



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 284**

(51) Int. Cl.:
A61L 29/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99964997 .3**

(86) Fecha de presentación : **16.11.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1133327**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2001**

(54) Título: **Revestimiento de polímero hidrófilo antibiótico.**

(30) Prioridad: **23.11.1998 US 197815**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(73) Titular/es: **Agion Technologies, Inc.**
60 Audubon Road
Wakefield, Massachusetts 01880, US

(72) Inventor/es: **Trogolo, Jeffrey, A. y**
Barry, John, E.

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Revestimiento de polímero hidrófilo antibiótico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a revestimientos de polímero hidrófilo que presentan propiedades antimicrobianas.

Antecedentes de la invención

10

Se ha demostrado que numerosos iones metálicos presentan actividad antibiótica, incluyendo los iones plata, cobre, cinc, mercurio, estaño, plomo, bismuto, cadmio, cromo y talio. Existe la teoría de que estos iones metálicos antibióticos ejercen sus efectos desorganizando los sistemas de respiración y transporte de electrones en el momento de la absorción en células bacterianas o de hongos. Los iones metálicos antimicrobianos de plata, cobre, cinc y oro, en particular, se

15

consideran seguros para su utilización *in vivo*. Los iones de plata antimicrobianos son particularmente útiles para utilidades *in vivo* debido a que no son sustancialmente absorbidos en el cuerpo.

Se han impregnado iones de plata en las superficies de implantes médicos, como se describe en la patente US n° 5.474.797. Los iones plata se han incorporado asimismo en catéteres, como se describe en la patente US n° 5.520.664. Los productos descritos en estas patentes, sin embargo, no presentan un efecto antibiótico durante un periodo de tiempo prolongado porque se forma típicamente una capa de pasivación en el revestimiento de ión de plata. Esta capa reduce la velocidad de liberación de los iones plata del producto, produciendo una eficacia antibiótica menor. Además, la capa que contiene la plata se decolora frecuentemente, provocando que los productos presenten un aspecto deficiente. La decoloración es producida por una alta velocidad de liberación del flujo de ión plata en los alrededores.

25

Pueden prepararse zeolitas antibióticas sustituyendo todos o parte de los iones intercambiables con ión en zeolita con iones metálicos antibióticos, como se describe en las patentes US n° 4.011.898; n° 4.938.955; n° 4.906.464 y n° 4.775.585. Los polímeros que incorporan zeolitas antibióticas se han utilizado para construir frigoríficos, lavavajillas, hornillos para arroz, película de plástico, tablas para picar carne, botellas de vacío, cubetas de plástico y contenedores de basura. Otros materiales en los que se han incorporado zeolitas antibióticas incluyen suelos, papel para paredes,

30

ropa, pintura, servilletas, piezas de plástico para automóviles, bicicletas, plumas, juguetes, arena y hormigón. Ejemplos de dichas utilidades se describen en las patentes US n° 5.714.445; n° 5.697.203; n° 5.562.872; n° 5.180.585; n° 5.714.430 y n° 5.102.401.

Los revestimientos hidrófilos con baja fricción se han aplicado a dispositivos médicos tales como catéteres. Véase, por ejemplo, la patente US n° 5.509.899. Dichos revestimientos son muy deseables para permitir la fácil inserción en el cuerpo. Los revestimientos hidrófilos, sin embargo, son excelentes lugares de cultivo para bacterias.

35

La patente US n° 4.923.450 da a conocer un catéter con un revestimiento de zeolita antibiótica. La patente US n° 5.100.671 describe un artículo médico que se conforma utilizando caucho de silicona que contiene zeolita antibiótica. Sin embargo, la utilización de zeolita antibiótica convencional, tal como se describe en la patente US n° 4.011.898, produce un catéter que presenta decoloración severa. Por ejemplo, un catéter construido según la patente US n° 4.923.450 que presenta un revestimiento de material de zeolita antibiótica de la patente US n° 4.011.898 adherido a su superficie presenta decoloración en días.

45

Un catéter convencional está típicamente compuesto de un polímero hidrófobo. Cuando se incorpora zeolita antibiótica en dicho catéter, sin embargo, el agua es incapaz de alcanzar la zeolita en el conjunto del material. El conjunto de la zeolita resulta, por lo tanto, ineficaz contra las bacterias que rodean el catéter, ya que solamente es activa la zeolita en la superficie del catéter.

50

La patente US n° 5.305.827 describe un revestimiento hidrófilo antimicrobiano para intercambiadores de calor. El revestimiento incluye óxido de plata, para inhibir el crecimiento microbiano y mejorar la adherencia a las superficies de transferencia de calor de un intercambiador de calor. Sin embargo, este revestimiento presenta decoloración severa y típicamente es eficaz como antimicrobiano durante 3 días o menos.

55

La solicitud de patente japonesa n° 03347710 se refiere a un nuevo vendaje de tela no tejida que contiene fibras sintéticas y fibras hidrófilas. Las fibras sintéticas contienen zeolita que se intercambia por iones con iones de plata, cobre o cinc.

