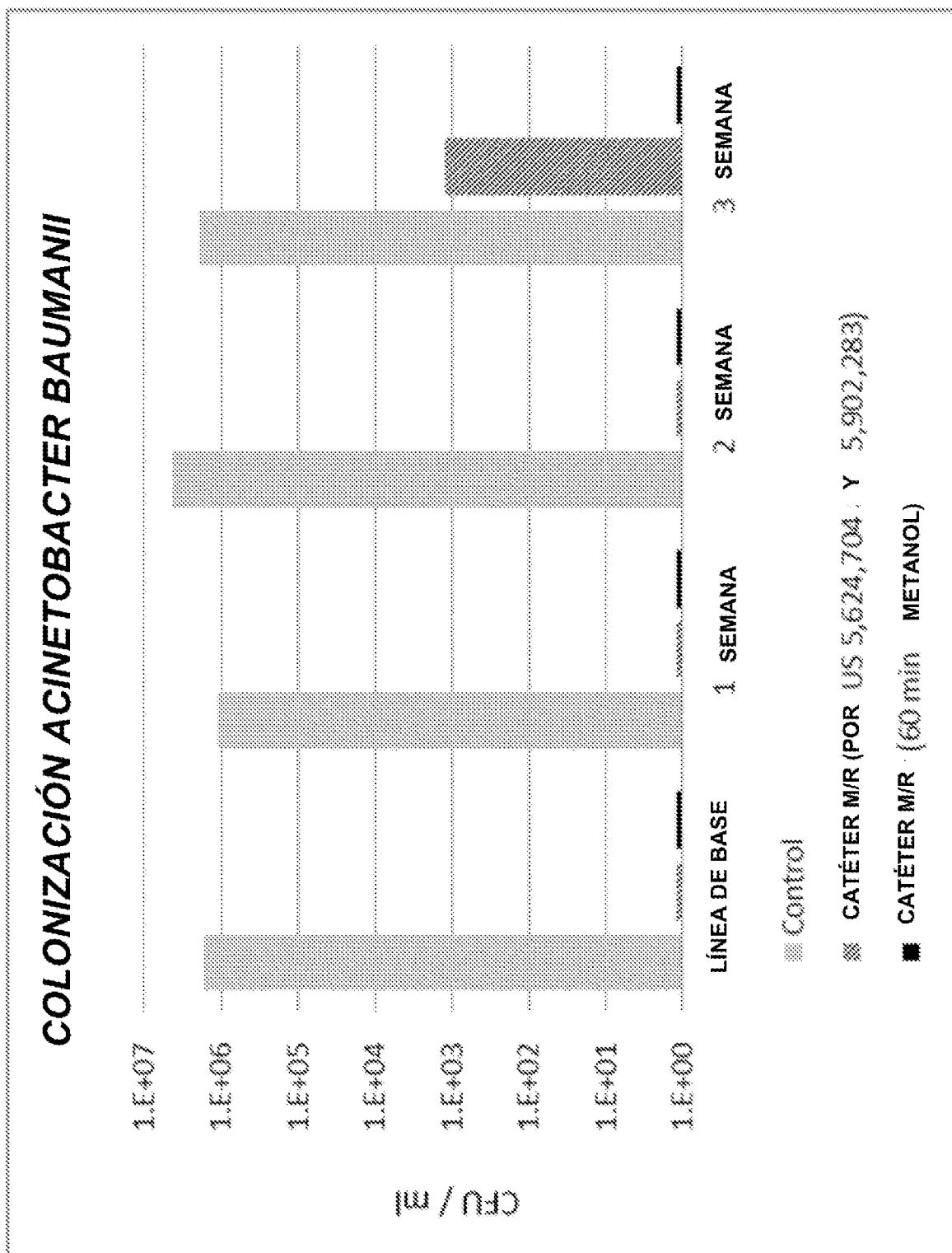


FIG. 2

