



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 214**

51 Int. Cl.:  
**A61M 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04714725 .1**

96 Fecha de presentación : **26.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1599248**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Dispositivo médico con un recubrimiento que comprende peróxido de hidrógeno y envase para el mismo.**

30 Prioridad: **26.02.2003 DK 2003 00296**  
**26.02.2003 DK 2003 00298**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.10.2010**

73 Titular/es: **COLOPLAST A/S**  
**Holteham 1**  
**3050 Humlebaek, DK**

72 Inventor/es: **Nielsen, Bo Rud;**  
**Kristiansen, Soren;**  
**Bruun, Bo Kjellman y**  
**Sidenius, Martin**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

**ES 2 346 214 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**

Dispositivo médico con un recubrimiento que comprende peróxido de hidrógeno y envase para el mismo.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un montaje que es útil para proporcionar un dispositivo médico que tiene sobre al menos una parte de su superficie un recubrimiento de una composición polimérica porosa, por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo, en el que dicho recubrimiento comprende un líquido, por ejemplo, un medio líquido dilatado, que comprende peróxido de hidrógeno.

**Antecedentes de la invención**

15 En muchas aplicaciones médicas, está previsto que una composición polimérica que constituye al menos una parte de un dispositivo médico, tal como un recubrimiento hidrófilo, un hidrogel, una estructura, un adhesivo, etc., esté en contacto íntimo con el cuerpo humano. Los dispositivos médicos pueden estar previstos para su introducción en, para cubrir, o para rellenar cavidades humanas. Ejemplos de cavidades, o aberturas, se pueden ser de origen natural tales como la uretra, boca, oído, nariz, ojo, recto, o podrían ser aberturas realizadas por el hombre mediante cirugía o como resultado de una acción planeada, por ejemplo, una cavidad o una abertura en una arteria, una vena, un nódulo linfático, o una abertura en el tracto gastrointestinal, tal como una colostomía, ileostomía, urostomía o una abertura o cavidad que resulta de una acción no anticipada. Dicho dispositivo médico o la composición polimérica también se pueden usar para su localización entre extremidades (piernas, dedos, dedos de los pies, axila) o para la unión física al cuerpo humano como resultado de la participación de un adhesivo.

25 Las composiciones poliméricas de dispositivos médicos se pueden diseñar para que sean blandas y flexibles, y para reducir la fricción entre partes deslizantes. Por ejemplo, para recubrir dispositivos médicos con un recubrimiento hidrófilo se conocen, por ejemplo, catéteres para la introducción en cavidades humanas tales como vasos sanguíneos, órganos digestivos y el sistema urinario. Cuando el recubrimiento se dilata con una disolución acuosa o agua, la superficie del dispositivo médico se vuelve resbaladiza y es muy adecuada para una introducción indolora en una cavidad con un daño mínimo al tejido.

30 Cuando un dispositivo de ese tipo, por ejemplo, un catéter con un recubrimiento hidrófilo, se introduce en una cavidad humana, se puede penetrar la barrera defensiva humana normal dando como resultado la introducción de microbios, es decir, células pequeñas tales como virus, bacterias, hongos, mohos, bacteriófagos, o múltiples células dispuestas o de tipo tisular. Es bien sabido que las personas a las que se les practica de manera intermitente la cateterización uretral como rutina diaria a menudo tienen problemas con infecciones sintomáticas del tracto urinario (UTI). De manera similar, una serie de otros dispositivos médicos que entran en contacto íntimo con los tejidos humanos pueden provocar infecciones microbianas.

40 Se sabe que el peróxido de hidrógeno tiene un efecto antimicrobiano. También se sabe que se descompone fácilmente. Por reacción con iones de metales de transición reducidos tales como hierro (II) y cobre (I), el peróxido de hidrógeno se descompone por la reacción de Fenton para formar el radical hidroxilo altamente reactivo. Aparte de destruir el peróxido de hidrógeno y por tanto reducir la vida de almacenamiento de un producto que comprenda peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo de la reacción de Fenton potencialmente pueden dañar el recubrimiento polimérico, en particular un recubrimiento hidrófilo, a través de su reacción con diversos componentes del sistema de recubrimiento. La contaminación del agua con iones de metales de transición tiene lugar, por ejemplo, por el almacenamiento del agua en tanques de acero o en vidrio. Incluso en agua que ha sido purificada, por ejemplo, por intercambio iónico, aún hay presentes cantidades traza de iones de metales de transición. Así, en general, un recubrimiento polimérico que comprenda un líquido que comprende peróxido de hidrógeno se puede considerar no adecuado para un almacenamiento durante un periodo prolongado.

50 El documento de EE.UU. 5.130.124 describe una composición antimicrobiana de peróxido de hidrógeno que forma una película estabilizada.

55 El documento de EE.UU. 5.951.458 describe un procedimiento de inhibición de la restenosis por aplicación de un agente oxidante a los vasos sanguíneos, por ejemplo, mediante la administración de peróxido de hidrógeno a través de un catéter de balón. La patente de EE.UU. no aborda el problema de estabilidad del peróxido de hidrógeno cuando está presente en un recubrimiento hidrófilo.

60 El documento WO 98/11932 describe un montaje de catéter urinario que comprende un catéter urinario que tiene una capa superficial hidrófila prevista para producir una superficie del catéter de baja fricción por tratamiento con un medio líquido dilatado antes del uso del catéter y un envase del catéter que tiene una cavidad para la acomodación del catéter, donde el paquete incluye un compartimento para la acomodación de dicho medio líquido dilatado.

**Resumen de la invención**

La presente invención utiliza las propiedades beneficiosas del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) mientras que al mismo tiempo incluye medios para evitar los efectos potencialmente perjudiciales que se derivan de la inestabilidad del peróxido de hidrógeno.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un montaje de un catéter que comprende al menos un elemento de catéter (1, 2) con un recubrimiento hidrófilo que cubre al menos una parte de dicho elemento(s) de catéter, (ii) al menos un medio líquido dilatante para la dilatación de dicho recubrimiento hidrófilo, (iii) una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno como parte del medio líquido dilatante, y (iv) medios de envasado (3), en el que un primer compartimento (4) de los medios de envasado (3) está adaptado para albergar un elemento de catéter (1, 2) y un segundo compartimento (5) de los medios de envasado (3) está adaptado para albergar la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, dicha disolución acuosa que comprende adicionalmente un estabilizante, dicho estabilizante que es un quelante.

Se describe un medio antimicrobiano líquido dilatante que consta de:

0,1-3,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-10 mM de uno o más tampones,

0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

0-2000 mg/l de otros constituyentes, y

el resto de agua pura,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

Se describe un dispositivo médico que tiene sobre al menos una parte de su superficie un recubrimiento de una composición polimérica porosa, en el que dicho recubrimiento comprende un líquido que contiene peróxido de hidrógeno y un agente que estabiliza el peróxido de hidrógeno.

Se describe un procedimiento de tratamiento, alivio o profilaxis de infecciones microbianas en el que, en una primera etapa, se prepara un dispositivo médico a partir del montaje definido anteriormente, y, en una segunda etapa, se pone en contacto con una parte del cuerpo de un mamífero que necesite de dicho dispositivo médico.

Se describe un procedimiento de tratamiento, alivio o profilaxis de infecciones microbianas en el que un dispositivo médico, como se ha definido anteriormente, se pone en contacto con una parte del cuerpo de un mamífero que necesite de dicho dispositivo médico.

Se describe un montaje que comprende (i) al menos un elemento de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento de una composición polimérica porosa, dicho recubrimiento que cubre al menos una parte de dicho elemento(s), y dicho recubrimiento que tiene presente en él un líquido que comprende peróxido de hidrógeno, y (ii) medios de envasado adaptados para albergar dicho elemento(s) del dispositivo médico.

**Descripción de los dibujos**

Las Figuras 1 y 2 ilustran ejemplos de un medio de envasado con dos compartimentos separados.

**Descripción detallada de la invención***El montaje*

En vista de los problemas potenciales anteriormente mencionados con respecto a la estabilidad del peróxido de hidrógeno, no menos importantes cuando está presente en recubrimientos poliméricos, en particular recubrimientos hidrófilos, la presente invención proporciona un montaje que es útil para la preparación de un dispositivo médico inmediatamente antes de su uso, en el que el recubrimiento de dicho dispositivo contendrá una cantidad bien definida de peróxido de hidrógeno.

Así, la presente invención proporciona una solución a los problemas anteriormente mencionados proporcionando los medios (es decir, el montaje) para obtener un dispositivo médico que tenga sobre al menos una parte de su superficie un recubrimiento de una composición polimérica porosa, por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo, en el que dicho recubrimiento comprende un líquido, por ejemplo, un medio líquido dilatante, que comprende peróxido de hidrógeno.

Como se muestra en los ejemplos ilustrativos del presente documento, dicho dispositivo médico proporciona eficazmente ventajas con respecto a la supresión del desarrollo de infecciones microbianas después de su uso, por ejemplo, infecciones del tracto urinario. Además, se reducen los problemas de estabilidad anteriormente mencionados.

5 Más particularmente, la presente invención proporciona un montaje que comprende (i) al menos un elemento del dispositivo médico que tiene un recubrimiento de una composición polimérica porosa, dicho recubrimiento que cubre al menos una parte de dicho elemento(s), (ii) al menos un líquido para ocupar los poros de dicha composición polimérica, (iii) una fuente de peróxido de hidrógeno, y (iv) medios de envasado, dichos medios de envasado que están adaptados para albergar dicho elemento(s) del dispositivo médico, dicho líquido(s) y dicha fuente de peróxido  
10 de hidrógeno en al menos dos compartimentos separados. En una de sus formas de realización preferidas, los medios de envasado además están adaptados para establecer contacto entre dicho elemento(s) del dispositivo médico, dicho líquido(s), y dicha fuente de peróxido de hidrógeno.

#### *Dispositivo médico*

15 El término “dispositivo médico” se debe interpretar en un sentido bastante amplio. Ejemplos adecuados de dispositivos médicos (incluyendo instrumentos) son catéteres (tales como catéteres urinarios), endoscopios, laringoscopios, tubos de alimentación, tubos de drenaje, sondas guía, condones, catéteres urinarios externos, recubrimientos de barrera, por ejemplo, para guantes, endoprótesis y otros implantes, conductos sanguíneos extracorporales, membranas, por ejemplo, para diálisis, filtros sanguíneos, dispositivos para asistencia circulatoria, vendajes para el cuidado de heridas, y bolsas de ostomía. Los más relevantes son los catéteres, endoscopios, laringoscopios, tubos de alimentación, tubos de drenaje, sondas guía, y endoprótesis y otros implantes. Dispositivos médicos particularmente interesantes dentro del contexto de la presente invención son los catéteres, tales como los catéteres urinarios.

25 Algunos dispositivos médicos pueden estar constituidos por uno o más elementos del dispositivo médico que, cuando se ensamblan o se reordenan, representan el dispositivo médico listo para su uso. Las referencias a un “elemento del dispositivo médico” y “elemento de catéter” se refieren al dispositivo médico o al catéter como tal (es decir, un dispositivo médico o catéter de una pieza) o a una parte de un dispositivo médico “listo para su uso” o catéter.

30 Los dispositivos médicos y elementos del dispositivo médico pueden estar formados por una variedad de tipos de materiales básicos, tales como plásticos, metales, vidrios, elementos cerámicos, etc. Ejemplos típicos de materiales plásticos para dispositivos médicos son polímeros tales como poliuretanos y sus copolímeros, o polieteramidas en bloque tales como Pebax™ u otros materiales poliméricos incluyendo cloruro de polivinilo, poliamida, silicona, copolímeros en bloque de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS), copolímeros en bloque de estirenoisopreno-estireno (SIS), copolímeros en bloque de estireno-etileno/propileno-estireno (SEPS), copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), polietileno (PE), polietileno catalizado con metaloceno, y copolímeros de etileno y propileno o sus mezclas. Materiales muy importantes actualmente son los poliuretanos y sus copolímeros.

40 Dentro del presente contexto, el dispositivo médico tiene sobre al menos una parte de su superficie (es decir, sobre al menos una parte de la superficie del material básico) un recubrimiento de una composición polimérica porosa, por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo. En algunas formas de realización, el recubrimiento de la composición polimérica porosa (por ejemplo, el recubrimiento hidrófilo) se aplica a la superficie completa (externa) del polímero sustrato, y en algunas otras formas de realización, sólo a una parte de la superficie. En las formas de realización más relevantes, el recubrimiento se aplica a al menos una parte de la superficie (preferentemente a toda la superficie) del dispositivo  
45 médico que -con su uso apropiado- entra en contacto directo con partes del cuerpo de la persona para las que está pensada el dispositivo médico.

En el presente contexto, una composición polimérica es “porosa” en el sentido de que (i) el recubrimiento de la composición polimérica tiene espacios de poro adecuados para albergar un medio líquido mediante fuerzas capilares, por ejemplo, como ejemplifica una esponja, o (ii) el recubrimiento de la composición polimérica puede ser poroso como resultado de propiedades hidrófilas, por ejemplo, como es sabido de polímeros hidrófilos dilatables que pueden retener cantidades sustanciales de agua dentro de la red polimérica dilatada. En algunos casos, la “porosidad” de la composición polimérica puede ser el resultado de una combinación de los dos “fenómenos” anteriormente menciona-  
55 dos.

Composiciones poliméricas particularmente interesantes comprenden una cantidad sustancial (es decir, al menos el 50% (p/p)) de polímeros hidrófilos dilatables que forman un recubrimiento hidrófilo sobre al menos una parte de la superficie del dispositivo médico, por ejemplo, un catéter. Para algunas aplicaciones, la composición polimérica (por ejemplo, un polímero hidrófilo tal como polivinilpirrolidona) puede estar entrecruzada de manera ventajosa.  
60

Ejemplos típicos de esos polímeros hidrófilos dilatables son polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, ácido poli(met)acrílico, amidas poli(met)acrílicas, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, acetatopropionato de celulosa, quitosán, polisacáridos; o cualquier homopolímero o copolímero de dos o más de los monómeros: N-vinilpirrolidona, vinil alcohol, ácido (met)acrílico, amidas (met)acrílicas, ésteres (met)acrílicos tales como hidroxietil metacrilato, anhídrido maleico, maleimida, metilviniléter, alquilviniléteres, y otros compuestos insaturados. Además, el polímero hidrófilo puede ser cualquier mezcla de estos homopolímeros o copolímeros. De manera conveniente también se pueden usar para el recubrimiento otros polímeros hidrófilos que se curan con radiación que comprenden dobles enlaces vinílicos insaturados. Esos polímeros se pueden preparar copolimerizando en un prepolímero una sustancia  
65

acrílica como dimetilaminoetilmetacrilato con N-vinilpirrolidona, ácido metacrílico, ésteres metacrílicos, metilviniléter, etc. Ese prepolímero normalmente está recubriendo la superficie y en última instancia se cura por radiación. El polímero hidrófilo del recubrimiento adicionalmente se puede preparar añadiendo monómeros de naturaleza acrílica a los tipos de polímeros anteriormente mencionados. Los polietilenglicoles y la polivinilpirrolidona son particularmente útiles para esos recubrimientos hidrófilos.