La patente US n° 4.923.450 da a conocer zeolita que se incorpora al conjunto de los materiales. Cuando la zeolita está compuesta convencionalmente en polímeros, sin embargo, la zeolita se aglomera con frecuencia, produciendo poca dispersión de la zeolita en el polímero. Cuando dicho material es moldeado o extraído, la superficie del polímero está granulada en lugar de plana. La escasa dispersión de la zeolita puede asimismo producir cambios en las propiedades globales del polímero, tal como una reducción en la resistencia a la tracción. Algunos cambios significativos en el conjunto de propiedades de los dispositivos médicos, tales como catéteres, sin embargo, producen una necesidad de buscar una depuración reguladora por la US Food and Drug Administration (FDA), que es un proceso costoso y que lleva tiempo.

65

Además, los presentes inventores han descubierto que las zeolitas antibióticas que se amasan convencionalmente en muchos materiales poliméricos producen un aspecto “brumoso” y decoloración. Éste parece resultar asimismo de la dispersión inadecuada de la zeolita, es decir, la formación de agregados de zeolita en el material, y la intrusión de aire o de agua durante el proceso de amasado.

La patente US nº 4.938.958 describe zeolitas antibióticas en las que una parte de los iones intercambiables por iones en la zeolita se sustituyen por amonio. Esto da como resultado un producto que presenta decoloración reducida. Sin embargo, como se describe en la patente US nº 4.938.955, resulta necesario con frecuencia añadir un inhibidor orgánico de decoloración, además de la zeolita antibiótica, para prevenir de manera adecuada la decoloración de la resina en la que se incorpora la zeolita. Los inhibidores de decoloración con frecuencia no son compatibles y no pueden incorporarse en dispositivos sanitarios. Además, la incorporación de un inhibidor de decoloración orgánico en el material polimérico de un dispositivo sanitario puede producir cambios en las propiedades del conjunto del material que son muy indeseables.

Por consiguiente, existe necesidad de un revestimiento de polímero hidrófilo que contenga un material antimicrobiano que libere iones metálicos antibióticos y evite la acumulación de partículas antibióticas. Además, existe necesidad de un revestimiento de polímero hidrófilo que contenga un material antimicrobiano que no se decolore.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un sustrato revestido de antibiótico que comprende una composición con revestimiento antibiótico revestida sobre un sustrato, comprendiendo dicha composición de revestimiento antibiótico un polímero hidrófilo y presentando partículas cerámicas dispersadas que contienen ión metálico antibiótico en la misma en el que el polímero hidrófilo se selecciona de entre el grupo constituido por polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamida, N-vinil-2-pirrolidinona y poliuretano hidrófilo permitiendo dicho polímero hidrófilo la liberación de una cantidad eficaz desde un punto de vista microbicida de los iones del metal antibiótico. La composición del revestimiento está formada por un polímero hidrófilo con partículas cerámicas antibióticas dispersadas en éste, preferentemente, sin agregación sustancial de partículas.

Asimismo, se proporciona un artículo que comprende un sustrato revestido de antibiótico como se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una solución de revestimiento antibiótico que tiene del 0,01 al 50% en peso de sólidos dispersados en un disolvente orgánico, comprendiendo dichos sólidos del 0,01 al 90% en peso de ión metálico antibiótico que contiene partículas cerámicas y del 10 al 99,99% en peso de polímero hidrófilo, en el que el polímero hidrófilo se selecciona de entre el grupo constituido por polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamida, N-vinil-2-pirrolidinona y poliuretano hidrófilo.

Todavía otra forma de realización de la invención consiste en un procedimiento para revestir un revestimiento hidrófilo antibiótico sobre un sustrato que comprende: (a) proporcionar una solución de revestimiento hidrófilo antibiótico como se definió anteriormente; y (b) aplicar dicha solución de revestimiento a dicho sustrato.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 presenta un catéter que presenta un revestimiento hidrófilo antibiótico sobre el mismo según la invención.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se utiliza una composición hidrófila antibiótica para revestir un sustrato. La composición contiene un polímero hidrófilo con partículas cerámicas antibióticas dispersadas en el mismo.

Las partículas cerámicas antibióticas incluyen, pero no se limitan a, zeolitas, hidroxiapatita, fosfatos de circonio y otras cerámicas de intercambio iónico. Las partículas de hidroxiapatita que contienen metales antimicrobianos se describen por ejemplo, en la patente US nº 5.009.898. Los fosfatos de circonio que contienen metales antimicrobianos se describen, por ejemplo, en las patentes US nº 5.296.238; nº 5.441.717 y nº 5.405.644. Preferentemente, se utiliza zeolita antibiótica que contiene iones metálicos antibióticos de intercambiados con iones.