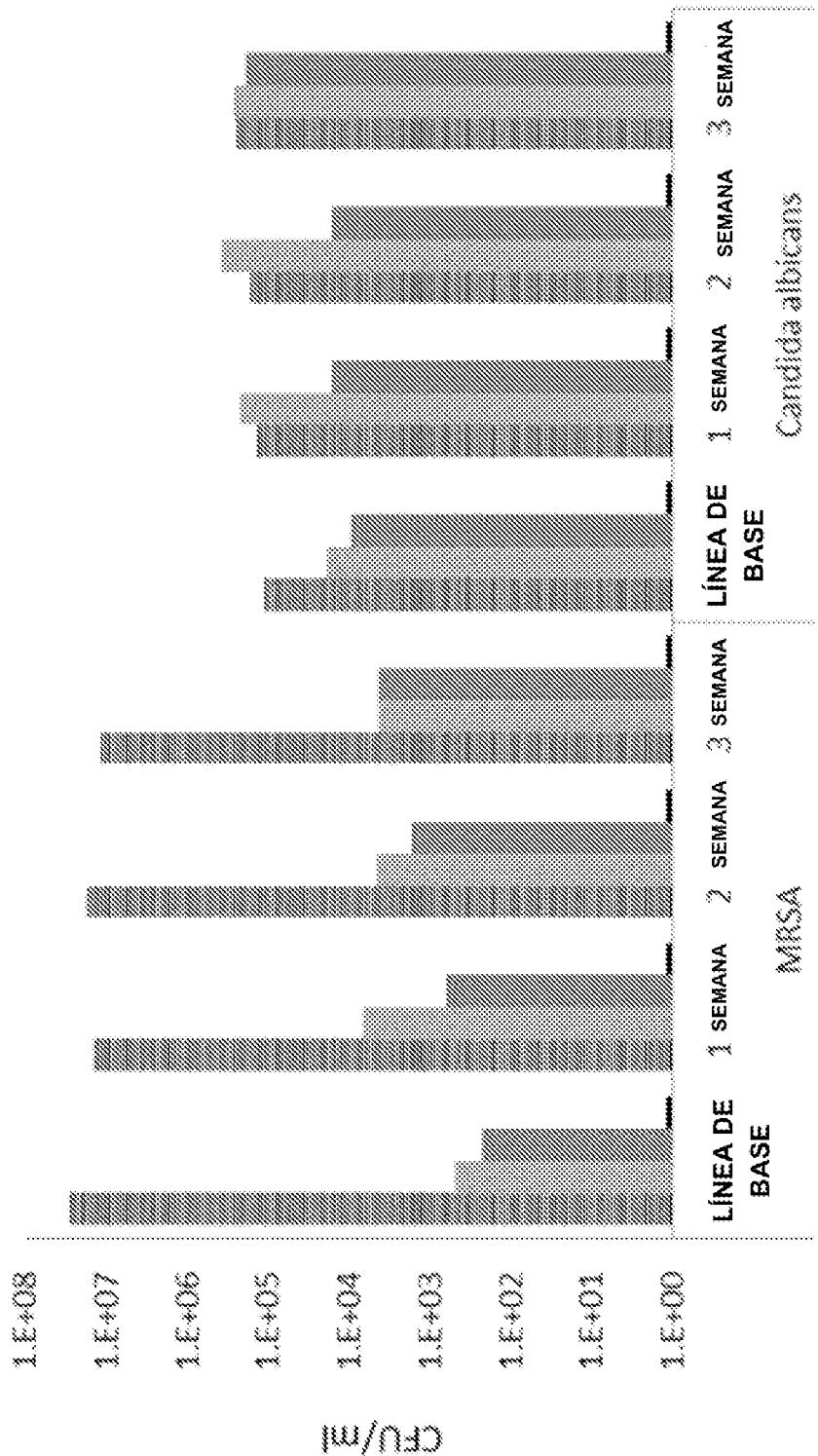
DURABILIDAD ANTIMICROBIAL DE DIFERENTES TRATAMIENTOS