Lo más preferentemente, el polímero hidrófilo del recubrimiento se selecciona del grupo de polivinilpirrolidona o sus copolímeros, por ejemplo, copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo. Estos tipos de polímeros además se pueden entrecruzar por radiación. Cuando se usa polivinilpirrolidona pura (poli(N-vinil-2-pirrolidona; PVP), se pueden seleccionar diversas longitudes de cadena, cada una que proporciona diversas características al recubrimiento. Normalmente, esos polímeros de polivinilpirrolidona tienen un peso molecular medio en número por encima de 100.000. Como ejemplo, se puede seleccionar la PVP K-90 con un peso molecular de 1.200.000, pero también se pueden usar otros tipos de PVP con otros pesos moleculares.

En una forma de realización interesante, el polímero sustrato es poliuretano y el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

Cuando se prepara el recubrimiento hidrófilo se pueden incluir uno o más aditivos para así facilitar, por ejemplo, el entrecruzamiento del polímero hidrófilo o para así mejorar la unión del polímero a la superficie del sustrato. Esos aditivos son conocidos en la materia y pueden incluir iniciadores UV, por ejemplo, como se describe en el documento WO 98/58990. Un ejemplo de un iniciador UV de la polimerización adecuado es el Esacure® KIP 150. Los recubrimientos hidrófilos adicionalmente pueden comprender plastificantes tales como acetiltriethyl citrato, dimetilsulfona, etilencarbonato, gliceroldiacetato, gliceroltriacetato, hexametilosforamida, isoforona, metilsalicilato, N-acetilmorfolina, propilencarbonato, quinolina, sulfolano, triethylcitrato, y triethylfosfato.

Un recubrimiento hidrófilo se puede aplicar sumergiendo, pulverizando o extendiendo una disolución polimérica sobre el dispositivo médico o el elemento del dispositivo médico, o una de sus partes sobre la que se desea el recubrimiento hidrófilo. Alternativamente, la capa de recubrimiento se puede formar mediante coextrusión.

Un recubrimiento de polivinilpirrolidona sobre un elemento del dispositivo médico se puede formar aplicando una disolución que contiene N-metilpirrolidona, polivinilpirrolidona o sus copolímeros (N-vinilpirrolidona con ácido poli(met)acrílico, acrilamidas, vinil alcohol, polietilenglicol, polivinil metil éter, polivinil metil éter-anhídrido del ácido maleico, carboximetilcelulosa, o hidroxietilcelulosa), opcionalmente usando un fotoiniciador UV tal como Esacure® KIP 150, y un plastificante disuelto en etanol.

De manera ventajosa, antes de la aplicación del recubrimiento hidrófilo, en particular para alguna de las combinaciones de polímeros sustrato y recubrimientos hidrófilos, se puede aplicar un recubrimiento de imprimación antes de la aplicación de la composición polimérica que forma la composición polimérica porosa (por ejemplo, el recubrimiento hidrófilo). En algunas formas de realización, el recubrimiento de imprimación se puede preparar a partir de una disolución diluida de la disolución polimérica.

En la forma de realización alternativa en la que el recubrimiento de la composición polimérica es una estructura "de tipo esponja" que tiene espacios de poro adecuados para albergar un medio líquido mediante fuerzas capilares, el recubrimiento se puede preparar coextruyendo el material básico del dispositivo médico con un material que forma la estructura "de tipo esponja", o sumergiendo el material básico del dispositivo médico en un material (o su disolución) que posteriormente -tras la curación- se expande en la estructura "de tipo esponja" que forma el recubrimiento poroso, etc.

#### *Líquido (medio líquido dilatado)*

El líquido que es parte del montaje está previsto que esté en contacto con la composición polimérica porosa tras su uso de tal manera que el líquido y el peróxido de hidrógeno se deja que rellenen los poros de la composición polimérica porosa. En algunas formas de realización, una parte o todo el líquido está inicialmente contenido dentro de la composición polimérica porosa. Para polímeros hidrófilos (por ejemplo, polímeros hidrófilos entrecruzados tales como PVP entrecruzada), el líquido (es decir, un medio líquido dilatado) dilata el polímero hidrófilo tras la puesta en contacto para así formar un recubrimiento hidrófilo dilatado.

El montaje puede comprender uno o más líquidos (por ejemplo, medio/medios líquidos dilatados), y si se incluyen dos o más, esos líquidos preferentemente deben poder mezclarse.

En la mayoría de formas de realización, el uno o más líquidos se seleccionan entre agua y disoluciones acuosas (por ejemplo, disoluciones acuosas de peróxido de hidrógeno). Las disoluciones acuosas normalmente comprenden al menos el 90% (p/p), tales como al menos el 95% (p/p), o al menos el 97% (p/p), de agua.

#### *Fuente de peróxido de hidrógeno*

La fuente de peróxido de hidrógeno normalmente se selecciona entre fuentes de peróxido de hidrógeno líquidas (es decir, disoluciones acuosas de peróxido de hidrógeno) y fuentes de peróxido de hidrógeno sólidas (es decir, compues-

tos sólidos que tras el calentamiento o la exposición al agua liberan peróxido de hidrógeno). Las fuentes de peróxido de hidrógeno líquidas preferentemente están estabilizadas para reducir o eliminar la descomposición del peróxido de hidrógeno (véase a continuación).

5 Ejemplos de fuentes de peróxido de hidrógeno sólido son, por ejemplo, peróxido de hidrógeno unido en compuestos químicos (por ejemplo, un compuesto sólido de peróxido de hidrógeno unido en polivinilpirrolidona (PVP)) y compuestos con el potencial de liberar peróxido de hidrógeno, por ejemplo por reacción con agua, tal como perboratos (por ejemplo, perborato sódico), percarbonatos (por ejemplo, percarbonato sódico), perfosfatos (por ejemplo, peroxifosfato sódico), persulfatos (por ejemplo, persulfato de potasio), peroximonosulfatos, peroxidisulfatos, peróxido de urea, etc.

10 Se debe entender que la fuente de peróxido de hidrógeno mencionada en el presente documento puede constar de una o más de las especies de las fuentes, y posiblemente también una fuente sólida combinada con una fuente líquida de peróxido de hidrógeno.

15 Para obtener biocompatibilidad entre la composición de recubrimiento de peróxido de hidrógeno y las células de tejido humano, la concentración de peróxido de hidrógeno en el líquido (por ejemplo, medio dilatable) antes de su uso se debe mantener a un nivel bajo, tal como 0,01-5,0%, tal como 0,1-3,0%, tal como 0,2-2,0%, tal como 1%, como se mide en (p/p) en el líquido (por ejemplo, medio dilatable) del dispositivo médico preparado y listo para su uso (por ejemplo, catéter). Esta concentración corresponde a aquella obtenida cuando todo el líquido se pone en contacto con la fuente de peróxido de hidrógeno líquida o sólida.

20 El peróxido de hidrógeno es una sustancia muy conocida que se degrada rápidamente a agua y oxígeno en el cuerpo. Así, el peróxido de hidrógeno no es perjudicial para el cuerpo humano cuando se administra en bajas concentraciones. No obstante, el hecho de que el peróxido de hidrógeno se pueda descomponer bastante fácilmente en condiciones adecuadas para uso médico puede dar lugar a un problema de estabilidad cuando un dispositivo médico (por ejemplo, un catéter urinario) con un recubrimiento de una composición polimérica porosa (por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo) se almacena en contacto con un medio líquido dilatable que contiene peróxido de hidrógeno. Este problema es particularmente relevante de abordar cuando está previsto que el dispositivo médico, después de su producción, 25 tenga una vida de almacenamiento relativamente prolongada, por ejemplo, de más de unos pocos meses o incluso hasta un año o más (véanse los Ejemplos).

#### *Medios de envasado*

35 En vista de los problemas de estabilidad anteriormente mencionados, el montaje de la presente invención también comprende (iv) medios de envasado que están adaptados para albergar (i) dicho elemento(s) del dispositivo médico, (ii) dicho líquido(s) y (iii) dicha fuente de peróxido de hidrógeno en al menos dos compartimentos separados, es decir, los tres artículos (i)-(iii) no están todos en contacto directo entre sí cuando los medios de envasado están en la configuración definida, es decir, los tres artículos (i)-(iii) están en “al menos dos compartimentos separados”.

40 Dos compartimentos separados dentro de los medios de envasado se pueden disponer (i) de manera que un primer compartimento es adyacente a un segundo compartimento; (ii) de manera que un segundo compartimento está dispuesto dentro de un primer compartimento, y viceversa; (iii) de manera que un primer compartimento y un segundo compartimento están constituidos por bolsas, ampollas, cápsulas, etc. dispuestos libremente dentro de un tercer compartimento de los medios de envasado; etc. La persona experta apreciará que también están englobadas otras posibles configuraciones.

45 En una forma de realización de los medios de envasado, dicho segundo compartimento tiene medios de sellado adaptados para liberar la fuente de peróxido de hidrógeno en dicho primer compartimento en el momento en que se retira dicho medio de sellado.

50 Por el término “medios de envasado” se quiere decir una estructura prevista para encerrar otros objetos, líquidos, etc., para así proteger a dichos objetos, líquidos, etc. del exterior de los medios de envasado.

55 Los medios de envasado pueden incluir plásticos tales como cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), difluoruro de polivinilideno (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE), gomas tales como por ejemplo monómero de caucho sintético-etileno-propileno-dieno (EPDM), fluoroelastómero FKM, y papel recubierto con esos polímeros y gomas. Los plásticos y gomas adecuados para el almacenamiento de peróxido de hidrógeno deben ser resistentes a la corrosión y no deben dar lugar a la degradación del peróxido de hidrógeno. Las superficies internas del compartimento que contienen el peróxido de hidrógeno también pueden estar recubiertas con metales inertes tales como titanio y platino.

60 Actualmente el polietileno es el material preferido para el revestimiento interno del compartimento que entra en contacto con la fuente de peróxido de hidrógeno, debido a que sólo reacciona lentamente con el peróxido de hidrógeno.

65 La parte del medio de envasado que constituye el compartimento que comprende el peróxido de hidrógeno o una disolución de peróxido de hidrógeno está fabricada, en una forma de realización, de materiales multilaminados para obtener impermeabilidad a gases (y posiblemente también opacidad) para así evitar cualquier efecto perjudicial sobre

## ES 2 346 214 T3

la estabilidad del peróxido de hidrógeno. Este material multilaminado puede ser una hoja de papel de aluminio de tres capas que consta de polietilentereftalato (PET)/aluminio/polietileno (PE), en el que el polietileno es la capa interna del compartimento que está en contacto directo con el peróxido de hidrógeno o con el medio dilatante que contiene el peróxido de hidrógeno.

El término “impermeable a gases” se debe entender que en este contexto significa cualquier material que sea suficientemente consistente contra la difusión por evaporación del medio líquido dilatante durante un periodo que excede la vida de almacenamiento recomendada del montaje que puede ser de hasta cinco años, normalmente de 36 meses aproximadamente o superior.

Los medios de envasado preferentemente están adaptados de manera adicional para así permitir el establecimiento de contacto entre dicho elemento(s) del dispositivo médico, dicho líquido(s), y dicha fuente de peróxido de hidrógeno.

Tras el uso del montaje, uno o ambos (o todos) los compartimentos se abren de tal manera que (i) dicho elemento(s) del dispositivo médico, (ii) dicho líquido(s) y (iii) dicha fuente de peróxido de hidrógeno están en contacto con el objetivo de proporcionar el recubrimiento del elemento(s) del dispositivo médico con un líquido que comprende peróxido de hidrógeno. La abertura del compartimento(s) como se ha apuntado anteriormente se puede conseguir extrayendo la pared de uno o ambos (o todos) los compartimentos, mediante la rotura de un sello, mediante la torsión de un tope, etc. (véase también a continuación).

En una variante preferida, los constituyentes se dejan entrar en contacto entre sí dentro de los medios de envasado, es decir, mientras los medios de envasado aún envuelven los constituyentes. De esta forma, se puede llevar a cabo la humectación del recubrimiento del dispositivo médico en condiciones estériles.

Se pueden contemplar muchos diseños para los medios de envasado, y ejemplos de medios de envasado adecuados para este propósito se describen, por ejemplo, en el documento EP 0 923 398 y en WO 03/092779, y en las Figuras 1 y 2.

La Figura 1 ilustra un ejemplo de un medio de envasado (3) con dos compartimentos separados (4 y 5). El primer compartimento (4) alberga un catéter que consta de dos elementos de catéter (1 y 2), uno de los cuales (1) tiene un recubrimiento de una composición polimérica porosa. El segundo compartimento (5) en forma de bolsa pequeña está dispuesto dentro del primer compartimento (4) y alberga un medio líquido dilatante (tal como una disolución de peróxido de hidrógeno). La parte de salida (6) de la bolsa pequeña (5) está orientada hacia los elementos de catéter (1 y 2). La parte de salida (6) está cerrada mediante un cierre rompible en forma de soldadura (7) que proporciona una junta relativamente débil que se romperá con la aplicación de presión sobre la bolsa pequeña (5). Esto se puede conseguir apretando los medios de envasado (3) sin abrir propiamente los medios de envasado. De esta forma, la humectación (dilatación) del elemento de catéter (1) se puede llevar a cabo en condiciones estériles.

La Figura 2 ilustra otro ejemplo de un medio de envasado (3) con dos compartimentos separados (4 y 5). El primer compartimento (4) alberga un catéter que consta de dos elementos de catéter (1 y 2), uno de los cuales (1) tiene un recubrimiento de una composición polimérica porosa. El segundo compartimento (5) en forma de contenedor rígido está dispuesto adyacente al primer compartimento (4) y alberga un medio líquido dilatante (tal como una disolución de peróxido de hidrógeno). La pared terminal (8) del contenedor rígido (5) está orientada a la pared terminal (9) del primer compartimento (4). Como se ilustra (Figura 2(b)), el segundo compartimento (5) es giratorio con respecto a la pared terminal (9) del primer compartimento (4) para alineadas las aberturas de salida y entrada del líquido suministradas en la pared terminal (8) y en la pared terminal (9), respectivamente, con el flujo de líquido. De esta forma, el medio líquido dilatante del segundo compartimento (5) se puede transferir al primer compartimento (4), por lo que el medio líquido dilatante puede penetrar en los poros del recubrimiento del elemento de catéter (1).