El revestimiento presenta preferentemente un espesor comprendido entre aproximadamente 0,1 μm y aproximadamente 5 mm, más preferentemente, entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 100 μm , aún más preferentemente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 μm . Como apreciarán los expertos en la materia, sin embargo, el espesor óptimo del revestimiento empleado dependerá del sustrato que se revista.

Los polímeros hidrófilos útiles en la presente invención son polihidroxietil metacrilato, poliacrilamida, polidimetilsiloxano, N-vinil-2-pirrolidinona, poliuretano hidrófilo y similares. Preferentemente, el polímero hidrófilo es poliuretano hidrófilo, tal como el poliuretano TECOPHILICTM comercializado por Thermedics of Woburn, MA.

Una cantidad de cerámica antibiótica se dispersa en el polímero hidrófilo que es eficaz para liberar los iones metálicos antibióticos en una cantidad eficaz desde un punto de vista microbicida. En las formas de realización del dispositivo sanitario de la presente invención, el revestimiento preferentemente presenta una velocidad de liberación comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 ppb de iones plata eficaces desde un punto de vista microbicida en contacto del dispositivo sanitario con los tejidos corporales o cuando se contamina fuera del cuerpo con, p. ej., microbios transferidos de manos al descubierto, durante un periodo de más de 1 semana.

En las partículas de zeolita antibiótica utilizadas en la forma de realización preferida de la presente invención, los iones intercambiables de iones presentes en la zeolita, tales como los iones de sodio, iones de calcio, iones de potasio e iones de hierro se sustituyen parcialmente por iones de amonio y de metal antibiótico. Dichos iones pueden coexistir en la partícula de zeolita antibiótica ya que no impiden el efecto bactericida. Ejemplos de iones metálicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, los iones de plata, cobre, cinc, mercurio, estaño, cromo, bismuto, cadmio, cromo y talio. Preferentemente los iones metálicos antibióticos son iones de plata, cobre o cinc, y más preferentemente se utiliza la plata. Los iones metálicos antibióticos pueden incorporarse en la zeolita por sí mismos o en una mezcla.

El ión del metal antibiótico está preferentemente presente en el intervalo comprendido entre 0,1 y aproximadamente 15% en peso de zeolita referido al 100% de peso total de zeolita. En una forma de realización, la zeolita contiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15% en peso de iones plata y desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8% en peso de iones de cobre o de cinc. Aunque el ión amonio puede estar contenido en la zeolita a una concentración tan alta como aproximadamente 20% en peso o menos de zeolita, es deseable limitar el contenido de iones amonio entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5% en peso de la zeolita, más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,0% en peso, y aun más preferentemente, entre 0,5 y aproximadamente 1,5% en peso.

Las zeolitas antibióticas, incluyendo las zeolitas antibióticas dadas a conocer en la patente US nº 4.938.958, son bien conocidas y pueden prepararse para utilización en la presente invención utilizando procedimientos conocidos. Éstos incluyen las zeolitas antibióticas descritas en la patente US nº 4.938.958.

Pueden utilizarse zeolitas naturales o zeolitas sintéticas para preparar las zeolitas antibióticas utilizadas en la presente invención. "Zeolita" es un aluminosilicato que presenta una estructura con esqueleto tridimensional que está representada por la fórmula: $\text{XM}_2/\text{nO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{YSiO}_2 \cdot \text{ZH}_2\text{O}$. M representa un ión intercambiable por iones, generalmente un ión metálico monovalente o divalente; n representa la valencia atómica del ión (metal); X e Y representan los coeficientes del óxido metálico y de sílice, respectivamente; y Z representa el número de moléculas de agua de recristalización. Ejemplos de dichas zeolitas incluyen las zeolitas tipo A, zeolitas tipo X, zeolitas tipo Y, zeolitas tipo T, zeolitas con alto contenido en sílice, sodalita, mordenita, analcita, clinoptilolita, chabazita y erionita. La presente invención no se limita a la utilización de estas zeolitas específicas.

Las capacidades de intercambio iónico de estas zeolitas son las siguientes: zeolita tipo A = 7 meq/g; zeolita tipo X = 6,4 meq/g; zeolita tipo Y = 5 meq/g; zeolita tipo T = 3,4 meq/g; sodalita = 11,5 meq/g; mordenita = 2,6 meq/g; analcita = 5 meq/g; clinoptilolita = 2,6 meq/g; chabazita = 5 meq/g; y erionita = 3,8 meq/g. Estas capacidades de intercambio iónico son suficientes para que las zeolitas experimenten intercambio iónico con iones de amonio y de metal antibiótico.

La superficie específica de las partículas de zeolita preferidas es preferentemente por lo menos de 150 m²/g (zeolita anhidra como patrón) y la relación molar $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ en la composición de zeolita es preferentemente inferior a 14 y más preferentemente inferior a 11.

Los iones metálicos antibióticos utilizados en las zeolitas antibióticas deberían retenerse sobre las partículas de zeolita mediante una reacción de intercambio iónico. Los iones metálicos antibióticos que se adsorben o se unen sin una reacción de intercambio iónico presentan un efecto bactericida disminuido y su efecto antibiótico no es de larga duración. No obstante, puede presentar ventajas para comunicar una rápida acción microbicida mantener una cantidad suficiente de ión metálico adsorbido en la superficie.