DE CATÉTER

FIG. 3

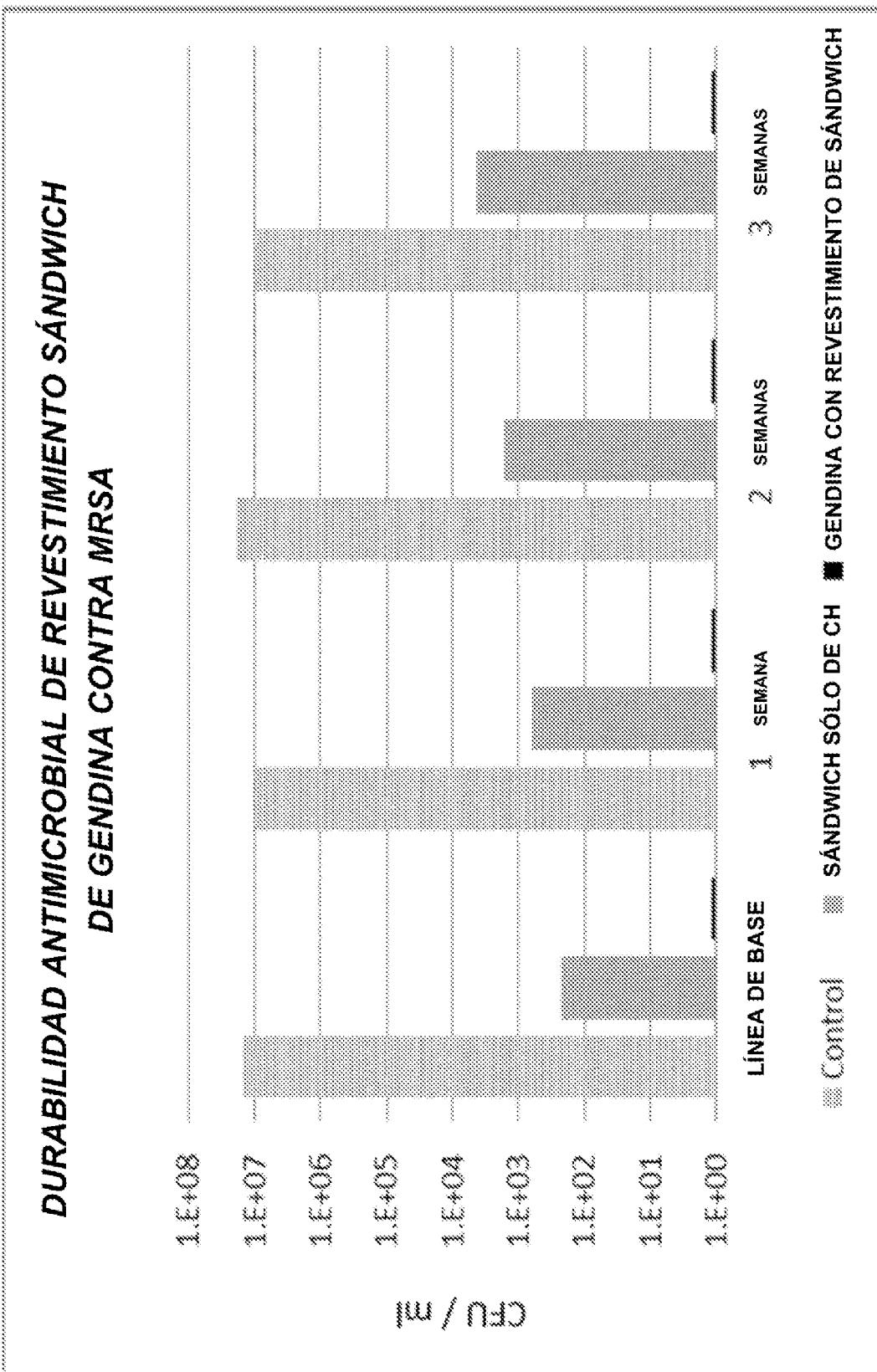