Ejemplos de productos comerciales para los cuales se puede aplicar la presente invención son montajes de catéteres recubiertos hidrófilos urinarios que tienen una ampolla (un segundo compartimento) con un medio líquido dilatante integrado dentro del producto, por ejemplo, “LoFric® H<sub>2</sub>O” suministrado por Astra Tech AB y “EasiCath® Set” suministrado por Coloplast A/S. En estos productos, la ampolla con el medio líquido dilatante está separada del catéter recubierto y seco. Antes de su uso, la ampolla se rompe, y el medio líquido dilatante es absorbido en el recubrimiento hidrófilo.

### *Diversas formas de realización del montaje*

En una forma de realización interesante del montaje definido anteriormente, la composición polimérica comprende un polímero hidrófilo que forma un recubrimiento hidrófilo sobre al menos una parte de la superficie del elemento(s) del dispositivo médico, y el líquido(s) es un medio/medios líquidos dilatantes.

En una forma de realización interesante adicional, el elemento(s) del dispositivo médico comprende un elemento(s) de catéter. Más particularmente, el dispositivo médico es un catéter tal como un catéter urinario. En una variante preferida, al menos una parte del elemento de catéter tiene un recubrimiento hidrófilo adaptado para reducir la fricción y para introducir el peróxido de hidrógeno en una abertura del cuerpo, por ejemplo, en la uretra.

## ES 2 346 214 T3

En una forma de realización, el montaje es un montaje de catéter que comprende (i) al menos un elemento de catéter con un recubrimiento hidrófilo que cubre al menos una parte de dicho elemento(s) de catéter, (ii) al menos un medio dilatante para la dilatación de dicho recubrimiento hidrófilo, (iii) una fuente de peróxido de hidrógeno, y (iv) medios de envasado, dichos medios de envasado que están adaptados para albergar dicho elemento(s) de catéter, dicho medio/medios dilatantes y dicha fuente de peróxido de hidrógeno en al menos dos compartimentos separados.

En una de sus formas de realización, los medios de envasado están adaptados para establecer contacto entre el elemento(s) de catéter, el medio/medios dilatantes y la fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, como se ha apuntado anteriormente.

La invención se describirá principalmente con referencia a la forma de realización del “catéter” y la forma de realización del “recubrimiento hidrófilo” a continuación, pero se debe entender que las directrices dadas son igualmente aplicables para otras formas de realización de la invención.

En una forma de realización principal del montaje de catéter, un primer compartimento de los medios de envasado está adaptado para albergar un elemento de catéter y un segundo compartimento de los medios de envasado está adaptado para albergar una fuente de peróxido de hidrógeno. La fuente de peróxido de hidrógeno puede ser un sólido suministrado en forma de una o más píldoras o en forma de polvo, o se puede proporcionar una disolución líquida de peróxido de hidrógeno como al menos una parte del medio líquido dilatante, que se añade al elemento(s) de catéter antes de su uso.

Una de las formas de realización anteriores es aquella en la que un primer compartimento de dichos medios de envasado está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter, y en la que un segundo compartimento de dichos medios de envasado está adaptado para albergar al menos una parte del medio líquido dilatante y la fuente de peróxido de hidrógeno. Cuando están presentes en el mismo compartimento, es decir, en el segundo compartimento, el medio líquido dilatante y la fuente de peróxido de hidrógeno normalmente forman una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, es decir, el segundo compartimento alberga una disolución de peróxido de hidrógeno en al menos una parte del medio líquido dilatante. Así, en esta forma de realización, la fuente de peróxido de hidrógeno es peróxido de hidrógeno en una disolución acuosa.

En una variante de la forma de realización anterior, el primer compartimento de los medios de envasado alberga al menos una parte del medio líquido dilatante, es decir, el elemento de catéter se dilata al menos parcialmente con el medio líquido dilatante, mientras que otra parte del medio líquido dilatante se combina con el peróxido de hidrógeno. Esto presenta la ventaja de que el elemento(s) de catéter se puede suministrar en condiciones pre-dilatadas. En esta variante, sin embargo, es importante asegurarse de que se deja entrar una porción adecuada del medio dilatante que contiene peróxido de hidrógeno en el recubrimiento hidrófilo.

En otra variante de la forma de realización anterior, el segundo compartimento de los medios de envasado alberga la cantidad total del medio líquido dilatante, es decir, el elemento(s) de catéter está presente en el primer compartimento en una forma sustancialmente “seca”.

Así, en una variante particularmente interesante, el primer compartimento de dichos medios de envasado está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter, y el segundo compartimento de dichos medios de envasado está adaptado para albergar la cantidad total del medio líquido dilatante y peróxido de hidrógeno, es decir, el segundo compartimento alberga una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno.

Independientemente de la selección de las formas de realización anteriores, el contenido del líquido (por ejemplo, medio/medios líquidos dilatantes) y la fuente de peróxido de hidrógeno en el montaje se selecciona preferentemente de manera que la concentración de peróxido de hidrógeno en el líquido (medio dilatante) estará en el intervalo de 0,01-5,0% (p/p), tal como 0,1-3,0% (p/p), tal como 0,2-2,0% (p/p) cuando el líquido (medio dilatante) y el peróxido de hidrógeno están presentes en los poros de la composición polimérica (por ejemplo, ha dilatado el recubrimiento hidrófilo). En la forma de realización en la que un segundo compartimento de los medios de envasado alberga una disolución de peróxido de hidrógeno en todo el medio líquido dilatante, las concentraciones anteriormente mencionadas naturalmente corresponden a aquellas en disolución acuosa.

En las formas de realización anteriores, en las que un segundo compartimento de los medios de envasado alberga una disolución de peróxido de hidrógeno en al menos una parte del medio líquido dilatante, para el fabricante del montaje puede ser bastante relevante asegurarse de que la concentración de peróxido de hidrógeno se mantiene a un nivel constante incluso después del almacenamiento durante muchos meses o incluso años en condiciones variables con respecto a la temperatura y a la exposición a la luz. Así, la disolución de peróxido de hidrógeno en al menos una parte del medio líquido dilatante preferentemente incluye un estabilizante.

Más particularmente, los presentes inventores han identificado una preferencia por formas de realización en las que la disolución de peróxido de hidrógeno en el medio líquido dilatante es una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno que comprende adicionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre un estabilizante(s), tampón(es), y agente(s) que incrementan la osmolalidad, en particular al menos un estabilizante.

## ES 2 346 214 T3

Ejemplos de estabilizantes (más habitualmente seleccionados entre quelantes que se añaden para unir iones metálicos que en otro caso tienden a potenciar la descomposición del peróxido de hidrógeno) son deferoxamina, polisacáridos, gelatina, acetato, citrato, EDTA y sus sales correspondientes, ácido dietilentriaminpentacético (DETAPAC) y sus sales correspondientes, ácido etilendiamintetra(metilenfosfónico) (EDATMP) o sus sales correspondientes, ácido dietilentriaminpenta(metilenfosfónico) (DETAPMP) o sus sales correspondientes, ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (HEDP) o sus sales correspondientes, gluconato, ortofosfato, pirofosfato, trifosfato, hexametáfosfato, fitato, sorbitol, tartrato, silicatos (tales como silicato coloidal), estannato coloidal, pirofosfato sódico, y organofosfonatos. Ejemplos preferidos son EDTA, gelatina, deferoxamina, polisacáridos y ácido dietilentriaminpentacético (DETAPAC). En una forma de realización preferida adicional de la invención, dicho quelante es DETAPMP o deferoxamina, un ácido polihidroxámico que también es conocido como desferrioxamina.

El contenido de estabilizante(s) en la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno normalmente está en el intervalo de 0-2000 mg/l, y más habitualmente de 25-1200 mg/l.

Ejemplos de tampones son citrato, acetato, glicolato, fosfato, benzoatos, aminoácidos, formiato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, malato, lactato, sulfanilatos, boratos, bicarbonato, sulfato, y sustancias similares.

El contenido de tampón(es) en la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno normalmente está en el intervalo de 0-200 mM, y más habitualmente de 0-50 mM, por ejemplo, hasta 50 mM tal como 2-50 mM.

Ejemplos de agentes que incrementan la osmolalidad son nitratos de metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, etc.) y metales alcalino-térreos (magnesio, calcio, etc.), sulfatos de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, cloruros de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, glicina, glicerol, y urea. No es estrictamente necesario un agente que incremente la osmolalidad, pero a menudo es relevante para mejorar la comodidad durante el uso del dispositivo médico.

El contenido de agente(s) que incrementa la osmolalidad en la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno normalmente está en el intervalo de 0-1000 mM, y más habitualmente de 0-300 mM, por ejemplo, hasta 300 mM tal como 5-300 mM.

Está contemplado que la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno pueda comprender pequeñas cantidades de otros constituyentes no mencionados explícitamente más arriba. El contenido de esos "otros constituyentes" normalmente es de 0-2000 mg/l, tal como 0-500 mg/l.

Normalmente, la disolución acuosa tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5, preferentemente en el intervalo de 3,0-5,0.

En una forma de realización, la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno comprende:

0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

0-2000 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-200 mM de uno o más tampones,

0-1000 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

En otra forma de realización, la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno comprende:

0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-25 mM de uno o más tampones,

0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

En otra forma de realización adicional, la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno consta de:

0,1-3,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-10 mM de uno o más tampones,

## ES 2 346 214 T3

0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

0-2000 mg/l de otros constituyentes, y

5 el resto de agua pura,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

En la forma de realización más preferida actualmente, la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno consta de:

10

0,3-2% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

25-1200 mg/l de un estabilizante, preferentemente seleccionado del grupo constituido por DETAPMP y deferoxamina,

15

0-300 mM de sulfato sódico o nitrato sódico como agente que incrementa la osmolalidad,

0-2000 mg/l de otros constituyentes, y

20

el resto de agua pura,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

Normalmente el pH se ajusta con hidróxido sódico y ácido sulfúrico o ácido nítrico según sea necesario.

25

Las disoluciones acuosas anteriormente definidas son particularmente preferidas para las formas de realización en las que el segundo compartimento alberga todo el medio líquido dilatable.

En vista de los medios dilatables anteriormente mencionados, la presente invención también proporciona un medio líquido dilatable correspondiente a la forma de realización anterior para la “disolución acuosa de peróxido de hidrógeno”, que es útil para dilatar un recubrimiento hidrófilo. En particular, la presente invención proporciona un medio antimicrobiano líquido dilatable que comprende:

30

0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

35

25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-25 mM de uno o más tampones,

40

0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

En una forma de realización diferente, los medios de envasado del montaje de catéter contienen al menos una fuente de peróxido de hidrógeno en forma sólida. En esta forma de realización, un primer compartimento de los medios de envasado preferentemente alberga al menos una fuente de peróxido de hidrógeno y al menos un elemento de catéter. Más particularmente, un primer compartimento de los medios de envasado está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter y la fuente de peróxido de hidrógeno sólido. Preferentemente, un segundo compartimento de los medios de envasado está adaptado para albergar el medio/medios líquidos dilatables.

50

La fuente de peróxido de hidrógeno sólido puede estar en forma de polvo, una o más píldoras, uno o más comprimidos, cápsulas, perlas, o recubrimiento o película sobre la cara interna de dicho primer compartimento, o la fuente de peróxido de hidrógeno se incorpora al elemento(s) de catéter, por ejemplo, en forma de grumos embebidos en el recubrimiento hidrófilo, una capa en el recubrimiento o en forma de capa sobre la parte superior del recubrimiento. Tras su uso, se añade el medio líquido dilatable y la fuente de peróxido de hidrógeno se disuelve en dicho medio líquido dilatable o reacciona con el medio líquido dilatable para liberar peróxido de hidrógeno y el peróxido de hidrógeno se dilata en el recubrimiento hidrófilo.

55

En una variante de esta forma de realización, se incluye una fuente de peróxido de hidrógeno sólido en el recubrimiento del elemento de catéter en forma de moléculas atrapadas en los poros del recubrimiento hidrófilo o como parte de al menos un compuesto usado para preparar el recubrimiento hidrófilo. En una de sus variantes, la fuente de peróxido de hidrógeno sólido comprende peróxido de hidrógeno con polivinilpirrolidona (PVP). En particular, al menos una parte de dicho recubrimiento hidrófilo se prepara a partir de un compuesto de polivinilpirrolidona (PVP)-peróxido de hidrógeno.

65

En esta forma de realización, el entrecruzamiento químico o el ensamblaje de las moléculas poliméricas en la composición polimérica se produce en presencia del peróxido de hidrógeno que da como resultado el atrapamiento del peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno puede estar presente en forma libre o ser parte de o estar complejoado

## ES 2 346 214 T3

a uno de los principios que participan en, o que son necesarios para, el proceso de entrecruzamiento químico. Por ejemplo, una composición polimérica podría contener un polímero capaz de formar un complejo con peróxido de hidrógeno tal como PVP o polímeros relacionados.

5 El peróxido de hidrógeno inicialmente complejado a ese polímero posteriormente se puede entrecruzar con una matriz para formar, por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo.

En otra forma de realización adicional del montaje de catéter, los medios de envasado comprenden un primer compartimento adaptado para albergar el elemento(s) de catéter, un segundo compartimento adaptado para albergar el medio líquido dilatable y un tercer compartimento adaptado para albergar la fuente de peróxido de hidrógeno.