En el procedimiento de intercambio iónico, los iones metálicos antibióticos tienden a convertirse en sus óxidos, hidróxidos y sales básicas ya sea en los microporos o en las superficies de la zeolita y también tienden a depositarse ahí, particularmente cuando la concentración de los iones metálicos en la proximidad de la superficie de la zeolita es alta. Dicha deposición tiende a afectar desfavorablemente las propiedades bactericidas de la zeolita con iones intercambiados.

En una forma de realización de las zeolitas antibióticas, se utiliza un grado relativamente pequeño de intercambio iónico para obtener propiedades bactericidas superiores. Se cree que debe requerirse que por lo menos una parte de las partículas de zeolita retengan iones metálicos que tienen propiedades bactericidas en puntos intercambiables de iones de la zeolita en una cantidad inferior a la de la capacidad de saturación de intercambio iónico de la zeolita. En una forma de realización, la zeolita utilizada en la presente invención conserva iones metálicos antimicrobianos en una cantidad hasta del 41% de la capacidad de intercambio iónico teórica de la zeolita. Dicha zeolita intercambiada con iones con un grado relativamente bajo de intercambio iónico puede prepararse realizando el intercambio iónico que utiliza una solución del ión metálico que presenta una baja concentración en comparación con las soluciones convencionalmente utilizadas para el intercambio iónico.

Una zeolita antibiótico preferida para su utilización en la invención es la zeolita tipo A que contiene ya sea una combinación de plata, cinc y amonio o plata y amonio intercambiados por iones. Dicha zeolita es fabricada por Shinagawa, Inc. con el número de producto AW-10N y está constituida por 0,6% en peso de ión plata intercambiado en partículas de zeolita de tipo A que tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 μm . Otra formulación, AJ-10N, está constituida por aproximadamente el 2% en peso de ión plata intercambiado en partículas de zeolita de tipo A que tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 μm . Incluso otra formulación, AW-80, contiene 0,6% en peso de ión plata intercambiado en partículas de zeolita de tipo A que tienen un diámetro de aproximadamente 1,0 μm . Otra formulación, AJ-80N, está constituida por aproximadamente el 2% en peso de ión plata intercambiado en partículas de zeolita de tipo A que presentan un diámetro de aproximadamente 1,0 μm . Estas zeolitas contienen preferentemente entre aproximadamente 0,5% y 2,5% en peso de ión amonio intercambiado. Las zeolitas se obtienen con frecuencia en lotes principales de polietileno de baja densidad, polipropileno o poliestireno, que contienen el 20% en peso de zeolita.

Un agente de decoloración puede añadirse al polímero hidrófilo antibiótico. El agente de decoloración es preferentemente biocompatible. Los agentes de decoloración preferidos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de decoloración inorgánicos tal como amonio. Más preferentemente, el inhibidor de decoloración inorgánico es un ión amonio intercambiado con iones en la zeolita antibiótica. El polímero hidrófilo antibiótico está preferentemente sustancialmente exento de inhibidores de decoloración orgánicos.

El polímero hidrófilo antibiótico está preferentemente también sustancialmente exento de agregados de zeolita antibiótica. La aglomeración sustancial de la zeolita antibiótica puede evitarse por dispersión de la zeolita en el polímero hidrófilo utilizando las técnicas de composición habituales.

El polímero hidrófilo antibiótico contiene preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10% en peso de zeolita antibiótica referido al 100% del peso total del polímero hidrófilo antibiótico. Más preferentemente, el polímero contiene entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% en peso de zeolita antibiótica y, de la manera más preferida, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1% en peso de zeolita antibiótica.

El sustrato utilizado según la invención puede ser cualquier sustrato al que se adhiera el polímero hidrófilo, incluyendo, pero sin limitarse a, vidrio, plástico (tal como poliuretano, polietileno, cloruro de polivinilo y polipropileno), metal (tales como aluminio, cobre, bronce y acero inoxidable) y telas tejidas y sin tejer.

Según otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo que comprende un sustrato sobre el que está revestido el revestimiento hidrófilo antibiótico como se definió anteriormente. El artículo puede ser un artículo sanitario, tal como un catéter, stent, válvula cardíaca o injerto vascular, un componente de un intercambiador de calor, tal como el depósito, un producto de construcción, tal como papel, envoltorio doméstico o plaquetas, o un producto para transporte o almacenamiento de agua, tal como un forro interior de tubería o tanque.