FIG. 4

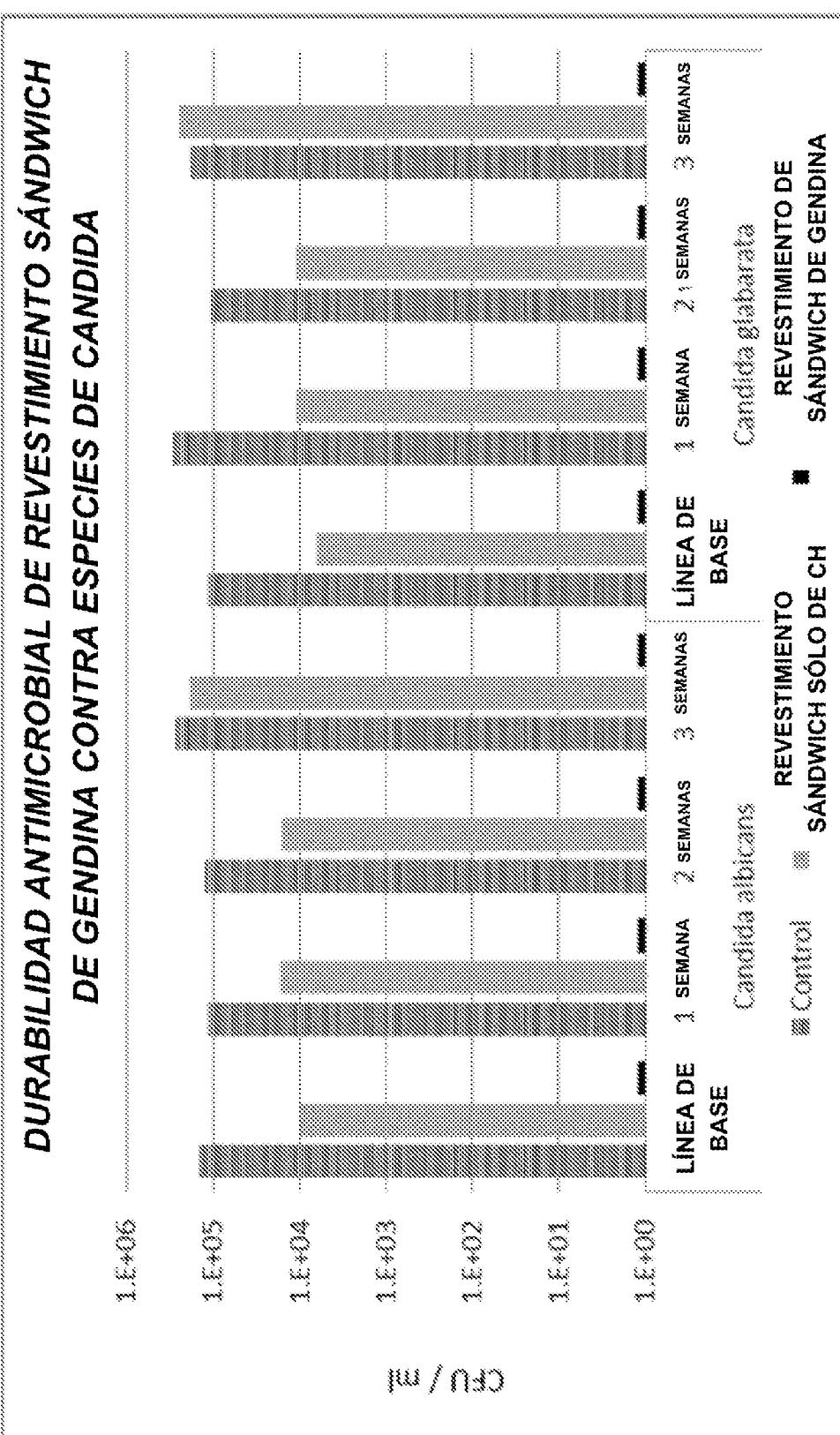


FIG. 5

