



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0920314-1 B1

(22) Data do Depósito: 09/10/2009

(45) Data de Concessão: 17/07/2018



(54) Título: CATETER URINÁRIO PARA USO INTERMITENTE E MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM CATETER URINÁRIO

(51) Int.Cl.: A61L 27/34; A61L 27/54; A61L 29/08; A61L 29/16; A61L 31/10; A61L 31/16

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2008 EP 08166578.8, 14/10/2008 US 61/105,278

(73) Titular(es): ASTRA TECH AB

(72) Inventor(es): MARTIN NYMAN; AGNETA NORDHOLM; EVA-HELENA WESTMAN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"CATER URINÁRIO PARA USO INTERMITENTE E MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM CATETER URINÁRIO"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a um dispositivo médico compreendendo um material de substrato e um revestimento de superfície hidrofílica arranjado em pelo menos uma parte da superfície do referido material de substrato. O dispositivo médico adicionalmente compreende um agente antibacteriano, e proporciona uma liberação controlável e predeterminada do referido agente antibacteriano.

[002] Adicionalmente, a presente invenção refere-se a um método para a produção de referido dispositivo médico.

ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO

[003] É conhecido se revestir dispositivos médicos, por exemplo, cateteres para a introdução em cavidades humanas tais como vasos sanguíneos, órgãos digestivos e o sistema urinário, com um revestimento hidrófilo, pelo menos em uma superfície da parte inserível que é introduzida ou entra em contato com membranas mucosas, etc., durante a introdução do dispositivo. Uma vantagem com o referido revestimento hidrófilo é que o mesmo se torna extremamente escorregadio quando é intumescido com água, preferivelmente e imediatamente antes da introdução no corpo humano e assim garante uma introdução substancialmente sem dor com um mínimo de dano ao tecido.

[004] Um grande número de métodos é conhecido para a produção de revestimento de superfícies hidrofílicas. Um processo conhecido de revestimento hidrófilo é, por exemplo, descrito na EP 0 093 093, onde isocianato é usado para formar uma rede de poliureia para conectar PVP hidrófilo ao substrato. Ademais, EP 0 217 771 descreve um método de adicionar um composto de aumento de osmolaridade ao referido revestimento hidrófilo de modo a aprimorar as propriedades

de retenção de água e baixa fricção do revestimento. Adicionalmente, WO 98/58989 descreve um revestimento hidrófilo que é reticulado por meio de irradiação, e incorporando um composto solúvel em água de aumento de osmolaridade no mesmo.

[005] Entretanto, apesar da aderência às linhas guias estéreis etc., o uso de dispositivos médicos, e em particular a introdução de dispositivos médicos em aberturas naturais e artificiais do corpo, implica em risco de contaminação bacteriana. Por exemplo, a inserção e manutenção de cateteres urinários exibem problemas em relação a infecções associadas um cateter. Quando dispositivos médicos tais como um cateter é introduzido na cavidade humana, as barreiras normais de defesa humana podem ser penetradas, o que pode resultar na introdução de bactéria, fungos, vírus, ou de células organizadas múltiplas ou similares a tecido. Infecção do trato urinário (ITU), por exemplo, é um problema associado com o uso de cateteres urinários, incluindo cateteres hidrófilos com revestimento hidrófilos para uso intermitente. É estimado que quase um quarto de pacientes hospitalizados com danos na coluna vertebral desenvolve ITU sintomática durante o seu período de hospitalização. Bacilos Gram-negativos são responsáveis por quase 60-70%, enterococci por cerca de 25% e as espécies *Candida* por cerca de 10% de casos de ITU. É bem conhecido que as pessoas que praticam cateterização uretral intermitente como uma rotina diária com frequência têm problemas com ITU sintomática.

[006] Par este fim, e de modo a manter a esterilidade e a limpeza do dispositivo médico, dispositivos médicos, tais como cateteres urinários, podem ser revestidos com um composto antimicrobiano para prevenção de infecção bacteriana. US 2006/0240069, por exemplo, descreve um uso de pelo menos um sal de ácido(s) orgânico(s), e preferivelmente um benzoato ou um sorbato, como um agente antimicrobiano. Adicionalmente, WO 00/09173 descreve uma composição estabili-

zada tendo atividade antibacteriana, antiviral e/ou atividade antifúngica caracterizada pelo fato de que a mesma compreende um composto de prata. Composição de prata estabilizada com luz pode ser introduzida em cateteres ou dispositivos médicos similares.