En una forma de realización, el revestimiento de la presente invención forma una superficie externa y/o interna de un catéter sanitario. Preferentemente, como se muestra en la Figura 1, el catéter 1 está revestido con el revestimiento hidrófilo antimicrobiano, tanto en la cara externa 3 como en la cara interna 5 del catéter para formar un catéter 7 revestido. El polímero hidrófilo absorbe agua, extrayendo así los iones antibióticos en el polímero a la superficie del catéter. Por lo tanto, la zeolita impregnada en el conjunto del polímero es eficaz contra las bacterias sobre la superficie del catéter. Preferentemente, el espesor del revestimiento sobre el catéter está comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 μm y, más preferentemente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 μm .

Se proporciona asimismo una solución de revestimiento según la invención que contiene el polímero hidrófilo definido anteriormente que presenta partículas cerámicas de antibiótico dispersadas en éste en un disolvente orgánico. Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico que disuelva el polímero hidrófilo. Los disolventes preferidos comprenden tetrahidrofurano, dimetilacetamida, metiletilcetona y mezclas de los mismos.

La solución de revestimiento contiene preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50% en peso de sólidos referidos al 100% de peso total de la solución de revestimiento. Más preferentemente, la solución de revestimiento contiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30% en peso de sólidos y, todavía más preferentemente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% en peso de sólidos.

Los sólidos en la solución de revestimiento contienen entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 90% en peso de zeolita antibiótica y entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 99,99% en peso de dicho polímero hidrófilo referido al 100% de sólidos totales en peso. Más preferentemente, los sólidos comprenden entre aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 80% en peso de zeolita antibiótica y entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 99,95% en peso de polímero hidrófilo. Todavía más preferentemente, los sólidos comprenden entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 70% en peso de zeolita antibiótica y entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 99,9% en peso de polímero hidrófilo.

La solución de revestimiento de la invención puede prepararse en primer lugar dispersando zeolita antibiótica en el polímero hidrófilo. Cualquier procedimiento de dispersión es adecuado, pero se realiza preferentemente el mezclado con gran cizallamiento con una prensa de dos husillos. El polímero hidrófilo que contiene las partículas de antibiótico dispersadas se disuelve a continuación en el disolvente orgánico.

Otro procedimiento adecuado para la preparación de la solución de revestimiento antibiótica de la invención es el siguiente. La zeolita antibiótica en una cantidad eficaz se dispersa en un disolvente orgánico para formar una primera solución. El polímero hidrófilo se disuelve en un disolvente orgánico para formar una segunda solución, preferentemente mezclando el polímero en el disolvente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 70°C, más preferentemente, entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 60°C y, aún más preferentemente, entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C. El calentamiento se realiza en un recipiente antideflagrante. La concentración del disolvente en la segunda solución está preferentemente comprendida entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 20% en peso, más preferentemente, entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 15% y, aún más preferentemente, entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 10%. La primera solución y la segunda solución se mezclan a continuación para formar la solución de revestimiento antibiótica de la invención.

El sustrato hidrófilo antibiótico revestido se prepara aplicando la solución de revestimiento hidrófila antibiótica al sustrato. Preferentemente, el tiempo de contacto de la solución de revestimiento con un sustrato polimérico se minimiza, ya que el disolvente de la solución de revestimiento puede disolver el sustrato polimérico. El tiempo de revestimiento, sin embargo, debería ser suficiente para adherir el revestimiento al sustrato. Los procedimientos adecuados de aplicación de la solución de revestimiento al sustrato incluyen, pero no se limitan a, inmersión y atomización. Se prefiere la inmersión. Preferentemente, cuando se aplica la solución de revestimiento, las partículas cerámicas de antibiótico se mantienen en suspensión en la solución.

Puede aplicarse una imprimación al sustrato antes de aplicar el polímero en solución para ayudar a unir el polímero hidrófilo al sustrato.

Si la zeolita no se dispersa adecuadamente en el polímero hidrófilo, la zeolita se aglomera y se adhiere a las partículas de polímero. Los revestimientos producidos sin la adecuada dispersión en el polímero hidrófilo presentan poca eficacia contra las células bacterianas y micóticas y poca adherencia a los sustratos. La aglomeración del polvo de zeolita antibiótica produce asimismo la decoloración del revestimiento.

Las propiedades antibióticas de las partículas de zeolita antibiótica de la invención pueden ensayarse utilizando técnicas de ensayo convencionales, incluyendo por ejemplo la determinación de la concentración mínima inhibidora de crecimiento (MIC) con respecto a una variedad de bacterias, eumicetos y levaduras. En dicha prueba, pueden utilizarse las bacteria relacionadas a continuación:

Bacillus cereus var. mycoides,
Escherichia coli,
Pseudomonas aeruginosa,
Staphylococcus aureus,
Streptococcus faecalis,
Aspergillus niger,
Aureobasidium pullulans,
Chaetomium globosum,
Gliocadium virens,
Penicillium funiculosum,
Candida albicans,
Saccharomyces cerevisiae.

El análisis para la determinación de MIC puede realizarse extendiendo una solución que contiene bacterias para inoculación sobre un medio de cultivo en placa.

La presente invención se explica a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos de realización no limitativos siguientes.