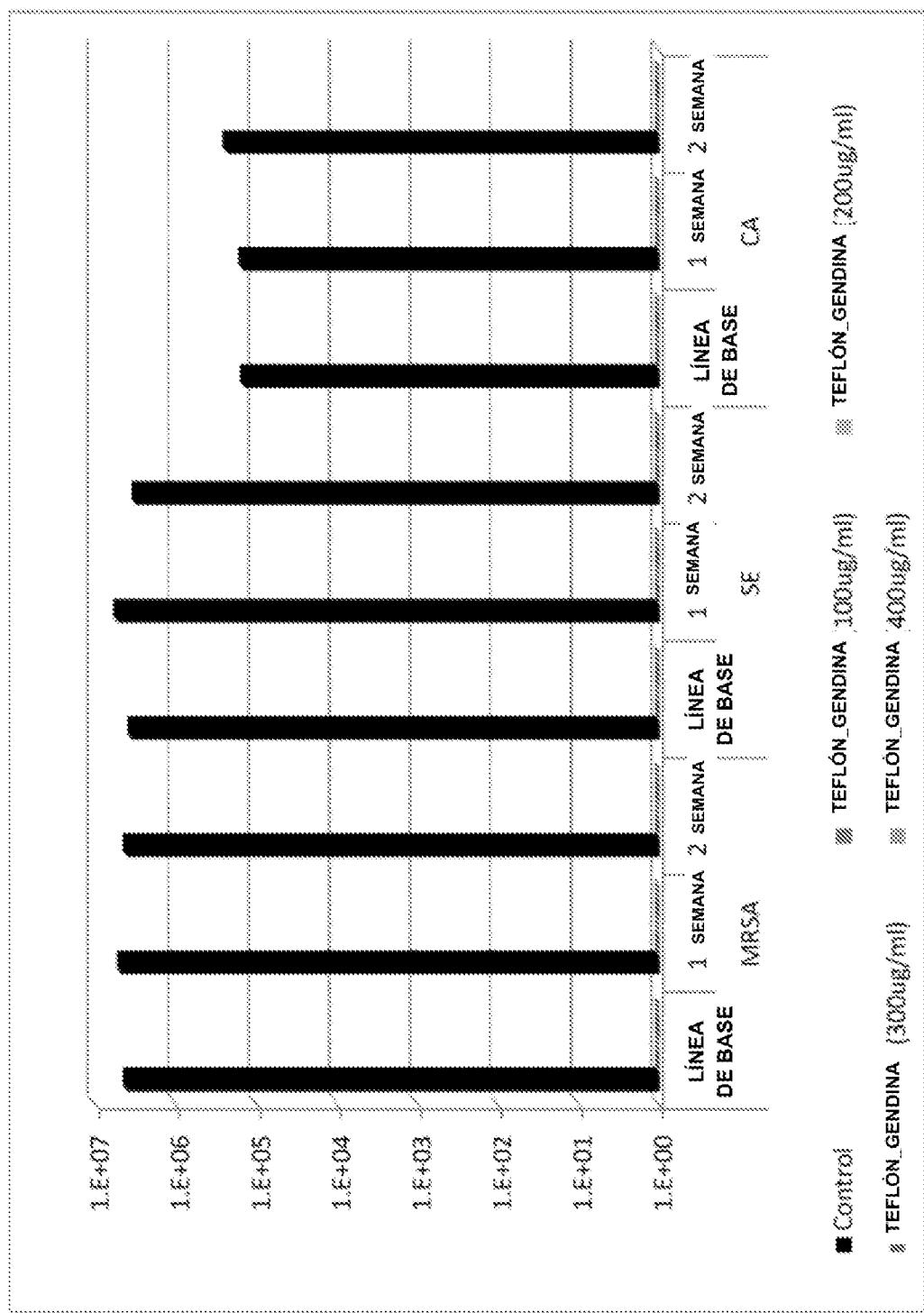
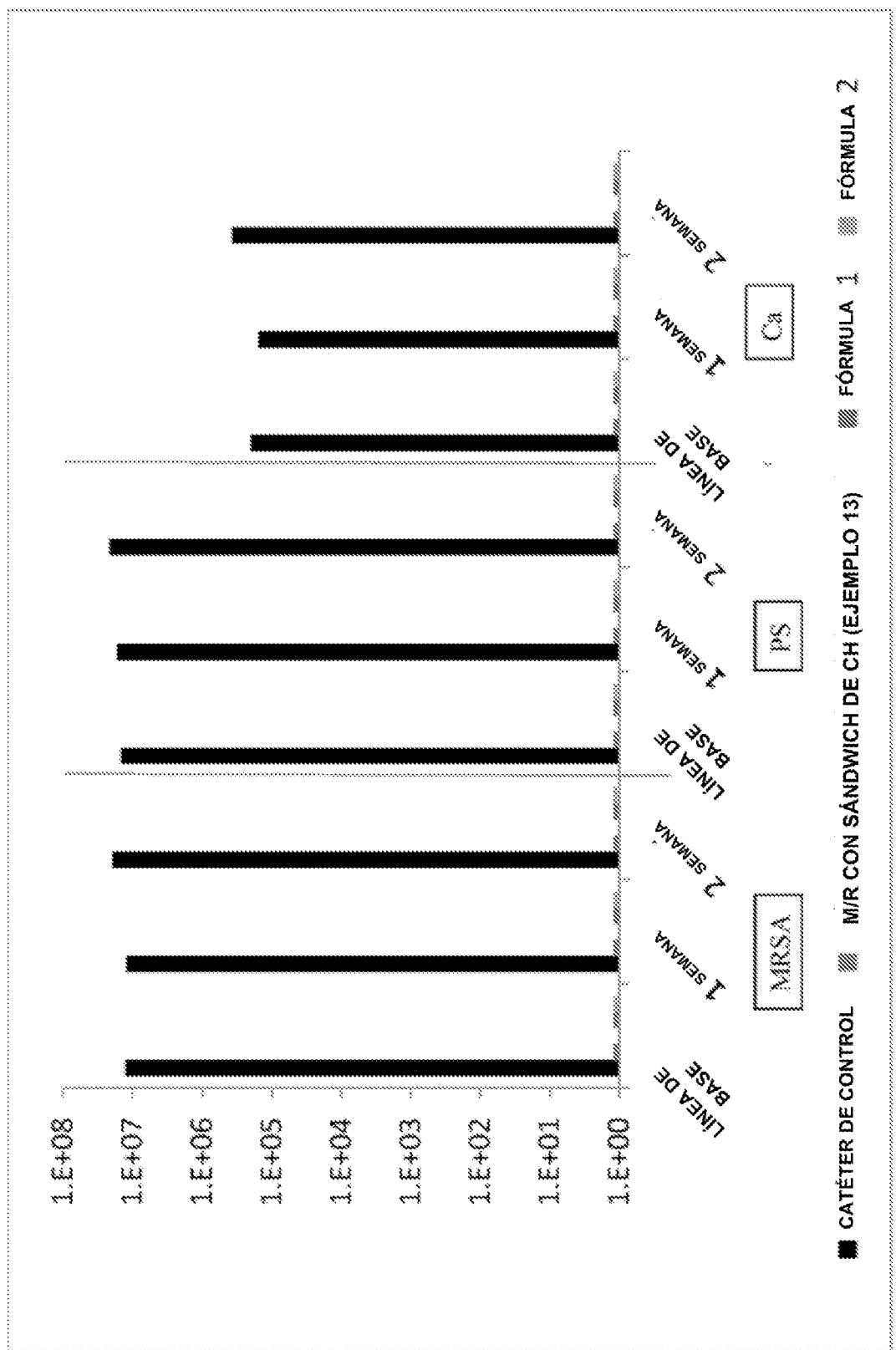