[007] Por muitos anos prata e sais de prata foram usados como agentes antimicrobianos. Sais de prata, coloides, e complexos têm também sido usados para evitar e para controlar infecção. Por exemplo, prata metálica coloidal tem sido usada por via tópica para conjuntivite, uretrite e vaginite. Outros metais, tais como ouro, zinco, cobre, e cério, foram também observados serem dotados de propriedades antimicrobianas, não só isoladamente, mas também em combinação com prata. Os referidos e outros metais mostraram proporcionar comportamento antimicrobiano mesmo em quantidades diminutas, uma propriedade referida como "oligodinâmica".

[008] Outros exemplos de dispositivos médicos tendo um revestimento hidrófilo e uma composição antimicrobiana tal como prata arranjada como uma camada separada ou introduzida na camada hidrofílica são descritos na US 7 378 156 e na EP 1 688 470. Entretanto, um problema com os métodos conhecidos de usar metais oligodinâmicos como antimicrobiano e agente antibacteriano em dispositivos médicos é que é difícil de controlar a liberação dos íons de metal oligodinâmico. Se o coeficiente de liberação for muito baixo, as propriedades antibacterianas seriam inadequadas, e ao mesmo tempo um coeficiente de liberação muito alto pode ser desconfortável e mesmo prejudicial para o paciente, e também resulta em um produto mais custoso. Assim, há uma necessidade de um dispositivo médico aprimorado do tipo acima mencionado, onde o coeficiente de liberação dos íons de metal oligodinâmico pode ser controlado com maior precisão.

SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

[009] É, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar

um dispositivo médico e um método para produzir o referido dispositivo médico, permitindo um controle aprimorado de um coeficiente de liberação de um agente antibacteriano ou antimicrobiano, e deste modo, aliviando os problemas acima discutidos das soluções anteriormente conhecidas.

[0010] O referido objetivo é alcançado com um dispositivo médico e um método de acordo com as reivindicações anexas.

[0011] De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é proporcionado um dispositivo médico compreendendo um material de substrato, um revestimento de superfície hidrofílica arranjado em pelo menos uma parte da superfície do referido material de substrato, e uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico arranjado entre o referido material de substrato e o referido revestimento de superfície hidrofílica, em que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura suficientemente grande para proporcionar uma liberação controlada de íons de metal oligodinâmico através do revestimento de superfície hidrofílica.

[0012] De acordo com outro aspecto da presente invenção é proporcionado um dispositivo médico compreendendo um material de substrato, um revestimento de superfície hidrofílica arranjado em pelo menos uma parte da superfície do referido material de substrato, e uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico arranjado entre o referido material de substrato e o referido revestimento de superfície hidrofílica, em que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca que excede 3 μm .

[0013] Foi surpreendentemente observado pelos presentes inventores que pelo arranjo da camada antibacteriana embaixo do revestimento de superfície hidrofílica, a liberação dos íons de metal oligodinâmico se torna muito mais previsível e controlável. Aqui, se torna possível para tecer de modo eficaz as propriedades antibacterianas do

dispositivo médico para o uso pretendido, e otimizar o efeito antibacteriano e ao mesmo tempo efetivamente evitar qualquer liberação excessiva de íons antibacterianos, que pode ser prejudicial ao paciente.

[0014] Preferivelmente, o revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca que excede 5 μm , e mais preferivelmente excedendo 10 μm . Foi também observado ser particularmente vantajoso que o revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca na faixa de 5 - 30 μm , e preferivelmente na faixa de 10 - 20 μm .

[0015] Por "metais oligodinâmicos" se quer dizer no presente pedido qualquer metal que apresente comportamento antimicrobiano ou antibacteriana mesmo em quantidades diminutas. Exemplos dos referidos metais oligodinâmicos são prata, por exemplo, na forma de sais de prata, coloides, e complexos, e outro metais, tais como ouro, zinco, cobre e cério.

[0016] O metal oligodinâmico da camada antibacteriana preferivelmente compreende prata. Íons de prata têm um efeito antibacteriano bem documentado e eficaz, e foi também observado ser adequadamente controlável por meio de uma camada hidrofílica superior de uma espessura adequada. É também preferido que a camada antibacteriana também compreenda um agente estabilizante, tal como metais ouro e/ou platina.