En una de sus variantes preferidas, el montaje de catéter comprende un medio de envasado adaptado para la liberación automática de la fuente de peróxido de hidrógeno al medio líquido dilatable a medida que se abre el medio de envasado. Esto se puede obtener teniendo el compartimento con peróxido de hidrógeno y el compartimento con medio líquido dilatable separados por una membrana de papel de aluminio que se rompe cuando se abre el empaquetamiento.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un montaje de catéter que comprende (i) al menos un elemento de catéter con un recubrimiento hidrófilo que cubre al menos una parte de dicho elemento(s) de catéter, dicho recubrimiento hidrófilo que comprende polivinilpirrolidona entrecruzada, (ii) al menos un medio líquido dilatable para la dilatación de dicho recubrimiento hidrófilo, y (iv) medios de envasado, dichos medios de envasado que tienen un primer compartimento para albergar dicho elemento(s) de catéter y un segundo compartimento para albergar dicho medio líquido dilatable, dicho medio líquido dilatable que tiene la siguiente composición:

25 0,1-3,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-10 mM de uno o más tampones,

30 0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

0-2000 mg/l de otros constituyentes, y

35 el resto de agua pura,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

### *Un montaje que comprende agentes antimicrobianos adicionales o alternativos*

40 Independientemente del hecho de que los montajes anteriormente mencionados definen al peróxido de hidrógeno como un agente antimicrobiano ventajoso, se contempla que se puedan usar uno o más agentes antimicrobianos distintos en el (medio dilatable) líquido junto con el peróxido de hidrógeno, o como alternativa al peróxido de hidrógeno. Ejemplos de esos agentes antimicrobianos adicionales o alternativos son sulfadiazina de plata, hidantoinato de plata, 5,5-dimetilhidantoinato de plata, imidazolato de plata polimérico, cloruro de plata, tiosulfato sódico de plata (SST), 45 tiosalicilato de plata, complejo tris de plata, yoduro de polivinilpirrolidona (yoduro de povidona, PVP-I<sub>2</sub>), cloruro de benzalconio, Bronopol (2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol), Kathon (mezcla 80:20 de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona), salicilato de fenilo, cloruro de cinc, cloruro de cobre, hexametilentriamina, diazolidinilurea, ácido mandélico, ácido hipúrico, cloramina T, cloramina B, digluconato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, y nitrofurazona. Los agentes antimicrobianos más interesantes actualmente son el cloruro de benzalconio, sulfadiazina de plata, hidantoinato de plata, 5,5-dimetilhidantoinato de plata e imidazolato de plata polimérico, en particular el cloruro de benzalconio.

55 Así, los aspectos y formas de realización anteriormente mencionados del montaje (por ejemplo, montaje de catéter) también son relevantes para la combinación de uno o más de esos agentes antimicrobianos con peróxido de hidrógeno.

Además, los aspectos y formas de realización anteriormente mencionados del montaje (por ejemplo, montaje de catéter) también son relevantes para esos agentes antimicrobianos alternativos usados solos o en combinación entre sí, es decir, sin la presencia de peróxido de hidrógeno, cambiando lo que se deba cambiar.

### 60 *Preparación de los montajes*

Los montajes de la presente invención normalmente se preparan por combinación simple de procedimientos convencionales para la preparación de dispositivos médicos con recubrimientos porosos (en particular recubrimientos hidrófilos), líquidos para usos médicos, y medios de envasado para dispositivos médicos.

65 Así, en la forma de realización en la que un primer compartimento de dicho medio de envasado está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter, y en el que un segundo compartimento de dicho medio de envasado está adaptado para albergar el medio líquido dilatable y la fuente de peróxido de hidrógeno, el montaje se puede preparar

## ES 2 346 214 T3

mediante un procedimiento que comprende las etapas de: preparación del medio líquido dilatante combinando los constituyentes relevantes (véase en otra parte del presente documento); preparación del elemento(s) de catéter usando técnicas convencionales; disposición del elemento(s) de catéter en el primer compartimento del medio de envasado (que posiblemente incluye la soldadura de la pared del compartimento); disposición del medio líquido dilatante en el segundo compartimento del medio de envasado (que posiblemente incluye la soldadura a la pared del compartimento); y posiblemente la esterilización del montaje, por ejemplo, por irradiación.

En el caso en el que se lleva a cabo la esterilización por irradiación para un montaje en el que un elemento tiene un recubrimiento hidrófilo que comprende al menos una parte del medio líquido dilatante, puede ser ventajoso modificar el medio líquido dilatante mediante la incorporación del 0,3-10% de un polímero hidrófilo, por ejemplo, un polímero hidrófilo de bajo peso molecular (Pm 1500-50.000), como se describe por el solicitante en el documento EP 0 935 478 (véase también Ejemplo 1 en el presente documento). Ejemplos de polímeros hidrófilos útiles son PVP C-15 (ISP) y PVP K-12 (BASF).

La preparación del medio de envasado y la propia selección de materiales será algo conocido por la persona experta en la materia.

### *Uso del montaje y del dispositivo médico*

El montaje definido anteriormente se usa de manera conveniente para la preparación de un dispositivo médico listo para su uso tal como un catéter. El contenido del primer, segundo, y posiblemente, compartimentos adicionales se reúnen, por lo que se deja que el líquido y/o el peróxido de hidrógeno penetren en los poros de la composición polimérica. En una forma de realización, una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, un medio dilatante que contiene peróxido de hidrógeno) se deja que dilate un recubrimiento de un polímero hidrófilo.

Para los medios de envasado ejemplares ilustrados en las Figuras 1 y 2, esto se puede realizar como se ha descrito anteriormente en la descripción detallada de dichas figuras.

Después de la preparación del dispositivo médico listo para su uso, el dispositivo médico se puede usar de manera convencional, es decir, el usuario o facultativo médico normalmente no deben tomar ninguna medida particular o realizar nada diferente con respecto a la forma de utilización convencional del dispositivo médico.

En el caso de un catéter urinario, el catéter (o un elemento de catéter) se inserta en la uretra o en una abertura uretral artificial y así se introduce peróxido de hidrógeno en la abertura uretral, es decir, una concentración de peróxido de hidrógeno que proporcionará un efecto inhibitorio sobre al menos algunos microbios tales como virus, bacterias, hongos o mohos. Una parte del efecto antimicrobiano se puede obtener por contacto directo del dispositivo médico con la uretra, y el efecto puede permanecer después de que el dispositivo se haya retirado debido a la deposición de una parte del recubrimiento y/o del líquido en la uretra. Parte del efecto durante y después de la cateterización también puede ser debido a la difusión del peróxido de hidrógeno desde el recubrimiento.

Teniendo el peróxido de hidrógeno en todo el recubrimiento, se asegura en cada caso que las bacterias localizadas en todos los lugares de la uretra estarán expuestas a una dosis/concentración eficiente de peróxido de hidrógeno y así resultarán muertas o inhibidas. Además, el riesgo de infección relacionada con la contaminación (de los dedos, el entorno) por manipulación del catéter antes de su inserción se reducirá antes o durante el uso del catéter puesto que toda la superficie del elemento de catéter tiene actividad antimicrobiana.

### *Nuevos dispositivos médicos*

Como será evidente de lo anterior, la presente invención proporciona un montaje que es útil para proporcionar un dispositivo médico listo para su uso. Se cree que algunos dispositivos médicos que resultan del montaje de la invención son nuevos como tales.

Así, la presente invención también proporciona un dispositivo médico que tiene sobre al menos una parte de su superficie un recubrimiento de una composición polimérica porosa, en el que dicho recubrimiento comprende un líquido que contiene peróxido de hidrógeno y un agente que estabiliza el peróxido de hidrógeno.

Más habitualmente, la concentración de peróxido de hidrógeno en dicho líquido en dicho recubrimiento está en el intervalo del 0,01-5,0% (p/p), tal como 0,1-3,0% (p/p), tal como 0,2-2,0% (p/p).

Ejemplos útiles de agentes que estabilizan el peróxido de hidrógeno son aquellos definidos anteriormente como "estabilizantes". El líquido adicionalmente puede comprender tampones, agentes que incrementan la osmolalidad, y tienen un pH ajustado, en particular como se ha descrito anteriormente.

En una forma de realización preferida, el recubrimiento de una composición polimérica porosa es un recubrimiento hidrófilo de al menos un polímero hidrófilo, y el líquido es un medio líquido dilatante para dicho polímero hidrófilo. El recubrimiento/polímero hidrófilo preferentemente se selecciona como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, al menos un polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. Más preferentemente, al menos uno de los polímeros hidrófilos está entrecruzado.

## ES 2 346 214 T3

Ejemplos de medios líquidos dilatables adecuados para recubrimientos hidrófilos, en particular recubrimientos de polivinilpirrolidona entrecruzada, son aquellos mencionados anteriormente como la forma de realización para las “disoluciones acuosas de peróxido de hidrógeno”. Por ejemplo, el medio líquido dilatado es uno que comprende:

- 5        0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,  
25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,  
0-25 mM de uno o más tampones,  
10        0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,  
y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

- 15        En algunas formas de realización particularmente interesantes, el dispositivo médico es un catéter tal como un catéter urinario.

### *Otros aspectos*

- 20        La presente descripción también describe un procedimiento de tratamiento, alivio o profilaxis de infecciones microbianas en el que, en una primera etapa, se prepara un dispositivo médico a partir del montaje definido en el presente documento y, en una segunda etapa, se pone en contacto con una parte del cuerpo de un mamífero (tal como un ser humano) que necesite de dicho dispositivo médico.

- 25        Infecciones microbianas particularmente relevantes son aquellas que provocan infecciones del tracto urinario (UTI). Así, dispositivos médicos particularmente relevantes para los aspectos anteriores son catéteres, especialmente catéteres urinarios, en los que se reduce el número de incidencias de infecciones del tracto urinario. Se cree que este resultado se obtiene debido a que se reduce el número de bacterias en la orina, uretra y/o meato uretral cuando se utilizan el montaje y el catéter urinario de la invención en lugar de un catéter urinario convencional.

- 30        *Aspectos alternativos*

*Un montaje de un dispositivo médico que tiene un recubrimiento que comprende un líquido con peróxido de hidrógeno*

- 35        Aunque los presentes inventores actualmente prefieren las formas de realización en las que el elemento(s) del dispositivo médico (por ejemplo, el elemento(s) de catéter), el medio/medios dilatables y la fuente(s) de peróxido de hidrógeno están acomodados en al menos dos compartimentos separados, también se contempla que las propiedades beneficiosas del peróxido de hidrógeno se pueden utilizar para un montaje que comprende (i) un dispositivo médico (por ejemplo, un catéter) que tiene un recubrimiento (por ejemplo, un recubrimiento hidrófilo) en el que está presente un líquido, y en el que dicho líquido comprende peróxido de hidrógeno, y (ii) un medio de recubrimiento que está adaptado para albergar el dispositivo médico en uno de sus compartimentos. Ese dispositivo médico puede ser útil debido al hecho de que está listo para su uso inmediatamente, aunque el montaje puede que sólo tenga una vida de almacenamiento moderada, pero aún así satisfactoria para algunas aplicaciones.

- 45        Así, los presentes inventores también proporcionan un montaje que comprende (i) al menos un elemento del dispositivo médico que tiene un recubrimiento de una composición polimérica porosa, dicho recubrimiento que cubre al menos una parte de dicho elemento(s), y dicho recubrimiento que tiene presente en él un líquido que comprende peróxido de hidrógeno, y (ii) medios de envasado adaptados para albergar dicho elemento(s) del dispositivo médico. Preferentemente, el elemento(s) del dispositivo médico está albergado en un compartimento del medio de envasado.

- 55        Más habitualmente, la concentración de peróxido de hidrógeno en dicho líquido en dicho recubrimiento está en el intervalo del 0,01-5,0% (p/p), tal como 0,1-3,0% (p/p), tal como 0,2-2,0% (p/p).

- 60        Para ciertas aplicaciones en las que es deseable una vida de almacenamiento relativamente prolongada, además es ventajoso incluir un agente que estabilice el peróxido de hidrógeno en el líquido. Ejemplos útiles de agentes que estabilizan el peróxido de hidrógeno son aquellos definidos anteriormente como “estabilizantes”. El líquido además puede comprender tampones, agentes que incrementan la osmolalidad, y tienen un pH ajustado, en particular con las posibilidades e intervalos descritos anteriormente.

- 65        Preferentemente, la composición polimérica comprende al menos un polímero hidrófilo. Los polímeros hidrófilos se pueden usar, por ejemplo, en recubrimientos hidrófilos previstos para proporcionar una superficie de baja fricción en un dispositivo médico, tal como un catéter urinario.

En el caso en el que se desea la esterilización del montaje por irradiación, es ventajoso modificar el medio líquido dilatado mediante la incorporación del 0,3-10% de un polímero hidrófilo, por ejemplo, un polímero hidrófilo de bajo peso molecular (Pm 1500-50.000), como se describe por el solicitante en el documento EP 0 935 478 (véase

## ES 2 346 214 T3

también ejemplo 1 en el presente documento). Ejemplos de polímeros hidrófilos útiles son PVP C-15 (ISP) y PVP K-12 (BASF).

5 En una forma de realización preferida, el recubrimiento de una composición polimérica porosa es un recubrimiento hidrófilo de al menos un polímero hidrófilo, y el líquido es un medio líquido dilatado para dicho polímero hidrófilo. El recubrimiento/polímero hidrófilo preferentemente se selecciona como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, al menos un polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. Más preferentemente, al menos uno de los polímeros hidrófilos está entrecruzado.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a un catéter urinario que tiene sobre al menos una parte de su superficie un recubrimiento hidrófilo de un polímero hidrófilo (en particular polivinilpirrolidona entrecruzada), en el que dicho recubrimiento comprende un medio líquido dilatado que comprende peróxido de hidrógeno y, opcionalmente, un agente que estabiliza el peróxido de hidrógeno, dicho catéter que está albergado en un compartimento de un medio de envasado.

15 En esta forma de realización, la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno normalmente se introduce en la composición polimérica inmediatamente después del entrecruzamiento químico del polímero hidrófilo. Más generalmente, el dispositivo médico que lleva el recubrimiento de la composición polimérica se puede sumergir en una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno. A continuación la disolución de peróxido de hidrógeno puede difundir en la composición polimérica mediante un proceso pasivo o se puede forzar hacia el recubrimiento por aplicación de presión.

20 Ejemplos de medios líquidos dilatados adecuados para recubrimientos hidrófilos, en particular recubrimientos de polivinilpirrolidona entrecruzada, son aquellos mencionados anteriormente como la forma de realización para las “disoluciones acuosas de peróxido de hidrógeno”, pero preferentemente (en particular donde es deseable la esterilización por irradiación) están modificados con la incorporación del 0,3-10% de un polímero hidrófilo como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el medio líquido dilatado es uno que comprende:

0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

30 opcional, pero preferentemente, el 0,3-10% de un polímero hidrófilo,

0-2000 mg/l de uno o más estabilizantes,

35 0-200 mM de uno o más tampones,

0-1000 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5,

40 o uno que comprende

0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,

opcional, pero preferentemente, el 0,3-10% de un polímero hidrófilo de bajo peso molecular,

45 25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,

0-25 mM de uno o más tampones,

50 0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,

y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

55 El dispositivo médico se puede preparar siguiendo las directrices anteriores con respecto al dispositivo médico, la composición polimérica porosa y el líquido/medio líquido dilatado que comprende peróxido de hidrógeno, y a continuación se puede empaquetar en un medio de envasado adecuado.