Ejemplo 1

Una muestra de 1" × 1" de poliéster tejido, disponible en Bard Vascular Systems Division como poliéster tejido estilo n° 6103, se revistió con el revestimiento hidrófilo antibiótico de la presente invención de la manera siguiente.

ES 2 284 284 T3

Se preparó una solución de revestimiento que contenía 2,90% en peso de poliuretano hidrófilo disponible como Tecophilic™ de Thermedics of Woburn, MA; 96,81% de tetrahidrofurano; y 0,29% de zeolita AW-10N, disponible en Shinagawa, Inc., y se mezcló con un mezclador de alto cizallamiento.

- 5 Se utilizó un cuentagotas ocular para aplicar la solución de revestimiento a la muestra de poliéster. A continuación la muestra de poliéster se pulverizó con aire para eliminar el polvo en exceso y curar el revestimiento.

Ejemplo 2

- 10 Se realizó una prueba de Dow Shaker en la muestra de poliéster preparada en el Ejemplo 1 (denominada en adelante Muestra A) para determinar su efecto inhibidor contra *S. aureus*. La prueba Dow Shaker se basa en el procedimiento de ensayo 0923 de Dow Corporate para la determinación de bacterias aeróbicas por Dow Chemical. La prueba Dow Shaker se describe a continuación.

- 15 Se esterilizó la Muestra A a 121°C durante 15 minutos.

- Se preparó un tubo de cultivo que contiene *S. aureus* añadiendo un disco de *S. aureus* al tubo de cultivo. Se añadió al tubo de cultivo entre aproximadamente 2 y 5 ml de caldo de cultivo. A continuación el tubo de cultivo se agitó con un mezclador de agitación hasta que el disco se disolvió completamente en el caldo de cultivo. Las bacterias en el tubo de cultivo se incubaron durante por lo menos 3 horas a 35°C. El tubo de cultivo se refrigeró a continuación entre aproximadamente 2 y 8°C hasta lo necesario para el análisis.
- 20

- Se extrajo una muestra de 5 ml de bacterias del tubo de cultivo y se agitó en un mezclador de torbellino. Se midió la absorbancia de la muestra a 475 nm con un espectrofotómetro en comparación con la absorbancia del caldo de cultivo mencionada anteriormente. El caldo de cultivo y/o las bacterias del tubo de cultivo se añadieron a la muestra hasta que se obtuvo una absorbancia de aproximadamente 0,1 unidades de absorbancia. Esto corresponde entre aproximadamente 10^5 y aproximadamente 10^6 unidades formadoras de colonia por mililitro (CFU/ml).
- 25

- Se extrajeron 5 ml de suspensión de la muestra y se añadieron a un matraz que contenía 70 ml de tampón esterilizado. La solución resultante contenía entre aproximadamente 10^4 y aproximadamente 10^5 CFU/ml. El matraz se tapó y se agitó en un agitador accionado a muñeca durante 1 minuto a máxima velocidad. Esto se denomina tiempo “0 horas” a continuación.
- 30

- El número de unidades formadoras de colonias en 1 ml de solución se determinó en el tiempo 0 horas por el procedimiento siguiente. Se extrajo 1 ml de solución del matraz y se añadió a un vial que contenía 9 ml de solución tampón para formar una dilución 10:1. La solución se diluyó repetidamente con solución tampón hasta que se obtuvo un recuento de placa entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200 CFU/ml.
- 35

- Se transfirió 1 ml de la solución desde el matraz y cada dilución a placas petri por separado. Se añadieron a cada placa aproximadamente entre 15 y 20 ml de agar-agar fundido. Cada placa se giró 10 veces en el sentido de las agujas del reloj y 10 veces en sentido contrario a las agujas del reloj para distribuir de forma uniforme el agar-agar y las bacterias. A continuación se incubó cada placa durante 18 a 24 horas a 35°C. Se realizó un recuento en placa, en la placa petri que contenía entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200 unidades formadoras de colonias de bacterias para determinar el número de unidades formadoras de colonias.
- 40

- Asimismo, en el tiempo 0 horas, se añadió la muestra A al matraz y se agitó con un agitador actuado a muñeca durante 1 hora. El número de unidades formadoras de colonias en 1 ml de la solución en el matraz se determinó por el procedimiento anterior utilizando 2 placas petri. Si los números de unidades formadoras de colonias en las 2 placas petri no estaban comprendidos dentro del 15% entre sí, se repetía la prueba de Dow Shaker completa.
- 45

- El número de unidades formadoras de colonias en 1 ml de la solución se determinó también después de agitar el matraz con un agitador actuado a muñeca durante 18 y 24 horas.
- 50

- Se analizó una referencia por el mismo procedimiento que la muestra A. La referencia era una muestra 1” × 1” sin tratar de poliéster nº 6103.
- 55

- Los números de unidades formadoras de colonias medidos a las 0 horas, 1 hora, 18 horas y 24 horas para la muestra A y la referencia se presentan en la Tabla 1. Los porcentajes de bacterias destruidas por la muestra A y la referencia en los tiempos de 1 hora, 18 horas y 24 horas se presentan en la Tabla 2.
- 60