FIG. 6



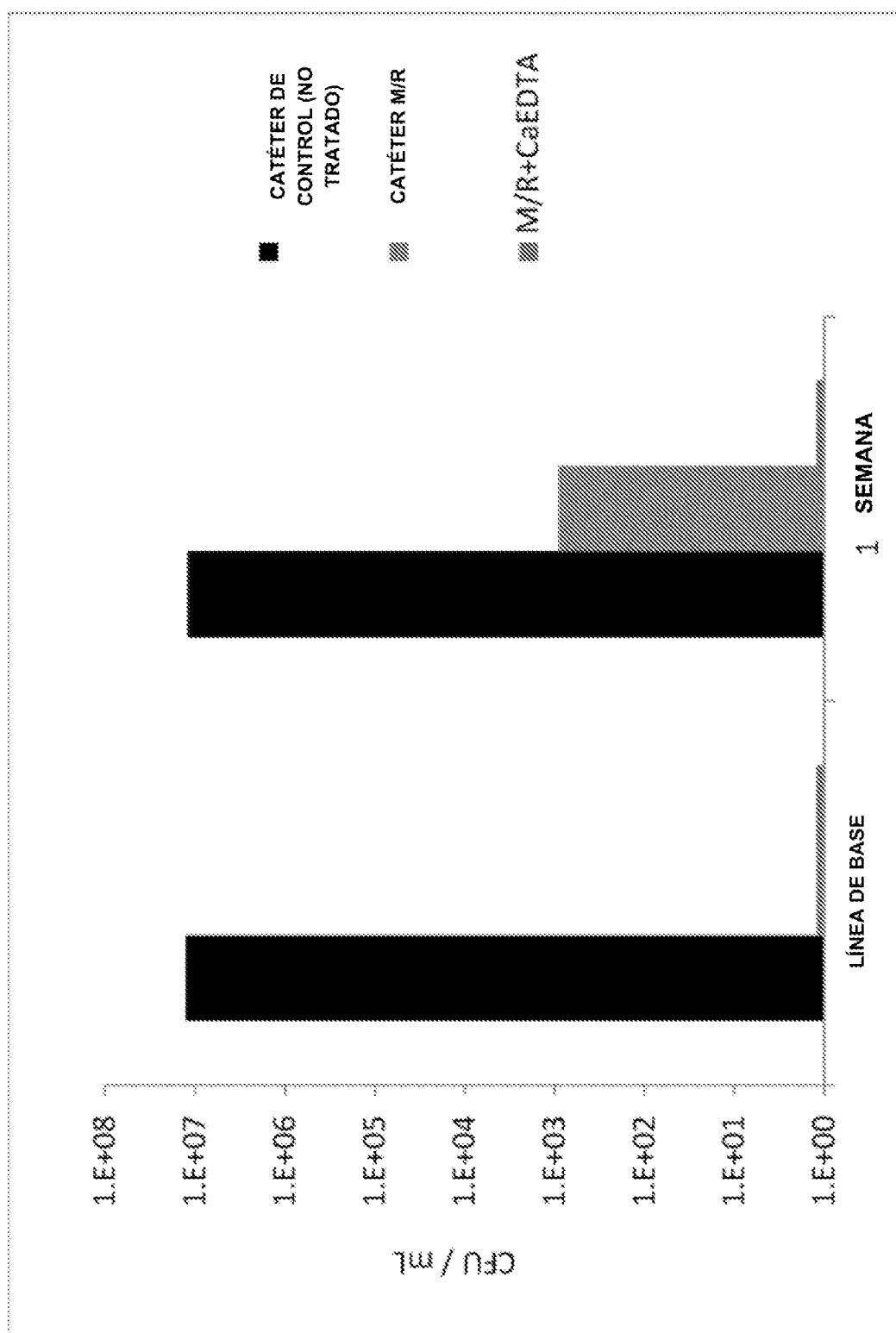