[0017] O revestimento hidrófilo e a camada antibacteriana são vantajosamente adaptados para proporcionar uma liberação controlada de íons livres do metal oligodinâmico na faixa de 0,01 - 1,0 micrograma / cm^2 , e preferivelmente na faixa de 0,05 - 0,5 micrograma / cm^2 , e mais preferivelmente na faixa de 0,10 - 0,30 micrograma / cm^2 .

[0018] O polímero hidrófilo do revestimento de superfície hidrofílica é preferivelmente pelo menos um de: compostos de polivinil, polilactamas, em particular tais como polivinil pirrolidonas, polissacarídeos,

em particular heparina, dextrano, goma de xantano, polissacarídeos derivados, hidróxi propil celulose, metil celulose, poliuretanos, poliacrilatos, polihidróxiacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, óxidos polialquilenos, em particular óxidos polietileno, alcoóis polivinílicos, poliamidas, ácido poliacrílico, copolímeros dos polímeros anteriormente mencionados, copolímeros de compostos de vinila e acrilatos ou anidridos, copolímeros de vinilpirrolidona e hidróxi etilmetil acrilato, copolímeros catiônicos de polivinil pirrolidona e copolímero de éter polimetilvinílico e anidrido de ácido maleínico. Mais preferivelmente, o polímero hidrófilo é polivinilpirrolidona.

[0019] Preferivelmente o revestimento de superfície hidrofílica compreende um polímero hidrófilo que obtém uma superfície de fricção significativamente mais baixa quando molhada com um líquido umectante. Mais preferivelmente, o revestimento de superfície hidrofílica compreende polivinilpirrolidona (PVP).

[0020] O revestimento hidrófilo preferivelmente forma uma rede de poliureia, em que a referida rede de poliureia forma uma ligação covalente aos referidos grupos de hidrogênio ativo no substrato. Alternativamente, o revestimento hidrófilo pode formar uma ligação éster ou uma ligação epóxi a grupos de hidrogênio ativo no substrato.

[0021] De acordo com uma modalidade, o revestimento do material de substrato pode ser produzido por um processo compreendendo as etapas de: aplicar em sequência à superfície do substrato primeiro uma solução compreendendo entre 0,05 a 40% (peso para volume) de um composto isocianato e após uma solução contendo entre 0,5 e 50% (peso para volume) de polivinilpirrolidona e curar em uma temperatura elevada.

[0022] Entretanto, outros revestimentos hidrófilos são também possíveis, tais como a revestimento compreendendo polímeros hidrófilos reticulados diretamente ao substrato. A reticulação pode ser efetu-

ada por meio de irradiação, por exemplo, por raios de elétron ou luz UV.

[0023] Um método de produção de acordo com a presente invenção é particularmente adequado para a produção de cateteres, e especificamente cateteres urinários. Entretanto, um método de produção é também útil para muitos outros tipos de dispositivos médicos tendo um revestimento hidrófilo. Assim, o método de acordo com a presente invenção não é limitado a cateteres urinários. Exemplos de referidos outros dispositivos médicos para os quais a presente invenção é útil são cateteres vasculares e outros tipos de cateteres, endo e laringoscópios, tubos para alimentação, ou uso em drenagem ou endotraqueal, conservantes, curativos de lesões, lentes de contato, implantes, condutos de sangue extracorpóreo, membranas, por exemplo, para diálise, filtros de sangue e dispositivos para assistência circulatória. A presente invenção é útil para uma grande variedade de diferentes materiais de substrato. Entretanto, preferivelmente o substrato é produzido de um material de polímero. O substrato pode, por exemplo, compreender pelo menos um de: poliuretanos, borrachas de látex, borrachas de silicone, outras borrachas, cloreto de polivinil (PVC), outros polímeros de vinil, poliésteres, poliacrilatos, poliamidas, poliolefinas, elastômeros termoplásticos, copolímeros de bloco de estireno (SBS), ou poliéter de amida de bloco (PEBA).

[0024] Uma solução de revestimento pode adicionalmente compreender um composto dissolvido de aumento de osmolaridade, tal como cloreto de sódio. Outros compostos de aumento de osmolaridade, tais como ureia e os compostos de aumento de osmolaridade discutidos na EP 0 217 771 são também possíveis, o referido documento aqui incorporado por referência.