60 En algunas formas de realización particularmente interesantes, el dispositivo médico es un catéter tal como un catéter urinario. Un ejemplo de un catéter urinario disponible comercialmente recubierto con un polímero hidrófilo en el que el catéter recubierto está en contacto con el medio dilatado es “SpeediCath®” suministrado por Coloplast A/S.

65 Un aspecto adicional de todo lo anterior es un procedimiento de tratamiento, alivio o profilaxis de infecciones microbianas en el que un dispositivo médico de un montaje como se ha definido anteriormente se pone en contacto con una parte del cuerpo de un mamífero (tal como un ser humano) que necesite de dicho dispositivo médico.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

5 *Preparación de catéteres recubiertos con polivinilpirrolidona*

Un catéter urinario que tiene un recubrimiento hidrófilo de polivinilpirrolidona se puede preparar según las siguientes etapas:

- 10 a) Preparación de una primera y una segunda disolución de polivinilpirrolidona (PVP) con un peso molecular elevado (por ejemplo, Plasdona K-90) disuelta en una mezcla de disolvente/plastificante de N-metilpirrolidona (NMP), etanol y Citrofol A1 que incluye un fotoiniciador. Las disoluciones tienen un contenido de PVP en el intervalo del 1-8% (p/p). Posiblemente, la primera y la segunda disolución son iguales.
- 15 b) Inmersión de un catéter de poliuretano en bruto en la primera disolución y dejarlo secar a temperatura ambiente durante 10-120 segundos.
- c) Inmersión del catéter resultante en la segunda disolución de PVP.
- 20 d) Secado adicional del catéter a temperatura elevada (por ejemplo, a 70-80°C).
- e) Entrecruzamiento del PVP mediante la exposición del catéter recubierto a luz UV que tiene una longitud de onda en el intervalo entre 200 nm y 300 nm durante 1/2-15 minutos.
- 25 f) Disposición del catéter recubierto entrecruzado en un medio de envasado y llenado del empaquetamiento con el medio dilatable, donde el medio dilatable es una disolución acuosa de PVP de bajo peso molecular (Plasdona C15) y un agente que incrementa la osmolalidad (NaCl).
- g) Esterilización del medio de envasado que comprende el catéter húmedo mediante radiación ionizante ( $\beta$ - o  $\gamma$ -irradiación).
- 30

Ejemplo 2

*Preparación de catéteres que comprenden peróxido de hidrógeno*

35 La preparación de un catéter esterilizado que tiene un recubrimiento hidrófilo comprende las etapas de:

- 40 a) Preparación de una primera y una segunda disolución de polivinilpirrolidona (PVP) con un peso molecular elevado (por ejemplo, Plasdona K-90) disuelta en una mezcla de disolvente/plastificante de N-metilpirrolidona (NMP), etanol y Citrofol A1 que incluye un fotoiniciador. Las disoluciones tienen un contenido de PVP en el intervalo del 1-8% (p/p). Posiblemente, la primera y la segunda disolución son iguales.
- b) Inmersión de un catéter de poliuretano en bruto en la primera disolución y dejarlo secar a temperatura ambiente durante 10-120 segundos.
- 45 c) Inmersión del catéter resultante en la segunda disolución de PVP.
- d) Secado adicional del catéter a temperatura elevada (por ejemplo, a 70-80°C).
- e) Entrecruzamiento del PVP mediante la exposición del catéter recubierto a luz UV que tiene una longitud de onda en el intervalo entre 200 nm y 300 nm durante 1/2-15 minutos.
- 50 f1) Colocación del catéter recubierto entrecruzado en un medio de envasado y llenado del empaquetamiento con el medio dilatable, donde el medio dilatable es una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, PVP de bajo peso molecular (Plasdona C15) y un agente que incrementa la osmolalidad ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{NaNO}_3$ ) y un estabilizante (DETAPMP);
- 55 y
- g1) Esterilización del medio de envasado que comprende el catéter húmedo mediante radiación ionizante ( $\beta$ - o  $\gamma$ -irradiación).
- 60 o
- f2) Colocación del catéter recubierto entrecruzado en un compartimento de un medio de envasado y colocación del medio dilatable en un segundo compartimento, donde el medio dilatable es una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, un agente(s) que incrementa la osmolalidad (por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{NaNO}_3$ ) y un estabilizante (DETAPMP);
- 65 y
- g2) Esterilización del medio de envasado que comprende el catéter recubierto en estado seco (compartimento 1) y la disolución de peróxido de hidrógeno (compartimento 2) mediante radiación ionizante ( $\beta$ - o  $\gamma$ -irradiación).

## ES 2 346 214 T3

### Ejemplo 3

#### *Preparación de un montaje de catéter*

5 Un montaje de catéter como se ilustra en la Figura 2 se puede preparar de la manera siguiente:

Se prepara un catéter urinario seco recubierto con polivinilpirrolidona (PVP) (1) como se describe en el Ejemplo 1. El catéter se dispone en el primer compartimento (4) del medio de envasado (3), que está sellado mediante soldadura. Se prepara un medio líquido dilatante que contiene una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, DETAPMP y un agente que incrementa la osmolalidad (por ejemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o NaNO<sub>3</sub>) (por ejemplo, como se ha apuntado en el Ejemplo 2) y se carga en el segundo compartimento formado por un contenedor rígido externo (5) dispuesto como una parte integrada del medio de envasado (3). Como se ilustra en la Figura 2(b), el contenedor (5) es giratorio 90° aproximadamente con respecto a la pared terminal (8) para alinear las aberturas de salida y entrada del líquido suministradas en la pared terminal (8) del contenedor (5) que está orientado hacia la pared terminal rígida (9) del compartimento (4), respectivamente, con el flujo de líquido, por lo que el contenido del medio líquido dilatante en el contenedor (5) se puede transferir al primer compartimento que alberga el catéter recubierto.

En una variante, el catéter urinario recubierto se dilata previamente suministrando una fracción de un medio líquido dilatante (preferentemente una disolución acuosa de PVP de bajo peso molecular y Na<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>) al primer compartimento (4) antes de sellar el compartimento por soldadura. Tras el uso, los medios dilatantes se combinan permitiendo que el contenido del contenedor (5) fluya hacia el primer compartimento. Por tanto, los dos medios dilatantes se mezclan instantáneamente (por ejemplo, volteando el paquete de lado a lado 2-10 veces antes de su uso) por lo que el recubrimiento absorberá el medio dilatante que comprende peróxido de hidrógeno, preferentemente en 30 segundos. Entonces el catéter estará listo para su uso.

### Ejemplo 4

#### *Almacenamiento de un catéter de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de un compartimento con PEG 2000 en medio dilatante*

Se llevó a cabo un experimento para establecer el efecto de la temperatura de almacenamiento, la concentración inicial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el PEG 2000 sobre el pH, la degradación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y la fricción de un catéter con un recubrimiento hidrófilo. El catéter se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 2 y el medio dilatante se preparó a partir de agua pura, peróxido de hidrógeno (véase Tabla 1.1), PEG 2000 (como se especifica en la Tabla 1.1) y además contenía tampón citrato 50 mM a pH 5,5. El catéter y el medio dilatante se empaquetaron juntos en un único compartimento como se resume en el Ejemplo 2, y se almacenaron a 60°C u 80°C durante una semana. Para cada determinación se usaron 1-3 muestras sin esterilizar. Los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

TABLA 1.1.

%-punto inicial del H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	T de almacenamiento	¿PEG 2000 al 6% presente?	Fricción (N)	pH después del almac.	Apariencia del catéter (0-5; 0 = perfecto, 5 = inaceptable)	Apariencia del medio dilatante (0-5)	%-punto del H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> después del almac.	Pérdida de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%/día)
0,2	60	-	0,06	5,64	0	0	0,20	0,3
0,4	60	-	0,10	5,63	0	0	0,37	1,0
0,8	60	-	0,27	5,63	0	0	0,75	0,9
1,6	60	-	0,53	5,71	0	0	1,41	1,7
1,6	60	Sí	0,12	5,13	1	0	1,25	3,2
0,2	80	-	1,06	5,63	0	0	0,15	3,5
0,4	80	-	1,15	5,79	0	0	0,29	3,8
0,8	80	-	1,26	5,86	0	0	0,58	4,0
1,6	80	-	1,02	6,28	0	0	1,13	4,2
1,6	80	Sí	1,68	3,46	3	0	0,02	14,1

## ES 2 346 214 T3

A 60°C la fricción de los catéteres y la descomposición relativa del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se incrementó con la concentración inicial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cuando no se añade PEG 2000. El pH se incrementó marginalmente desde el valor inicial de 5,5, probablemente debido al OH<sup>-</sup> producido por la reacción de Fenton:



Esto indicaba que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> atacaba al catéter durante el almacenamiento, aunque el aspecto tanto de los catéteres como del medio dilatante era perfecto (puntuación de 0 en la escala de apariencia).

Cuando se añadió PEG 2000, la fricción de los catéteres fue mucho más baja después del almacenamiento (0,12 N) que sin PEG 2000 (0,53 N), pero al mismo tiempo el pH cayó a 5,13, los catéteres se volvieron lechosos y opacos (puntuación de 1), y la pérdida de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fue del 3,2%/día o casi dos veces mayor que a la misma concentración inicial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,6%-punto) pero sin PEG 2000 (pérdida del 1,7%/día). Parece que el PEG 2000 era oxidado por el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a ácidos carboxílicos capaces de reducir el pH y complejarse con el PVP para producir un recubrimiento opaco.

A 80°C todos los catéteres presentaban fricciones superiores a 1 N, de manera que el recubrimiento había sido gravemente dañado. Las muestras sin PEG 2000 tenían un pH ligeramente superior después del almacenamiento a 80°C que después del almacenamiento a 60°C. El 25-30% del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> desapareció durante el almacenamiento de una semana a 80°C de las muestras que no contienen PEG 2000, independientemente de la concentración inicial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Cuando se añadió el 6% de PEG 2000, virtualmente todo el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> había desaparecido después del almacenamiento durante 1 semana, y el pH cayó abruptamente a 3,46 a pesar de la presencia de tampón citrato 50 mM. Las fricciones fueron tan altas como en las muestras sin PEG 2000, y los catéteres se volvieron muy opacos (puntuación de 3).

Estas observaciones demuestran que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede atacar al catéter tanto con PEG 2000 como sin PEG 2000 presente. Por tanto, la estabilidad a largo plazo de un paquete con un catéter hidrófilo y un medio dilatante que contiene H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el mismo compartimento puede resultar comprometida.

### Ejemplo 5

#### *Almacenamiento de catéter de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en un compartimento con PVP C-15 en un medio dilatante*

Se llevó a cabo un experimento factorial reducido para hallar, entre otras cosas, la estabilidad de almacenamiento de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 1%-punto en un medio líquido dilatante sin tampón a pH 7 en presencia o ausencia de PVP C-15 en lugar de PEG 2000. Las muestras se esterilizan por radiación β a 50 kGy y se almacenaron a 23°C durante 8 meses.

La concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> el día 0 después de la esterilización se tomó como el 100%, y se calculó la velocidad de degradación (%/día), asumiendo un perfil de descomposición lineal. Por ejemplo, si la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> había caído hasta el 75% después de 8 meses (250 días aproximadamente), la velocidad de degradación era de 25/250%/día = 0,1%/día.

Los resultados se calcularon a partir de 86 muestras distintas (valor medio ± desviación estándar del valor medio) (Tabla 5.1).

TABLA 5.1.

% de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> inicial	% PVP C-15	Dosis de β-esterilización (kGy)	Temperatura de almacenamiento	Pérdida de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> por día (%)
1	0	50	23	0,088 ± 0,029
1	6	50	23	0,167 ± 0,048

La velocidad de degradación fue superior en presencia de PVP C-15 en el medio dilatante que sin PVP C-15 presente. Se observó una tendencia similar a otras temperaturas de almacenamiento (5°C, 40°C, 60°C).

### Ejemplo 6

#### *Efecto de los quelantes sobre la estabilización del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>*

Se añadieron quelantes y/o iones metálicos a una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y a continuación se almacenó. La Tabla 6.1 siguiente muestra el %-punto de peróxido de hidrógeno que queda después de un almacenamiento de 24 días a 40°C de catéteres de poliuretano con recubrimiento hidrófilo esterilizados con radiación β (50 kGy) en un medio dilatante que consta inicialmente de peróxido de hidrógeno al 1%-punto, 1 g/l de quelante (EDTA, DETAPAC, deferoxamina, gelatina) o sin quelante, 10 mg/l de iones metálicos (Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>) o sin iones metálicos, 6% de PVP K-12, y citrato 10 mM (pH 7).

## ES 2 346 214 T3

TABLA 6.1.

*%-punto de peróxido de hidrógeno que queda después de un almacenamiento de 24 días a 40°C*

10 mg/l de ión metálico	1000 mg/l de quelante				
	EDTA	DETAPAC	Gelatina	Deferoxamina	Nada
Cu(2+)	0,37	0,44	0,30	0,31	0,15
Fe(2+)	0,29	0,46	0,25	0,66	0,28
Ninguno	0,59	0,61	0,60	0,68	0,59

A 10 mg/l de Cu<sup>2+</sup> la concentración de peróxido de hidrógeno se redujo desde el 1%-punto al 0,15%-punto después del almacenamiento cuando no se añadió quelante. Cada uno de los cuatro quelantes mejoró considerablemente la estabilidad del peróxido de hidrógeno, de manera que el 0,30-0,44%-punto del peróxido de hidrógeno permaneció después del almacenamiento.

Con la adición de 10 mg/l de Fe<sup>2+</sup>, el DETAPAC y la deferoxamina mejoraron la estabilidad del peróxido de hidrógeno. En particular, el efecto de la deferoxamina fue tan grande que la estabilidad del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con Fe<sup>2+</sup> añadido fue tan buena (0,66%-punto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que queda después del almacenamiento) como cuando no se añadió Fe<sup>2+</sup> (0,68%-punto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que queda). Esto es, la deferoxamina inactivó completamente el Fe<sup>2+</sup>. Además, la deferoxamina fue el único quelante que mejoró la estabilidad fundamental del peróxido de hidrógeno cuando no se añadieron iones metálicos: 0,68%-punto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> quedó después del almacenamiento con deferoxamina, mientras que sólo quedó el 0,59-0,61%-punto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cuando se añadieron los otros 3 quelantes o no se añadieron quelantes.