65

TABLA 1

Muestra	Recuentos de bacterias de <i>S. aureus</i> (unidades formadoras de colonias)			
	0 horas	1 hora	18 horas	24 horas
Muestra A	780.000	2.145.000	85.000	3.700
Referencia	480.000	12.400.000	4.720.000	4.300.000

TABLA 2

Muestra	% destruidas		
	1 hora	18 horas	24 horas
Muestra A	0	89,10%	99,53%
Referencia	0	0	0

Como se indica en la Tabla 2, la muestra A presentó una inhibición del 99,53% de *S. aureus* después de 24 horas de contacto con las bacterias.

Ejemplo 3

Seguridad y biocompatibilidad

Se realizaron pruebas de seguridad y biocompatibilidad en las zeolitas antibióticas empleadas en la invención. Se emplearon procedimientos ISO 10993-1. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Citotoxicidad: no tóxico
Toxicidad aguda generalizada: no tóxico
Toxicidad intracutánea: aprobado
Prueba de irritación de la piel: no irritante
Toxicidad crónica: ningún efecto observable
Hemólisis <i>in vitro</i> : no hemolítico
Prueba de implante en el músculo de 30 días: aprobado
Prueba de implante en el músculo de 60 días: aprobado
Prueba de implante en el músculo de 90 días: aprobado
Prueba de mutagenicidad de Ames: aprobado
Pirogenicidad: no pirógeno

Por lo tanto, las zeolitas antibióticas son excepcionalmente adecuadas bajo toxicidad y patrones de biocompatibilidad relevantes para su utilización en artículos revestidos con las zeolitas antibióticas.

Aunque las formas de realización preferidas de la invención se han descrito en los ejemplos anteriores, los expertos en la materia apreciarán que pueden introducirse varios cambios y modificaciones en las mismas sin apartarse del espíritu y del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Sustrato revestido de antibiótico que comprende una composición de revestimiento antibiótico revestida sobre un sustrato, comprendiendo dicha composición de revestimiento antibiótico un polímero hidrófilo y presentando partículas cerámicas que contienen ión metálico antibiótico dispersadas en la misma en el que el polímero hidrófilo se selecciona de entre el grupo constituido por polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamida, N-vinil-2-pirrolidinona y poliuretano hidrófilo permitiendo dicho polímero hidrófilo la liberación de una cantidad eficaz desde un punto de vista microbiocida de los iones metálicos antibióticos.
2. Sustrato revestido de antibiótico según la reivindicación 1, en el que las partículas de cerámica antibióticas son partículas de cerámica de tipo intercambio por iones que contienen ión metálico antibiótico seleccionadas de entre el grupo constituido por zeolitas, hidroxiapatitas y fosfatos de circonio.
3. Sustrato revestido de antibiótico según la reivindicación 1, en el que dicho ión metálico antibiótico se selecciona de entre el grupo constituido por plata, cobre, cinc, mercurio, estaño, plomo, bismuto, cadmio, cromo y talio.
4. Sustrato revestido de antibiótico según la reivindicación 3, en el que las partículas de cerámica antibióticas son zeolita intercambiada por iones.
5. Sustrato revestido de antibiótico según la reivindicación 4, en el que dicha zeolita intercambiada por iones comprende además iones de amonio intercambiados por iones.
6. Sustrato revestido de antibiótico según la reivindicación 1, en el que el revestimiento hidrófilo comprende además un agente de decoloración inorgánico.
7. Artículo que comprende un sustrato revestido de antibiótico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato es un artículo sanitario.
8. Artículo según la reivindicación 7, en el que dicho artículo sanitario es un catéter o un stent.
9. Artículo que comprende un sustrato revestido de antibiótico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato es un componente de un intercambiador de calor.
10. Artículo que comprende un sustrato revestido de antibiótico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato es un producto de construcción.
11. Artículo que comprende un sustrato revestido de antibiótico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato es un producto para el transporte de agua o para el almacenamiento de agua.
12. Solución de revestimiento antibiótico que presenta del 0,01 al 50% en peso de sólidos dispersados en un disolvente orgánico, comprendiendo dichos sólidos del 0,01 al 90% en peso de ión metálico antibiótico que contiene partículas cerámicas y del 10 al 99,99% en peso de polímero hidrófilo, en la que el polímero hidrófilo se selecciona de entre el grupo constituido por polihidroxietilmetacrilato, poliacrilamida, N-vinil-2-pirrolidinona y poliuretano hidrófilo.
13. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que las partículas de cerámica antibióticas son partículas de cerámica de tipo intercambio por iones que contienen ión metálico antibiótico seleccionado de entre el grupo constituido por zeolitas, hidroxiapatitas y fosfatos de circonio.
14. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que las partículas de cerámica antibióticas son zeolita intercambiada por iones.
15. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 14, en la que dicha zeolita antibiótica comprende además iones de amonio intercambiados por iones.
16. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que dicho ión metálico antibiótico se selecciona de entre el grupo constituido por plata, cobre, cinc, mercurio, estaño, plomo, bismuto, cadmio, cromo y talio.
17. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que dicho disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por tetrahidrofurano, dimetilacetamida, metiletilcetona y mezclas de los mismos.
18. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que dicha solución de revestimiento comprende del 0,1 al 30% en peso de sólidos.
19. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que dicha solución de revestimiento comprende del 1 al 20% en peso de sólidos.