[0025] De acordo com outro aspecto da presente invenção é proporcionado um método de obter uma liberação controlável de íons de

metal oligodinâmico a partir de uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico, compreendendo as etapas de: proporcionar um material de substrato; arranjar a camada antibacteriana em pelo menos parte da superfície do referido material de substrato; e arranjar um revestimento de superfície hidrofílica em cima da referida camada antibacteriana, em que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura suficientemente grande para proporcionar uma liberação controlada de íons de metal oligodinâmico através do revestimento de superfície hidrofílica.

[0026] De acordo ainda com outro aspecto da presente invenção é proporcionado um método de obter a liberação controlável de íons de metal oligodinâmico a partir de uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico, compreendendo as etapas de: proporcionar um material de substrato; arranjar a camada antibacteriana em pelo menos parte da superfície do referido material de substrato; e arranjar um revestimento de superfície hidrofílica em cima da referida camada antibacteriana, em que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca que excede 3 μm .

[0027] Por meio dos últimos dois aspectos da presente invenção, vantagens similares e modalidades específicas como discutidas em relação à primeira modalidade discutida são capazes de serem obtidas.

[0028] Os referidos e outros aspectos da presente invenção serão aparentes a partir de e elucidados com referência às modalidades descritas daqui em diante.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0029] Na descrição detalhada a seguir as modalidades preferidas da presente invenção serão descritas. Entretanto, deve ser entendido que características de diferentes modalidades são intercambiáveis entre as modalidades e podem ser combinadas em diferentes modos, a

não ser que algo seja indicado o contrário. Os dispositivos médicos hidrófilos podem ser usados para muitos diferentes objetivos, e para inserção em vários tipos de cavidades do corpo. Entretanto, a discussão a seguir é em particular relacionada ao campo de uso preferido, cateteres urinários, embora a presente invenção não seja limitada a este tipo particular de cateteres ou mesmo este tipo particular de dispositivo médico. Deve ser observado por aqueles versados na técnica que o conceito inventivo não é limitado a qualquer tipo determinado de dispositivos, mas podem ser usados diferentes tipos de dispositivos médicos. No caso de cateteres, pelo menos uma parte de um tubo alongado forma um comprimento inserível a ser inserido através de uma abertura corporal do usuário, tal como a uretra em caso de um cateter urinário. Por comprimento inserível normalmente, no contexto de um cateter hidrófilo, quer dizer que o comprimento do tubo alongado que é revestido com um material hidrófilo, por exemplo, PVP, e que é capaz de ser inserido na uretra do paciente. Tipicamente, isto será 80 mm - 140 mm para um paciente feminino e 200 mm - 350 mm para um paciente masculino.

[0030] O tubo/eixo alongado do cateter é produzido de um material de substrato. O substrato pode ser produzido a partir de quaisquer materiais de polímero, que são bem conhecidos no campo técnico e aos quais os referidos polímeros hidrófilos aderem, tais como poliuretanos, borrachas de látex, outras borrachas, cloreto de polivinil, outros polímeros de vinil, poliésteres e poliacrilatos. Entretanto, preferivelmente o substrato é produzido de uma mistura de polímero compreendendo uma poliolefina e uma composição tendo moléculas com grupos de hidrogênio ativo, e preferivelmente uma composição tendo moléculas com grupos de hidrogênio ativo. A poliolefina pode compreender pelo menos um polímero selecionado a partir do grupo: polieteno, polipropeno, e copolímero de bloco de estireno (SBS). A composição tendo

moléculas com grupos de hidrogênio ativo pode ser um polímero tendo grupos de hidrogênio ativo ligados ao polímero via nitrogênio, tais como poliamida ou poliuretano. Em pelo menos parte do substrato, é proporcionada uma camada de revestimento antibacteriano. A camada antibacteriana compreende um metal oligodinâmico. Diversos tipos das referidas camadas antibacterianas são em si conhecidos, e podem ser usados para realização da presente invenção.

[0031] Por exemplo, uma abordagem convencional para se obter dispositivos médicos antimicrobianos é a deposição de prata metálica diretamente sobre a superfície do substrato, por exemplo, por revestimento de vapor, revestimento por cintilação, ou revestimento de feixe de íons.