Por tanto, la deferoxamina y los otros quelantes tuvieron un efecto beneficioso sobre la estabilidad de almacenamiento del peróxido de hidrógeno.

### Ejemplo 7

#### *Influencia de la esterilización por radiación $\beta$ sobre la degradación del peróxido de hidrógeno*

El objetivo de esta serie de experimentos era investigar la influencia de dosis crecientes de radiación  $\beta$  sobre la degradación del peróxido de hidrógeno. Además, se tenía la intención de investigar el papel del catéter y del PVP sobre la estabilidad del peróxido de hidrógeno.

Peróxido de hidrógeno al 33% Panreac Ph.Eur, BP, REF. (14.1077.14.10)

Ácido cítrico-1-hidrato, Riedel-de Haën

Plasdone C-15, ISP

KMnO<sub>4</sub> 0,02 M, Riedel de Haën

Contenedores oscuros de PE de 50 ml

Las concentraciones de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se miden por titulación potenciométrica usando KMnO<sub>4</sub>.

Titulador Titrino 702 (Metrohm).

Se produjo 1,0 l de dos medios dilatables; una disolución que contiene agua destilada y peróxido de hidrógeno al 1%, y una disolución de PVP al 6%, ácido cítrico 10 mM y peróxido de hidrógeno al 1%. El valor del pH de esta última disolución se ajustó a 5,5 con NaOH 1 M. Se tomaron alícuotas de 10,0 ml de cada una de las dos disoluciones y se pusieron en contenedores oscuros de PE.

Las muestras se sometieron a radiación  $\beta$  en el laboratorio Risø National. Las muestras se midieron antes de la irradiación, inmediatamente después de la irradiación y después de 2 y 4 semanas de almacenamiento a 60°C (Triple determinación). Los resultados se muestran en las Tablas 7.1-7.3

## ES 2 346 214 T3

TABLA 7.1.

*Catéter que se dilata en una disolución de PVP (serie I). Concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%-punto). Valor medio (n = 3)*

Dosis de radiación	Después de radiación	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
0 kGy	1,00	0,97	0,87
25 kGy	0,85	0,79	0,70
50 kGy	0,73	0,58	0,46
75 kGy	0,57	0,37	0,26

TABLA 7.2.

*Catéter que se dilata en agua destilada (serie II). Concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%-punto). Valor medio (n = 3)*

Dosis de radiación	Después de radiación	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
0 kGy	1,00	0,98	0,92
25 kGy	0,93	0,91	0,85
50 kGy	0,87	0,81	0,75
75 kGy	0,81	0,74	0,66

TABLA 7.3.

*Disolución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en agua destilada (serie III). Concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%-punto). Valor medio (n = 3)*

Dosis de radiación	Después de radiación	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
0 kGy	1,00	0,87	0,76
25 kGy	0,95	0,91	0,88
50 kGy	0,92	0,84	0,85
75 kGy	0,89	0,79	0,77

El incremento de las dosis de irradiación dio como resultado un incremento en la degradación para la serie I. La correlación entre el incremento de las dosis de irradiación y el incremento de la degradación del peróxido de hidrógeno no fue evidente para las series II y III, pero había una tendencia a que una dosis de irradiación superior provocase una velocidad de degradación más alta.

Además, se puede observar que la serie I tenía unas velocidades de degradación más altas que las series II y III, que significa que el PVP disuelto en agua destilada incrementaba la degradación del peróxido de hidrógeno. De este estudio no se puede concluir que el catéter por sí mismo influye en la estabilidad del peróxido de hidrógeno.

### Ejemplo 8

#### *Degradación del peróxido de hidrógeno frente a la concentración de estabilizante*

El objetivo de este estudio era determinar la concentración del estabilizante DETAPMP que daba como resultado la disolución más estable de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Un objetivo adicional era determinar la energía de activación para la degradación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que contiene el estabilizante DETAPMP a pH 4 y citrato 10 mM.

#### *Materiales*

Ácido cítrico-1-hidrato. Reag. ACS, Reag. ISO

NaOH 4 M, Merck

## ES 2 346 214 T3

HCl 1 M, BHD AnalR Volumetric Solution

NaCl (Extra puro, Ph. Eur, BP, USP)

5  $\text{KMnO}_4$  0,02 M, Riedel de Haën

Titulación potenciométrica Titrino 702, Metrohm

### Procedimientos

10

*Velocidades de degradación del  $\text{H}_2\text{O}_2$  en disoluciones que contienen DETAPMP a 40°C, 50°C y 60°C*

Se produjo 1 l de medio dilutable que contiene citrato 10 mM, 500 g/ml de estabilizante DETAPMP y NaCl al 0,7%. El valor del pH de la disolución se ajustó a pH 4 con NaOH 4 M y HCl 1 M.

15

*Perfil de dosis-respuesta para el estabilizante DETAPMP*

Se produjeron siete medios dilatables. Cada medio dilutable contenía citrato 10 mM, NaCl al 0,7% y estabilizante DETAPMP (50, 100, 150, 200, 250, 350, 500 mg/l).

20

Se tomaron alícuotas de 20 ml de cada uno de los medios dilatables y se añadieron a cada uno de los envases alargados. Los envases alargados se cerraron por soldadura después de rellenarlos y se enviaron para su irradiación al laboratorio Risø National. La dosis de irradiación fue de  $2 \times 26$  kGy.

25

El envase alargado con "corteza" era un material laminado constituido por PETP (12  $\mu\text{m}$ ), aluminio (9  $\mu\text{m}$ ) y corteza de polietileno (polietileno + 10% de polibutileno) (70  $\mu\text{m}$ ). Los envases alargados se sacaron de un área estampada de 13x35 mm que se soldó en dirección longitudinal con unidades 1x3 sobre un soldador. Se soldó con unidades 2x2,2 a través de uno de los extremos del envase alargado, y del otro extremo mediante 4,0 bar, 130°C y 3,5 s (sello rompible).

30

### Resultados y discusión

Los resultados del estudio se muestran en las Tablas 8.1 y 8.2

35

TABLA 8.1.

*Velocidades de degradación para  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 1% que contiene DETAPMP a diferentes temperaturas*

40

Temperatura de almacenamiento	Constante vel. (k) (%/día)	log k (%/día)
40°C	0,0932	-1,031
50°C	0,1722	- 0,764
60°C	0,3691	- 0,433

45

Una gráfica de Arrhenius para el estabilizante DETAPMP a 40°C, 50°C y 60°C (DETAPMP a pH 4 y citrato 10 mM) mostraba una relación virtualmente lineal entre  $1/T$  y  $\log k$  y reveló que la energía de activación para la degradación de  $\text{H}_2\text{O}_2$  era de 59,6 kJ/mol. Una energía de activación de 59,6 kJ/mol daba como resultado una  $Q_{10} \approx 2$ , que significa que la velocidad de degradación se incrementa por 2 para cada 10°C.

50

TABLA 8.2.

*Concentración de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (%) después del almacenamiento a 40°C para 7 concentraciones diferentes de DETAPMP (mg/l)*

55

Días	50	100	150	200	250	350	500
0	0,92	0,91	0,91	0,91	0,90	0,91	0,91
14	0,89	0,89	0,90	0,89	0,89	0,89	0,89
25	0,89	0,88	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89

60

65

La Tabla 8.2 muestra la correlación entre la concentración de estabilizante y la velocidad de degradación de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Podría suponerse que la velocidad de la reacción de degradación de  $\text{H}_2\text{O}_2$  se redujo por concentraciones de DETAPMP de hasta 150-200 mg/l aproximadamente. Después de eso había una nivelación de la curva. No obstante, la degradación más baja de  $\text{H}_2\text{O}_2$  se observó a 250 mg/l de DETAPMP.

## ES 2 346 214 T3

### Ejemplo 9

#### *Diversos estabilizantes*

5 El objetivo de este estudio era identificar el estabilizante que proporcionaba la disolución de peróxido de hidrógeno más estabilizada. Es bien sabido de la bibliografía que el valor del pH influye en la estabilidad del peróxido de hidrógeno. Por tanto, en el estudio se incluyó la investigación de la influencia del valor del pH sobre la estabilidad en nuestro sistema. También se investigó el material de empaquetamiento para ver si dos tipos de materiales diferentes afectaban a la degradación del peróxido de hidrógeno de diferentes maneras.

10

Ácido cítrico-1-hidrato. Reag. ACS, Reag. ISO

NaOH 4 M, Merck

15

HCl 1 M, BHD AnalR Volumetric Solution

NaCl (Extra puro, Ph. Eur, BP, USP)

20

KMnO<sub>4</sub> 0,02 M, Riedel de Haën

Titulación potenciométrica Titrino 702, Metrohm

Nombre químico y N° CAS de los estabilizantes:

25

DETAPMP-sal de sodio (sal sódica del ácido dietilentriaminpenta(metilenfosfónico); 22042-96-2),

EDATMP (ácido etilendiaminetetra(metilenfosfónico); 1429-50-1),

30

HEDP (ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico; 2809-21-4),

EDATMP-sal de sodio (sal sódica del ácido etilendiamintetra(metilenfosfónico); 15142-96-8),

35

Acetanilida (103-84-4).

Se prepararon 24 tipos diferentes de medios dilatables que contienen diferentes estabilizantes (uno sin estabilizante) y 3 valores de pH diferentes (4, 5,5 y 7). El volumen de cada uno de los medios dilatables era de 1 l y la concentración inicial de peróxido de hidrógeno era del 1% aproximadamente (p/p). Además, se produjeron medios dilatables que contienen el estabilizante DETAPMP y cloruro sódico a 3 valores de pH diferentes para ver el efecto de la adición de cloruro sódico. La concentración de cloruro sódico en cada uno de estos tres medios dilatables era del 0,7% (p/p). Se probó el cloruro sódico debido a que se podría usar como agente que incrementa la osmolalidad. Se añadió ácido cítrico a cada uno de los medios dilatables para alcanzar una concentración de 25 mM, de manera que el valor de pH inicial se mantuvo a lo largo de todo el periodo de prueba. Finalmente, el valor de pH de las disoluciones se ajustó a 4,0, 5,5 y 7,0 añadiendo NaOH 4 M y HCl 1 M a la disolución final.

Se tomaron alícuotas de 20 ml de cada uno de los medios dilatables y se añadieron a cada uno de los envases alargados. Se usaron dos tipos de materiales diferentes para el envase alargado, uno con "cáscara" y uno "sin cáscara". Los envases alargados se cerraron por soldadura después de rellenarlos y se enviaron para su irradiación al laboratorio Risø National. La dosis de irradiación fue de 2\*26 kGy.

El envase alargado con "corteza" era un material laminado constituido por PETP (12 μm), aluminio (9 μm) y corteza de polietileno (polietileno + 10% de polibutileno) (70 μm). El envase alargado "sin corteza" era un material laminado constituido por PETP (12 μm), aluminio (9 μm) y polietileno (PE) (50 μm). Los envases alargados se sacaron de un área estampada de 13x35 mm que se soldó en dirección longitudinal con unidades 1x3 sobre un soldador. Se soldó con unidades 2x2,2 a través de uno de los extremos del envase alargado, y del otro extremo mediante 4,0 bar, 130°C y 3,5 s (sello rompible).

Los envases alargados se almacenaron para la prueba de estabilidad a 23°C y 40°C. Se extrajeron muestras después de la irradiación y después de 2 y 4 semanas a 40°C y de 8 y 16 semanas a 23°C. Se midió el valor del pH y la concentración de peróxido de hidrógeno (determinaciones duplicadas), véase Tabla 9.1.

65

## ES 2 346 214 T3

TABLA 9.1.

*La cantidad calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> degradado después de 2 años de almacenamiento a 23°C. Los cálculos están basados en estudios de degradación a 23°C durante hasta 18 semanas*

pH	DETAPMP	DETAPMP + NaCl	Sal sódica de DETAPMP	EDATMP
4	5,3%	13,5%	27,5%	22,2%
5,5	17,6%	13,5%	18,0%	30,9%
7	15,3%	12,9%	29,2%	173,3%

pH	HEDP	Sal sódica de EDATMP	Acetanilida	Sin estabilizante
4	65,4%	18,3%	21,2%	15,7%
5,5	150,0%	14,5%	21,4%	31,7%
7	351,1%	25,8%	20,2%	54,7%

De los resultados se puede observar que la disolución más estable de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se obtuvo en una disolución que contiene el estabilizante DETAPMP a pH 4. En general, había una tendencia hacia una mayor degradación a pH 7 que a pH 4. También se puede observar que el estabilizante EDTMP y HEDP realmente incrementaban la degradación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> especialmente a pH 7 comparada con las disoluciones de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sin estabilizantes.

Experimentos adicionales (datos no mostrados) demostraban que los dos tipos de empaquetamiento diferentes, es decir, “con cáscara” frente a “sin cáscara”, no diferían en su influencia sobre la degradación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Finalmente, se demostró que la degradación a pH 4 era superior para el DETAPMP + NaCl que para el DETAPMP solo. Esto podría indicar que el NaCl incrementaba la degradación del peróxido de hidrógeno.

### Ejemplo 10

#### *Efecto del tampón en el medio dilatable*

El objetivo de este estudio era clarificar el efecto del tampón (citrato) a diferentes valores de pH sobre la velocidad de degradación del peróxido de hidrógeno y verificar que el uso del estabilizante DETAPMP daba como resultado la disolución de peróxido de hidrógeno más estable.

Ácido cítrico-1-hidrato. Reag. ACS, Reag. ISO

NaOH 4 M, Merck

HCl 1 M, BHD AnalR Volumetric Solution

NaCl (Extra puro, Ph. Eur, BP, USP)

KMnO<sub>4</sub> 0,02 M, Riedel de Haën

Titulación potenciométrica Titrino 702, Metrohm.

El medio dilatable contenía peróxido de hidrógeno al 1% aproximadamente (p/p); citrato 0, 10 y 25 mM, NaCl al 0,7% (p/p) y estabilizantes. El valor de pH de las disoluciones se ajustó con NaOH 4 M y HCl 1 M. Las concentraciones de los estabilizantes eran DETAPMP (500 mg/l), sal sódica de EDATMP (500 mg/l, 1000 mg/l) y sal sódica de DETAPMP (1000 mg/l).

Se tomaron alícuotas de 10 ml de cada uno de los medios dilatables y se añadieron a cada uno de los envases alargados (con “cáscara”; véase ejemplo 7). Los envases alargados se cerraron por soldadura después de rellenarlos y se enviaron para su irradiación al laboratorio Risø National. La dosis de irradiación fue de 2\*26 kGy. Los resultados se muestran en las Tablas 10.1-10.6

## ES 2 346 214 T3

TABLA 10.1.