FIG. 8

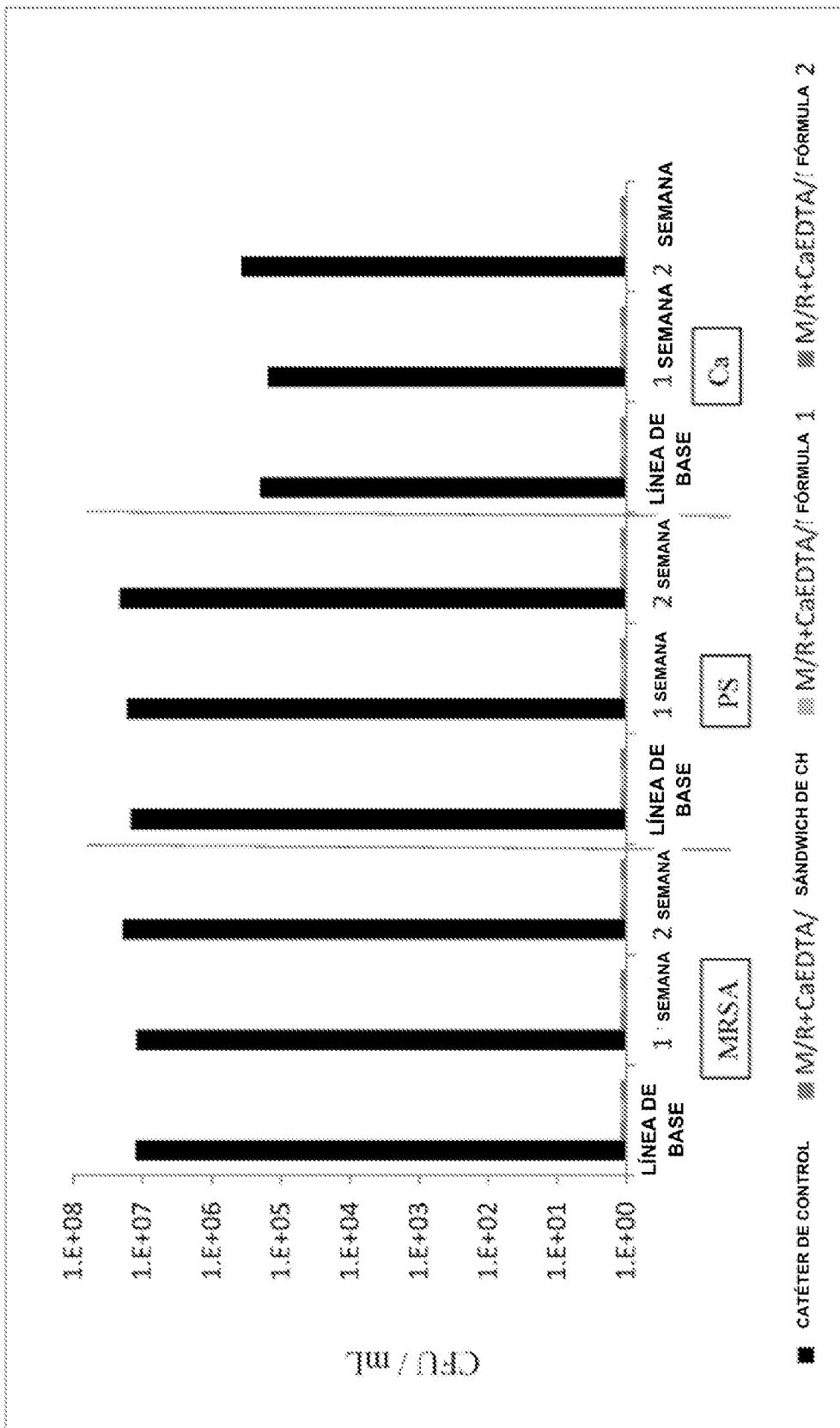