[0032] Outro método de revestimento de prata sobre um substrato envolve a deposição ou eletrodeposição de prata a partir de solution. De modo a aprimorar adesão, inclusão de agentes de deposição e de agentes de estabilização, tais como metais ouro e platina, podem ser usados, ou alternativamente é possível se formar complexos químicos entre o composto de prata e a superfície do substrato. Por exemplo, é possível se usar o revestimento antibacteriano com prata como descrito em US 5 395 651, US 5 747 178 e 5 320 908 para Sodervall et al., as descrições das quais se encontram aqui incorporados por referência.

[0033] Um revestimento hidrófilo é arranjado em pelo menos parte do substrato formando o eixo do cateter, e em cima da camada de revestimento antibacteriano acima discutida, o revestimento de polímero hidrófilo pode compreender um material selecionado a partir de compostos de polivinil, polissacarídeos, poliuretanos, poliacrilatos ou copolímeros de compostos de vinil e acrilatos ou anidridos, especialmente óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, heparina, dextrano, goma de xantano, álcool polivinílico, hidróxi propil celulose, metil celulose, copo-

límero de vinilpirrolidona e hidróxi etilmetil acrilato ou copolímero de éter polimetilvinílico e anidrido de ácido maleínico. O polímero hidrófilo preferido é polivinilpirrolidona.

[0034] O revestimento de superfície hidrofílica é proporcionado para ter uma espessura suficientemente grande para proporcionar uma liberação controlada de íons de metal oligodinâmico através do revestimento de superfície hidrofílica. Em particular é preferido que o revestimento de superfície hidrofílica tenha uma espessura quando seca que excede 3 μm , e ainda mais preferido que a mesma exceda 5 μm , e mais preferivelmente excedendo a 10 μm . Foi também observado ser particularmente vantajoso que o revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca na faixa de 5 - 30 μm , e preferivelmente na faixa de 10 - 20 μm . O revestimento pode também compreender um composto de aumento de osmolaridade, como é, por exemplo, ensinado na EP 0 217 771.

[0035] Um método preferido para revestimento do substrato será agora descrito em mais detalhes. A superfície externa do eixo alongado é preferivelmente revestida com um revestimento hidrófilo estável ao aplicar em sequência à superfície do substrato primeiro uma solução compreendendo entre 0,05 a 40% (peso para volume) de um composto isocianato e após uma solução contendo entre 0,5 e 50% (peso para volume) de polivinilpirrolidona e curar em uma temperatura elevada. A solução de isocianato pode vantajosamente conter entre 0,5 a 10% (peso para volume) do composto isocianato, e pode preferivelmente conter entre 1 a 6% (peso para volume) do composto isocianato. Em geral, a solução de isocianato precisa apenas estar em contato com a superfície brevemente, por exemplo, 5 a 60 sec. A aplicação da solução de isocianato a superfície do substrato resulta em um revestimento tendo grupos isocianato não reagidos sendo formados na superfície do substrato. A aplicação da solução de polivinilpirrolidona a

superfície do substrato então resulta em um revestimento de interpolímero de polivinilpirrolidona hidrofílica-ureia sendo formado. A cura do referido revestimento hidrófilo liga os compostos isocianato juntos para formar uma rede não reativa estável que se liga a polivinilpirrolidona hidrofílica. De modo vantajoso, a cura ocorre na presença de um gás contendo água, por exemplo, ar ambiente, para permitir que os grupos isocianato reajam com a água para produzir uma amina que rapidamente reage com outros grupos isocianato para formar uma reticulação ureia. Adicionalmente, o método pode compreender as etapas de evaporar o solvente da solução de isocianato antes da aplicação da solução de polivinilpirrolidona e evaporar o solvente da solução de polivinilpirrolidona antes de curar o revestimento hidrófilo. Isto pode, por exemplo, ser realizado por secagem a ar.

[0036] O composto isocianato preferivelmente compreende pelo menos dois grupos isocianato não reagidos por molécula. O isocianato pode ser selecionado a partir de 2,4-tolueno di-isocianato e 4,4'-difenilmetano di-isocianato, ou um pentâmero de hexametileno di-isocianato e tolueno di-isocianato do tipo cianurato, ou biureto de di-isocianato de hexametileno trimerizado ou misturas dos mesmos.

[0037] O solvente para o composto isocianato é preferivelmente um o qual não reage com os grupos isocianato. O solvente preferido é cloreto de metileno, mas é também possível se usar acetato de etila, acetona, clorofórmio, metil etil cetona e dicloreto de etileno, por exemplo.