*Citrato 0 mM. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	pH 4	pH 5.5	pH 7
DETAPMP	8,4	28,0	18,2
Sal sódica de DETAPMP	16,8	22,4	26,6
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	15,4	18,2	35,0
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	15,4	21,0	25,2
Sin estabilizante	15,4	22,4	60,2

TABLA 10.2.

*Citrato 10 mM. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	pH 4	pH 5,5	pH 7
DETAPMP	23,8	29,4	19,6
Sal sódica de DETAPMP	22,4	26,6	-
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	19,6	53,2	86,8
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	37,8	30,8	43,4
Sin estabilizante	47,6	63,0	277,1

TABLA 10.3.

*Citrato 25 mM. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	pH 4	pH 5.5	pH 7
DETAPMP	25,2	42,0	32,2
Sal sódica de DETAPMP	33,6	30,8	29,4
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	50,4	103,6	137,1
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	50,4	39,2	158,1
Sin estabilizante	39,2	74,2	201,5

## ES 2 346 214 T3

TABLA 10.4.

*pH 4. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	Citrato 0 mM	Citrato 10 mM	Citrato 25 mM
DETAPMP	8,4	23,8	25,2
Sal sódica de DETAPMP	16,8	22,4	33,6
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	15,4	19,6	50,4
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	15,4	37,8	50,4
Sin estabilizante	15,4	47,6	39,2

TABLA 10.5.

*pH 5,5. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	Citrato 0 mM	Citrato 10 mM	Citrato 25 mM
DETAPMP	28,0	29,4	42,0
Sal sódica de DETAPMP	22,4	26,6	30,8
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	18,2	53,2	103,6
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	21,0	30,8	39,2
Sin estabilizante	22,4	63,0	74,2

TABLA 10.6.

*pH 7. Cantidad degradada calculada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%) después de 2 años de almacenamiento a 23°C*

	Citrato 0 mM	Citrato 10 mM	Citrato 25 mM
DETAPMP	18,2	19,6	32,2
Sal sódica de DETAPMP	26,6	-	29,4
Sal sódica de EDATMP-500 mg/l	35,0	86,8	137,1
Sal sódica de EDATMP 1000 mg/l	25,2	43,4	158,1
Sin estabilizante	60,2	277,1	201,5

Se puede observar que el incremento del valor del pH desde 4 a 5,5 y 7 incrementó la velocidad de degradación para prácticamente todas las disoluciones. También había una correlación entre cantidades crecientes de citrato en la disolución y el aumento de la velocidad de degradación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La disolución más estable de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> contenía el estabilizante DETAPMP, no se le había añadido citrato y un valor inicial de pH de la disolución de 4. El incremento de la cantidad del estabilizante sal sódica de EDATMP no produjo una disolución más estable. Aparentemente, no había correlación entre el incremento de la estabilidad del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el incremento de la concentración de la sal sódica de EDATMP.

## ES 2 346 214 T3

### Ejemplo 11

#### *Potencia antimicrobiana del peróxido de hidrógeno*

##### 5 *Efecto de diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno sobre la velocidad de crecimiento de las bacterias*

Los datos muestran la capacidad de proliferación de 7 cepas bacterianas diferentes en presencia o ausencia de peróxido de hidrógeno (intervalo del 0-1%). Resumiendo, las bacterias fueron inoculadas en medio de crecimiento con o sin peróxido de hidrógeno y se midió el crecimiento en la fase semi-logarítmica por absorbancia a 600 nm. Los datos obtenidos procedentes de cada cepa bacteriana específica se reunieron. Los datos son valores medios procedentes de 3 experimentos independientes, y cada determinación se realizó por duplicado; véase Tabla 11.1.

15

TABLA 11.1.

20

25

30

35

% de peróxido de hidrógeno	Media (% del control)	SD
0 (control)	100,0	-
0,00000256	110,0	8,1
0,0000128	99,8	2,8
0,000064	97,9	6,0
0,000320	96,2	6,7
0,0016	87,3	11,2
0,008	63,0	28,2
0,04	35,6	18,6
0,2	16,0	10,6
1,0	11,7	8,2

##### 40 *Efecto de diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno sobre la tasa de supervivencia de las bacterias*

Los datos muestran la capacidad de supervivencia de 7 cepas bacterianas diferentes en presencia o ausencia de peróxido de hidrógeno (intervalo del 0-1%). Las bacterias se expusieron al peróxido de hidrógeno durante 60 min, véase Tabla 11.2.

45

TABLA 11.2.

50

55

60

65

% de peróxido de hidrógeno	Media	SD
0 (control)	100,0	-
0,016	49,8	4,1
0,031	38,1	12,4
0,063	27,8	16,1
0,125	14,5	8,4
0,250	9,1	6,1
0,500	0,2	0,2
1,000	0,0	0,5

## ES 2 346 214 T3

*Efecto del peróxido de hidrógeno al 1% sobre la tasa de supervivencia de las bacterias con el transcurso del tiempo*

Los datos muestran la capacidad de supervivencia de 7 cepas bacterianas diferentes en presencia de peróxido de hidrógeno al 1%. Se determinó el número de bacterias supervivientes (% de control) después de 0, 5, 10 y 15 min, véase Tabla 11.3.

TABLA 11.3.

Periodo de exposición (min)	Media (% del control)	SD
0 (control)	100	-
5	37	31
10	17	18
15	6	7

10

15

20

Ejemplo 12

*Agentes antimicrobianos alternativos*

25

Se introdujeron una serie de agentes antibacterianos (véase Tabla 12.1) en un recubrimiento hidrófilo sobre catéteres urinarios. Los catéteres se almacenaron 0, 3, 6 y 12 semanas aproximadamente a 25°C, 40°C, y 60°C. Placas de agar fueron inoculadas con diversas cepas bacterianas aisladas clínicamente a partir de orina humana infectada, y se añadieron al catéter recubierto sobre la parte superior de la superficie del agar. Las placas de agar se incubaron durante 18 horas a 37°C, y se sometieron a una revisión visual para la presencia o ausencia de una zona de inhibición.

30

Las secciones del catéter con un recubrimiento hidrófilo se introdujeron en una disolución de los agentes antimicrobianos y se colocaron sobre placas de agar inoculadas con bacterias (aislados clínicos, - y + denota gram positiva y/o gram negativa, respectivamente): *Proteus mirabilis* (-), *Pseudomonas aeruginosa* (-), *E. coli* (-), *Providencia Stuartii* (-), *Staphylococcus aureus* (+), *Enterococcus faecalis* (+) y *Klebsiella* (-).

35

Se construyó un diseño factorial altamente fraccionado (diseño  $2^{15-10}$  IV) mediante el *software* Design Expert (versión 6.0.6) y se usó para seleccionar 32 de las  $2^{15} = 32768$  posibles combinaciones, donde cada compuesto estaba ausente o presente a una concentración relevante. Además cada muestra contenía tampón citrato 50 mM a pH 5,5, NaCl 160 mM y PEG 2000 al 6%. Todas las muestras habían sido esterilizadas con radiación  $\beta$  con una dosis de 50 kGy. Los constituyentes y concentraciones de las 32 disoluciones se describen en la Tabla 12.1

40

TABLA 12.1.

45

S	HMTA	DADU	AM	AHP	CAT	PVP-12	DGCHD
t	A	B	C	D	E	F	G
d	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l
1	0	0	0	0,6	0	0	0,65
2	0	1	1	0,6	0	0	0
3	0	1	0	0	1	10	0,65
4	0	1	1	0,6	1	0	0
5	1	1	1	0	0	10	0
6	0	0	0	0,6	1	0	0,65
7	0	0	1	0,6	0	10	0,65
8	1	1	0	0,6	1	0	0,65
9	1	1	1	0	1	10	0
10	0	1	0	0,6	1	10	0
11	1	1	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	1	0	0
13	1	1	1	0,6	1	10	0,65
14	0	0	0	0	0	0	0
15	0	1	1	0	0	0	0,65

65

## ES 2 346 214 T3

	16	1	1	1	0,6	0	10	0,65
	17	1	0	1	0	1	0	0,65
	18	0	1	0	0,6	0	10	0
5	19	1	1	0	0,6	0	0	0,65
	20	0	1	0	0	0	10	0,65
	21	1	1	0	0	1	0	0
	22	1	0	1	0,6	0	0	0
	23	1	0	0	0,6	0	10	0
10	24	0	0	1	0,6	1	10	0,65
	25	1	0	1	0,6	1	0	0
	26	0	1	1	0	1	0	0,65
	27	1	0	1	0	0	0	0,65
	28	1	0	0	0	0	10	0,65
15	29	0	0	1	0	0	10	0
	30	0	0	1	0	1	10	0
	31	1	0	0	0	1	10	0,65
	32	1	0	0	0,6	1	10	0

	S	CBA	Bronopol	Kathon	FS	PH	CZ	CC	CP
	t	H	J	K	L	M	N	O	P
	d	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	mg
	1	1	1	0	0	1	0	1	20
25	2	0	1	0,094	0,02	1	0	0	0
	3	0	1	0	0,02	1	0	0	20
	4	0	1	0	0	0	1	1	20
	5	0	0	0	0	1	0	1	20
30	6	1	1	0,094	0,02	0	1	0	0
	7	0	0	0	0,02	1	1	1	0
	8	0	0	0,094	0	1	0	1	0
	9	0	0	0,094	0,02	0	1	0	0
	10	1	0	0	0,02	0	0	1	0
35	11	1	1	0	0,02	1	1	1	0
	12	0	0	0,094	0,02	1	1	1	20
	13	1	1	0,094	0,02	1	1	1	20
	14	0	0	0	0	0	0	0	0
40	15	1	0	0,094	0,02	0	0	1	20
	16	1	1	0	0	0	0	0	0
	17	0	1	0	0,02	0	0	1	0
	18	1	0	0,094	0	1	1	0	20
	19	0	0	0	0,02	0	1	0	20
45	20	0	1	0,094	0	0	1	1	0
	21	1	1	0,094	0	0	0	0	20
	22	1	0	0,094	0	0	1	1	0
	23	0	1	0,094	0,02	0	0	1	20
	24	0	0	0,094	0	0	0	0	20
50	25	1	0	0	0,02	1	0	0	20
	26	1	0	0	0	1	1	0	0
	27	0	1	0,094	0	1	1	0	20
	28	1	0	0,094	0,02	1	0	0	0
	29	1	1	0	0,02	0	1	0	20
55	30	1	1	0,094	0	1	0	1	0
	31	1	0	0	0	0	1	1	20
	32	0	1	0	0	1	1	0	0

60 HMTA - Hexametilentetramina

DADU - Diazolidinilurea

AM - Ácido mandélico

65 AHP - Ácido hipúrico

## ES 2 346 214 T3

	CAT	- Cloramina T
	DGCHD	- Digluconato de clorhexidina al 20%
5	CBA	- Cloruro de benzalconio
	FS	- Fenilsalicilato
	PH	- Peróxido de hidrógeno
10	CZ	- Cloruro de cinc
	CC	- Cloruro de cobre
15	CP	- Cloruro de plata

Muchas de las 32 mezclas tenían una acción poderosa contra varias de las 7 bacterias (0 = sin efecto; 3 = efecto excelente), véase Tabla 12.2 (clasificadas por efecto antibacteriano decreciente).

TABLA 12.2.

	<b>Std</b>	<b>P. Mirabilis</b>	<b>P. Aeruginosa</b>	<b>E. Coli</b>	<b>P. Stuartii</b>	<b>S. Aureus</b>	<b>E. Faecalis</b>	<b>Klebsiella</b>
25	<b>3</b>	3	3	3	3	3	3	3
	<b>32</b>	3	3	3	3	3	3	3
	<b>29</b>	3	3	3	3	3	3	2
	<b>19</b>	3	3	3	2	2	3	2
30	<b>21</b>	2	3	3	3	3	3	3
	<b>20</b>	2	2	3	2	3	3	3
	<b>10</b>	2	2	3	3	3	3	3
35	<b>11</b>	2	2	2	3	2	3	2
	<b>5</b>	2	1	1	1	2	3	1
	<b>13</b>	1	3	1	1	3	3	1
40	<b>16</b>	1	3	2	2	2	3	1
	<b>24</b>	1	0	2	0	2	3	3
	<b>6</b>	1	3	1	2	2	3	3
45	<b>14</b>	1	1	1	1	2	3	1
	<b>30</b>	1	0	0	0	2	3	3
	<b>25</b>	1	3	2	2	1	3	1
50	<b>18</b>	1	3	2	1	1	3	2
	<b>28</b>	1	2	1	1	1	3	1
	<b>17</b>	1	0	1	1	1	1	1
55	<b>23</b>	1	3	1	0	1	3	3
	<b>22</b>	1	3	0	1	0	3	3
	<b>31</b>	1	0	0	0	0	0	0
60	<b>7</b>	0	3	2	2	2	3	3
	<b>2</b>	0	3	1	2	2	3	3

## ES 2 346 214 T3

	<b>15</b>	0	0	1	1	2	3	1
	<b>12</b>	0	2	1	0	2	1	1
5	<b>9</b>	0	2	1	1	1	3	1
	<b>4</b>	0	1	1	1	0	3	1
	<b>8</b>	0	1	0	1	0	0	1
10	<b>1</b>	0	0	0	1	0	0	0
	<b>26</b>	0	0	0	0	0	0	1
	<b>27</b>	0	0	0	0	0	0	0
15	<b>Suma</b>	35	58	4	4	51	77	5
				4	4			9

Quando se analizaron los resultados y se llevaron a cabo pruebas adicionales para confirmar los resultados, parecía que los efectos podrían ser interacciones de tercer orden o superior. Esto es, los efectos procedían de mezclas de 3, 5, 7 o cualquier otro número impar de compuestos pero, aparentemente, no de los efectos principales o de interacciones de 2 factores. Así, parecía estar presente una gran acción sinérgica entre los compuestos. La clorhexidina y el cloruro de plata son muy poco solubles en medios con cloruro 160 mM; pueden funcionar mejor en medios exentos de cloruro.

Experimentos adicionales demostraron que el efecto del peróxido de hidrógeno (tomado solo) era rápido comparado con una serie de otros agentes antimicrobianos. Esto es una ventaja en aplicaciones tales como cateterización intermitente, que sólo lleva unos pocos minutos. En otros experimentos el peróxido de hidrógeno mostró una buena difusión desde el recubrimiento de manera que el tratamiento se extendió al tejido a alguna distancia del recubrimiento. Como ventaja adicional del uso del peróxido de hidrógeno, las posibilidades de que algunos microbios puedan desarrollar resistencia al peróxido de hidrógeno son bajas.