FIG. 9

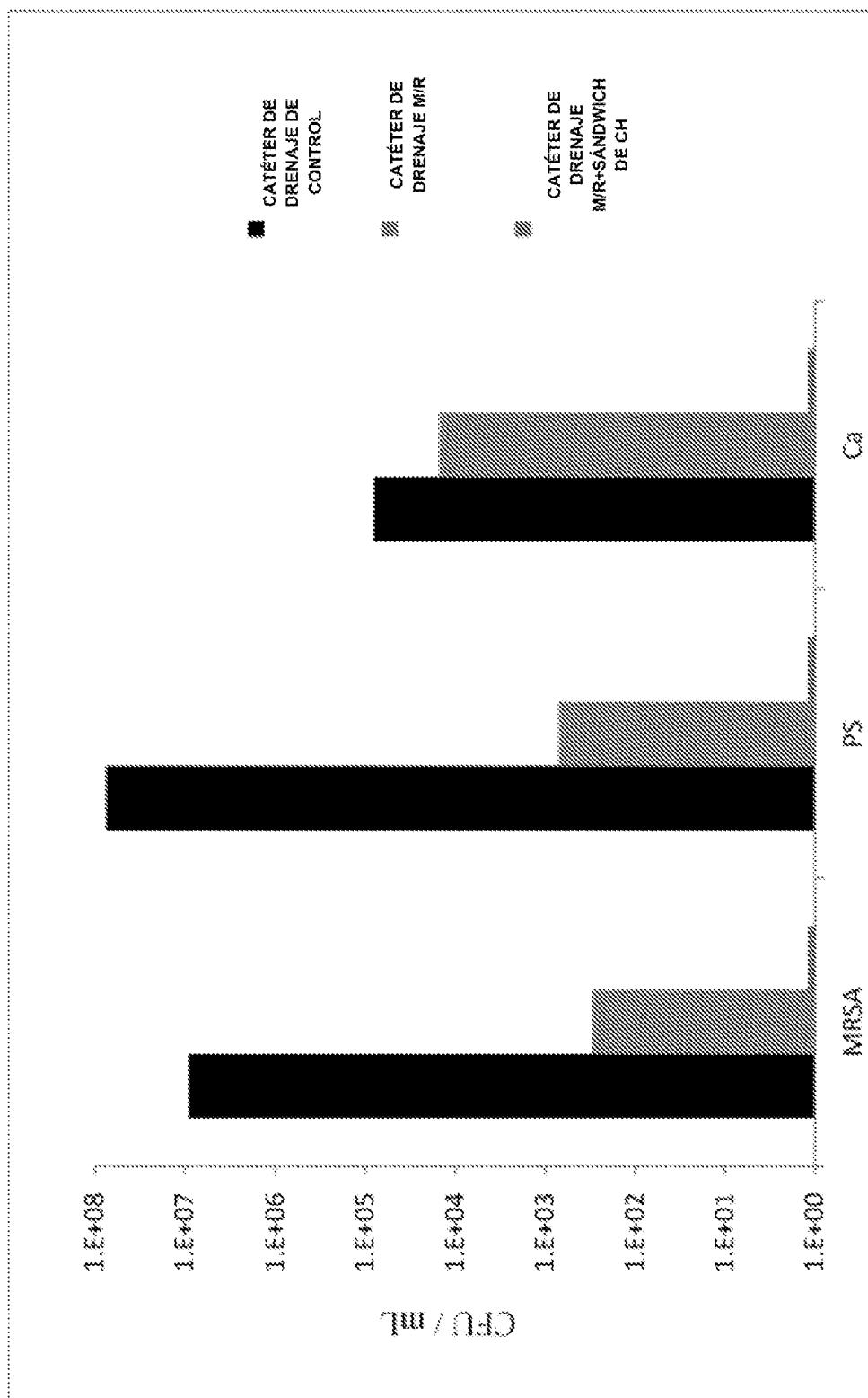


FIG. 10