[0038] De modo a encurtar os tempos de reação necessários e os tempos de cura, catalisadores necessários para o isocianato curar podem ser adicionados. Os referidos catalisadores podem ser dissolvidos ou em uma solução de isocianato ou na solução de polivinilpirrolidona, mas são preferivelmente dissolvidos na última. Diferentes tipos de aminas são especialmente úteis, por exemplo, diaminas, mas também,

por exemplo, trietilenodiamina. Preferivelmente, uma amina alifática é empregada que é volatilizável nas temperaturas de secagem e de cura usadas para o revestimento, e a qual ainda é não tóxica. Exemplos de aminas adequadas são N,N' dietiletilendiamina, hexametilendiamina, etilendiamina, paradiaminobenzeno, diéster de ácido 1,3-propandiol-para-aminobenzóico e diaminobiciclo-octano.

[0039] A polivinilpirrolidona usada preferivelmente tem uma base ponderal molecular média entre 104 a 107 com a base ponderal molecular média mais preferida sendo cerca de 105. Polivinilpirrolidona tendo o referido peso molecular é comercialmente oferecida, por exemplo, sob a marca registrada Kollidon® (BASF). Exemplos de solventes adequados para polivinilpirrolidona que podem ser usados são cloreto de metileno (preferido), acetato de etila, acetona, clorofórmio, metil etil cetona e dicloreto de etileno. A proporção de polivinilpirrolidona na solução é preferivelmente entre 0, 5 a 10% (peso para volume) e mais preferido entre 2 a 8% (peso para volume). A polivinilpirrolidona no solvente é aplicada por imersão, pulverização ou semelhante por um curto período de tempo, por exemplo, durante 5 a 50 segundos.

[0040] Cura do revestimento é preferivelmente realizada a uma temperatura de 50 a 130 graus C em, por exemplo, um forno, por uma duração entre 5 a 300 min.

[0041] Entretanto, é também possível se usar outros tipos de revestimento hidrófilos, tais como revestimentos reticulados por meio de UV ou radiação de e-raio.

[0042] Em uma modalidade preferida o revestimento hidrófilo contém um composto de aumento de osmolaridade, por exemplo, um sal inorgânico selecionado a partir de cloretos de sódio e potássio, iodeos, citratos e benzoatos. O composto de aumento de osmolaridade pode ser aplicado na maneira detalhada na EP 0 217 771 pelo mesmo requerente.

RESULTADOS EXPERIMENTAIS

[0043] Para os experimentos, cateteres foram preparados usando um material de substrato de uma combinação dos materiais Polipropeno, Polieteno Poliamida e Copolímero de estireno-eteno/buteno-estireno, em geral vendido sob o nome registrado Meliflex.

[0044] Todos os substratos de cateter foram revestidos com um revestimento antibacteriano. O revestimento foi aplicado essencialmente como descrito na US 5 395 651 e US 5 747 178, ambos os referidos documentos estão aqui incorporados por referência. Assim, os substratos foram primeiro pré-tratados com um ácido crômico, e então ativados por imergir os substratos em uma solução de ativação diluída contendo 0,01 – 0,2 grama por litro de um sal contendo íons de estanho, dissolvidos em água desmineralizada acidificada. Após o referido tratamento os substratos foram enxaguados em água desmineralizada. Após, os substratos foram imersos em uma solução de deposição compreendendo sal contendo prata, e mais especificamente nitrato de prata, em uma quantidade eficaz de não mais do que 0,10 gramas por litro, um agente de redução e um agente de controle de deposição. Após a deposição, os substratos revestidos foram removidos a partir da solução de deposição e enxaguados em água desmineralizada. Finalmente, os substratos foram imersos em uma solução de estabilização compreendendo 0,001 - 0,1 gramas por litro de sais de platina e ouro em um ácido diluído. Após o tratamento de estabilização, os substratos foram mais uma vez enxaguados em água desmineralizada, e subsequentemente secos. Diferentes quantidades de prata foram usadas nos revestimentos de diferentes tipos de cateteres (ver abaixo).