### Ejemplo 13

#### *Compuestos de plata*

0,3 g/l de sulfadiazina de plata, 0,25 g/l de hidantoinato de plata, 1,175 g/l de 5,5-dimetilhidantoinato de plata, y 0,25 g/l de imidazolato de plata polimérico tenían un efecto antibacteriano de moderado a excelente a un pH de 5,5 (tampón citrato 50 mM), pH 7 (tampón fosfato 50 mM) y pH 8,5 (tampón TAPS 50 mM). Las disoluciones además contenían NaCl 160 mM y PEG 2000 al 6%, y todas las disoluciones se esterilizaron con 50 kGy de radiación  $\beta$  o  $\gamma$ . La radiación  $\beta$  generalmente proporcionaba un mejor efecto antibacteriano y un grado de coloración de los productos más bajo que la radiación  $\gamma$ , de manera que la radiación  $\beta$  fue el procedimiento de esterilización preferido. Los compuestos de plata sólo funcionaban cuando se dejaba en el empaquetamiento sal no disuelta en exceso, esto es, no tenían efecto antibacteriano cuando se decantaban de su precipitado. En algunos experimentos se añadió  $H_2O_2$  al 0,01% para evitar que los iones de plata fueran reducidos a plata elemental, debido a que esto provocaba una pérdida de actividad antibacteriana y una fuerte coloración por la plata coloidal.

El efecto antibacteriano de cada compuesto se puntuó en una escala de 0 (sin efecto) a 3 (efecto excelente) para cada una de las siete bacterias. El índice antibacteriano se define como  $5/12$  multiplicado por la suma de las raíces cuadradas de las puntuaciones de cada una de las siete bacterias. Así, el índice antibacteriano era un número racional entre 0 y 5,05.

El índice de apariencia era una media ponderada de la aceptabilidad subjetiva después de la esterilización de catéteres empaquetados en un solo compartimento con el catéter y el medio dilatante (en una escala de 0 a 5: 0 = totalmente inaceptable, por ejemplo, por un color fuerte o una precipitación importante; 5 = perfecto, por ejemplo, sin coloración, sin precipitado) del catéter hidrófilo (60% ponderado) y el medio dilatante (40% ponderado). Por tanto el índice de apariencia era un número entre 0 y 5.

El índice antibacteriano y el índice de apariencia de los compuestos de plata se muestran en la Tabla 13.1.

El índice antibacteriano y el índice de apariencia de los compuestos de plata se puede observar aquí, ordenados por índice antibacteriano (5,5-DMH = 5,5-dimetilhidantoinato):

# ES 2 346 214 T3

TABLA 13.1.

Compuesto de plata	pH	0,01% de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> añadido?	Índice antibacteriano	Índice de apariencia
Imidazolato, pH 5,5	5,5	No	0,8	3,4
5,5-DMH/pH 5-5/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5,5	Sí	1,4	5
5,5-DMH, pH 8,5	8,5	No	1,7	2,2
5,5-DMH, pH 5,5	5,5	No	1,8	2,8
Hidantoinato/5,5/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5,5	Sí	2,3	3,6
Imidazolato/pH 5,5/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5,5	Sí	2,7	3
Hidantoinato, pH 5,5	5,5	No	2,7	4
Imidazolato, pH 8,5	8,5	No	2,8	3,2
Sulfadiazina, pH 8,5	8,5	No	2,9	2,8
Sulfadiazina, pH 7,0	7	No	3,1	2,8
Sulfadiazina, pH 5,5	5,5	No	3,1	3,6
Hidantoinato, pH 8,5	8,5	No	3,2	2,8
Sulfadiazina/pH 5,5/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5,5	Sí	3,2	3
Imidazolato, pH 7,0	7	No	3,2	4,2
Hidantoinato, pH 7,0	7	No	3,3	3,4
5,5-DMH, pH 7,0	7	No	3,4	3,4

Por tanto, los compuestos de plata con precipitado presentaban un buen efecto antibacteriano incluso en medios que contienen NaCl 160 mM, que reducía drásticamente la solubilidad de los compuestos. Se deberían obtener incluso mejores resultados en medios exentos de cloruro.

## Ejemplo 14

### Cloruro de benzalconio

1-5 g/l de cloruro de benzalconio en citrato 50 mM (pH 5,5), NaCl 160 mM y PEG 2000 al 6% tenían un efecto antibacteriano de moderado a elevado sobre *E. faecalis*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. stuartii* y *P. aeruginosa*, pero no sobre *P. mirabilis*. Por tanto el cloruro de benzalconio también se puede usar para catéteres antibacterianos.

## Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante pretende únicamente ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aun cuando se ha puesto el máximo esmero en su elaboración, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad a este respecto.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5130124 A [0006]
- EP 0923398 A [0054]
- US 5951458 A [0007]
- WO 03092779 A [0054]
- WO 9811932 A [0008]
- EP 0935478 A [0099] [0120]
- WO 9858990 A [0030]

REIVINDICACIONES

1. Un montaje de catéter que comprende (i) al menos un elemento de catéter (1, 2) con un recubrimiento hidrófilo que cubre al menos una parte de dicho elemento(s) de catéter, (ii) al menos un medio líquido dilatante para la dilatación de dicho recubrimiento hidrófilo, (iii) una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno como parte del medio líquido dilatante, y (iv) medios de envasado (3), en el que un primer compartimento (4) de los medios de envasado (3) está adaptado para albergar un elemento de catéter (1, 2) y un segundo compartimento (5) del medio de envasado (3) está adaptado para albergar la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, dicha disolución acuosa que comprende adicionalmente un estabilizante, dicho estabilizante que es un quelante.

2. El montaje de catéter según la reivindicación 1, en el que el quelante se selecciona del grupo constituido por ácido dietiltriampentaacético (DETAPAC), deferoxamina y ácido dietiltriampenta(metilenfosfórico) (DETAPMP).

3. El montaje de catéter según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que un primer compartimento (4) de dicho medio de envasado (3) está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter (1, 2), y en el que un segundo compartimento (5) de dicho medio de envasado (3) está adaptado para albergar al menos una parte del medio líquido dilatante y el peróxido de hidrógeno.

4. El montaje de catéter según la reivindicación 3, en el que el primer compartimento (4) de los medios de envasado (3) alberga al menos una parte del medio líquido dilatante, mientras que otra parte del medio líquido dilatante es la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno.

5. El montaje de catéter según la reivindicación 3, en el que un primer compartimento (4) de dichos medios de envasado (3) está adaptado para albergar el elemento(s) de catéter (1, 2), y un segundo compartimento (5) de dichos medios de envasado (3) está adaptado para albergar toda la cantidad del medio líquido dilatante que es la disolución acuosa de peróxido de hidrógeno.

6. El montaje de catéter según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el medio líquido dilatante (el líquido) y el peróxido de hidrógeno forman una disolución acuosa que comprende adicionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre un estabilizante(s), tampón(es), y agente(s) que incrementan la osmolalidad.

7. El montaje de catéter según la reivindicación 6, en el que una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno comprende:

- 0,01-5,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,
  - 25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,
  - 0-25 mM de uno o más tampones,
  - 0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,
- y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

8. El montaje de catéter según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho recubrimiento hidrófilo comprende polivinilpirrolidona entrecruzada, y en el que el primer compartimento (4) alberga dicho elemento(s) de catéter (1, 2) y el segundo compartimento (5) alberga dicho medio líquido dilatante, dicho medio líquido dilatante que tiene la siguiente composición:

- 0,1-3,0% (p/p) de peróxido de hidrógeno,
  - 25-1200 mg/l de uno o más estabilizantes,
  - 0-10 mM de uno o más tampones,
  - 0-300 mM de agentes que incrementan la osmolalidad,
  - 0-2000 mg/l de otros constituyentes, y
- el resto de agua pura,
- y tiene un pH en el intervalo de 2,0-8,5.

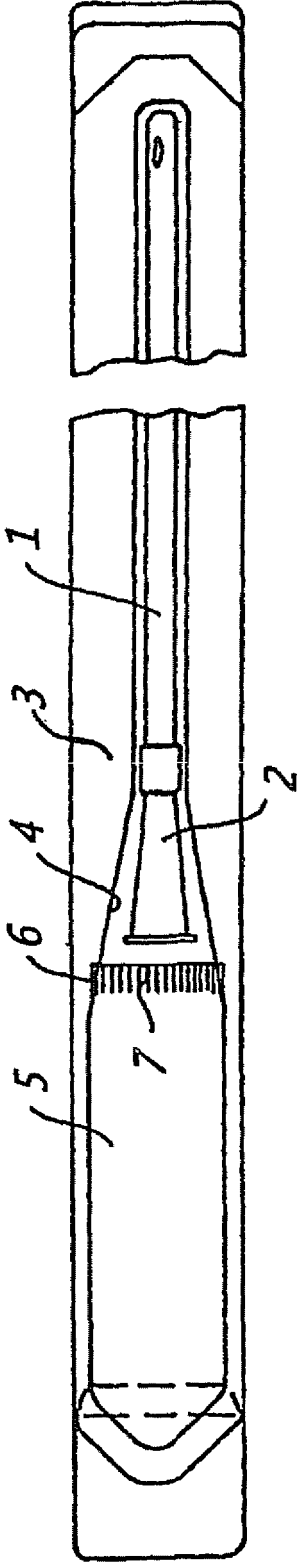


FIG. 1(a)

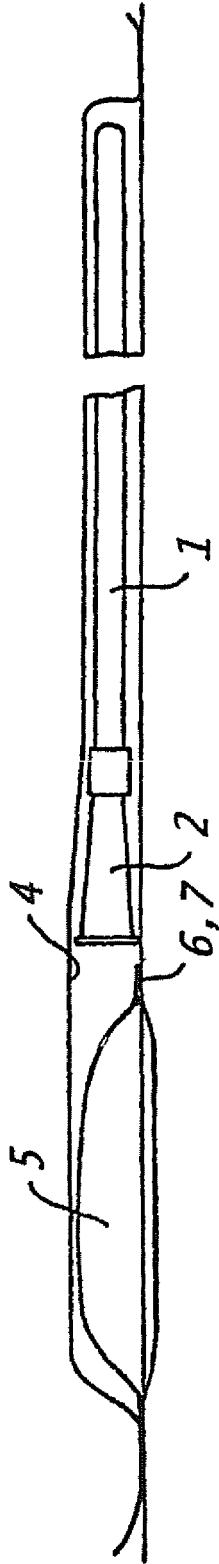


FIG. 1(b)

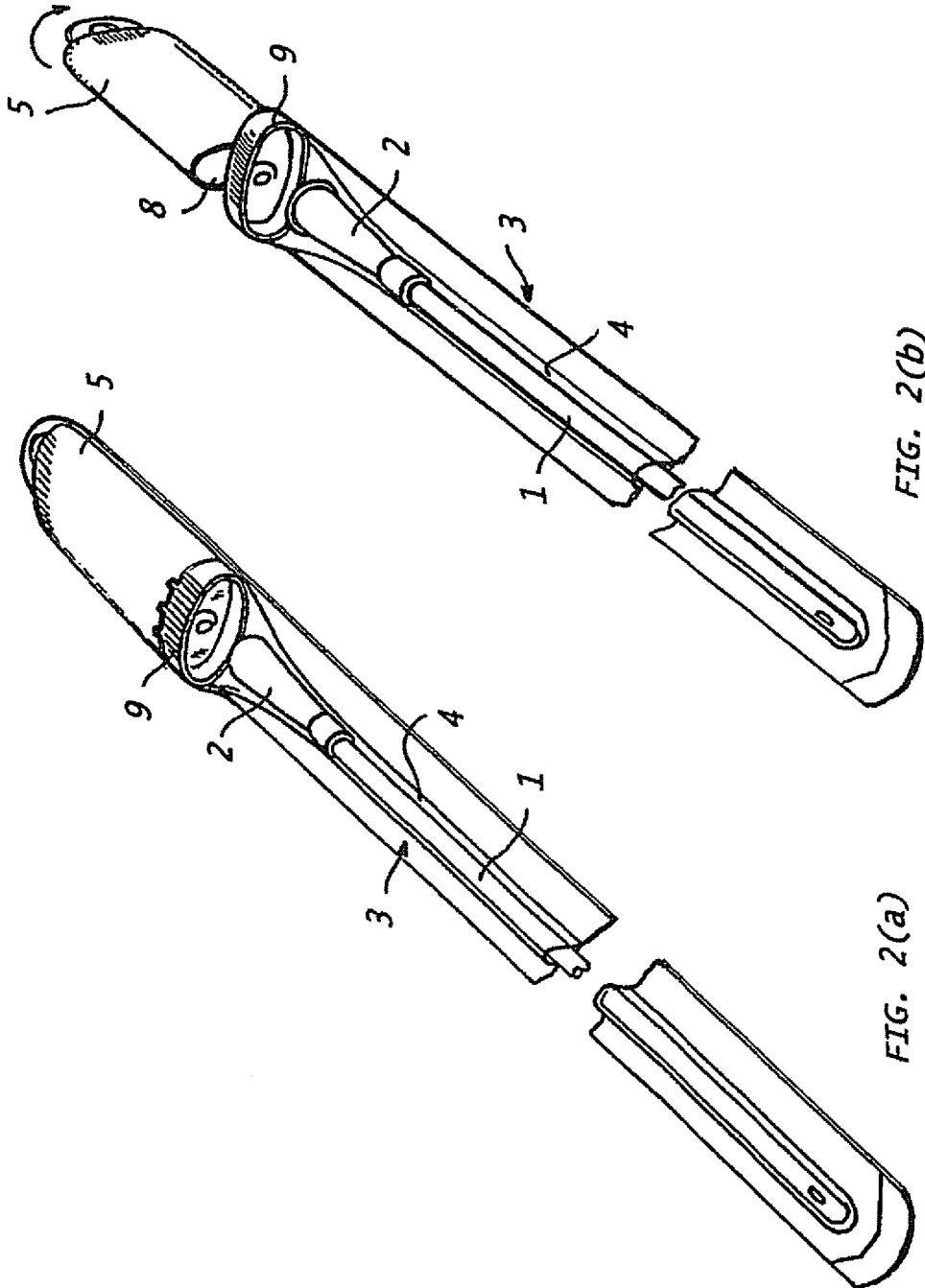


FIG. 2(b)

FIG. 2(a)