ES 2 284 284 T3

20. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que los sólidos de dicha solución de revestimiento comprenden del 0,05 al 80% en peso de las partículas de cerámica antibióticas y del 20 al 99,95% en peso de polímero hidrófilo.

5 21. Solución de revestimiento antibiótico según la reivindicación 12, en la que los sólidos de dicha solución de revestimiento comprenden del 0,1 al 70% en peso de las partículas de cerámica antibióticas y del 30 al 99,9% en peso de polímero hidrófilo.

10 22. Procedimiento para revestir un revestimiento hidrófilo antibiótico sobre un sustrato que comprende las etapas siguientes:

(a) proporcionar una solución de revestimiento hidrófilo antibiótico según una de las reivindicaciones 12 a 21;
y

15 (b) aplicar dicha solución de revestimiento a dicho sustrato.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

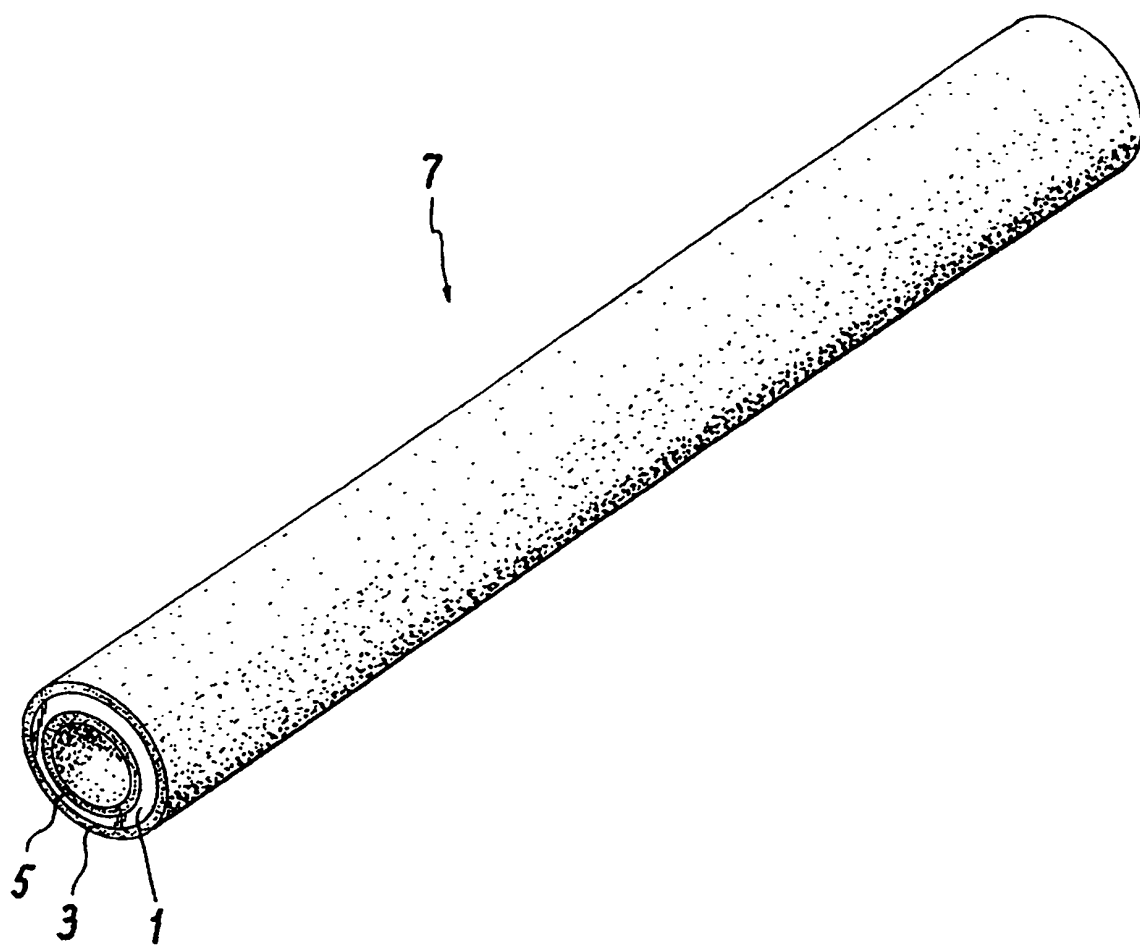


FIG. 1