[0045] Em cima do revestimento antibacteriano, um revestimento hidrófilo foi aplicado nos substratos para formar os exemplos da invenção, embora alguns cateteres de referência fossem mantidos sem re-

vestimento hidrófilo, como os exemplos comparativos. Os substratos preparados de acordo com a presente invenção foram revestidos de acordo com um processo de revestimento conhecido em que o isocianato é usado para formar a rede de poliureia para ligar PVP. Mais especificamente, o revestimento de acordo com o exemplo comparativo foi preparado ao imergir os substratos em uma solução de primer compreendendo um di-isocianato (denominado Desmodur IL), que é dissolvido em cloreto de metileno a uma concentração de 2% (peso/volume), por 15 segundos. Os cateteres foram após secos a temperatura ambiente por 60 segundos, e são então imersos por 3 segundos em uma solução contendo 7% (peso/volume) de polivinilpirrolidona (PVP K90) dissolvidos em cloreto de metileno. Os cateteres foram então permitidos enxaguar a 35 graus C por 30 minutos, e então curados por 60 minutos a 80 graus C, e foram finalmente permitidos resfriar a temperatura ambiente e enxaguados em água.

[0046] O revestimento hidrófilo tem uma espessura de 10 - 20 μm quando seco, e 100-200 μm quando molhado.

[0047] Com base no dito acima, os grupos a seguir de cateteres foram testados:

[0048] Cateteres com revestimento de prata antibacteriano, mas sem revestimento hidrófilo.

[0049] Cateteres com revestimento de prata antibacteriano com maior concentração de prata do que em A), e com revestimento hidrófilo.

[0050] Cateteres com revestimento de prata antibacteriano com cerca da mesma concentração que em A), e com revestimento hidrófilo. Notavelmente, os cateteres de acordo com A) e C) foram essencialmente idênticos, com exceção dos cateteres A) não terem qualquer revestimento hidrófilo.

[0051] Para os referidos cateteres, a concentração de prata total

da superfície foi medida, e também a quantidade de prata liberada quando lixiviada em urina sintética por 15 segundos, 30 segundos e 5 minutos, respectivamente. Pelo menos três diferentes cateteres de cada grupo foram testados a cada vez.

[0052] Os resultados das referidas medições são apresentados na tabela 1 a seguir:

Tipo do cateter	Tempo de lixiviamento [s]	teor de prata lixiviada [ug/cm ²]	Grau médio de liberação [%]	Desvio padrão	RSD%	95 CI	Teor de prata médio e total [ug/cm ²]
A	15	0,01 - 0,04	2,43	1,39	56,95	1,57	0,90
A	30	0,05 - 0,09	7,54	2,40	31,82	2,71	0,90
A	300	0,15 - 0,31	24,10	8,89	36,87	10,06	0,90
B	15	0,04 - 0,06	3,11	1,23	39,45	1,39	2,06
B	30	0,09 - 0,10	4,56	0,11	2,52	0,13	2,06
B	300	0,36 - 0,38	17,71	0,42	2,35	0,47	2,06
C	15	0,02 - 0,04	3,33	1,27	38,16	1,44	0,91
C	30	0,05 - 0,06	5,53	0,61	11,10	0,69	0,91
C	300	0,13 - 0,16	16,26	1,55	9,55	1,76	0,91

[0053] O grau médio de liberação de íons de prata é calculado como o coeficiente médio do teor de prata lixiviada e o teor total médio de prata.

[0054] A partir dos referidos resultados da medição, o a seguir é particularmente notável:

[0055] O teor de prata lixiviada varia significativamente mais para o grupo A, não tendo revestimento hidrófilo, do que para os grupos B e C. O referido efeito é adicionalmente mais pronunciado para tempos de lixiviamento mais longos.

[0056] Consequentemente, uma conclusão pode ser obtida de que o revestimento hidrófilo apresenta um efeito estabilizante, tornando a liberação dos íons de prata a partir do revestimento antibacteriano muito mais previsível e controlável.

[0057] O teor médio de prata lixiviada é cerca do mesmo para o

grupo A e C, tendo aproximadamente o mesmo teor total de prata no revestimento.

[0058] Assim, pode ser concluído que o revestimento hidrófilo não tem efeito aparente no nível total de liberação dos íons de prata a partir do revestimento antibacteriano.

[0059] O grande aprimoramento em reduzir a variação experimentada nos níveis de liberação dos íons de prata é cerca da mesma para o grupo B e C. Ao mesmo tempo, o teor total de prata no grupo B é cerca do dobro em comparação ao grupo C. Assim, este efeito positivo é aparentemente não dependente do teor total de íons de prata no revestimento antibacteriano.

CONCLUSÃO E SUMÁRIO

[0060] A presente invenção foi agora discutida em relação a diferentes modalidades. Entretanto, deve ser observado por aqueles versados na técnica que diversas alternativas adicionais são possíveis. Por exemplo, muitos outros tipos de revestimento antibacteriano compreendendo metais oligodinâmicos metais podem ser usados, assim como outros tipos de revestimento hidrófilos. É adicionalmente possível se usar a presente invenção para outros tipos de cateteres além dos cateteres urinários, tais como cateteres vasculares ou semelhante, ou para outros tipos de dispositivos médicos tendo um revestimento hidrófilo. Será observado por aqueles versados na técnica que diversas alternativas similares àquelas descritas acima podem ser usadas sem se desviar do espírito da presente invenção, e todas as referidas modificações devem ser observadas como uma parte da presente invenção, como definidas nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Cateter urinário para uso intermitente compreendendo um material de substrato, um revestimento de superfície hidrofílica arranjado em pelo menos uma parte da superfície do referido material de substrato, e uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico arranjado entre o referido material de substrato e o referido revestimento de superfície hidrofílica, caracterizado pelo fato de que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca que excede 5 μm , mas é igual a ou menor que 30 μm , a referida espessura, deste modo, sendo suficientemente grande para proporcionar uma liberação controlada de íons de metal oligodinâmico através do revestimento de superfície hidrofílica durante os primeiros 300 segundos de uso.

2. Cateter urinário, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura quando seca que excede 10 μm .

3. Cateter urinário, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura que é igual ou menor que 20 μm .

4. Cateter urinário, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o metal oligodinâmico da camada antibacteriana compreende prata, e preferivelmente também um agente estabilizante, tais como ouro e/ou metais de platina.

5. Cateter Urinário, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o revestimento de superfície hidrofílica e a camada antibacteriana são adaptados para proporcionar uma liberação controlada de íons livres do metal oligodinâmico na faixa de 0,01 - 1,0 micrograma / cm^2 , e preferivelmente na faixa de 0,05 - 0,5 micrograma / cm^2 , e mais preferivelmente na fai-

xa de 0,10 - 0,30 micrograma / cm².

6. Cateter urinário, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o revestimento de superfície hidrofílica compreende um polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona (PVP), que obtém uma superfície de fricção significativamente mais baixa quando molhada com um líquido umectante.

7. Cateter urinário, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polímero hidrófilo é pelo menos um de: compostos de polivinil, polilactamas, em particular tais como polivinil pirrolidonas, polissacarídeos, em particular heparina, dextrano, goma xantano, polissacarídeos derivados, hidróxi propil celulose, metil celulose, poliuretanos, poliacrilatos, poli-hidroxiacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, óxidos polialquilenos, em particular óxidos polietileno, álcoois polivinílicos, poliamidas, ácido poliacrílico, copolímeros de polímeros anteriormente mencionados, copolímeros de compostos de vinil e acrilatos ou anidridos, copolímeros de vinilpirrolidona e hidróxi etilmetil acrilato, copolímeros catiônicos de polivinil pirrolidona e copolímero de éter polimetilvinílico e anidrido de ácido maleínico.

8. Cateter urinário, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o revestimento de superfície hidrófila adicionalmente compreende um composto de aumento de osmolaridade.

9. Método para fabricação de um cateter urinário como definido na reivindicação 1 como uma liberação controlável de íons de metal oligodinâmico a partir de uma camada antibacteriana compreendendo metal oligodinâmico, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

proporcionar um material de substrato;

arranjar a camada antibacteriana em pelo menos parte da

superfície do referido material de substrato; e

arranjar um revestimento de superfície hidrofílica em cima da referida camada antibacteriana, em que o referido revestimento de superfície hidrofílica tem uma espessura que excede 5 μm , mas é igual a ou menor que 30 μm , a referida espessura, dessa forma, sendo suficientemente grande para proporcionar uma liberação controlada de íons de metal oligodinâmico através do revestimento de superfície hidrofílica.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o revestimento hidrófilo forma uma rede de poliureia, com o que a referida rede de poliureia forma uma ligação covalente com os referidos grupos de hidrogênio ativo no substrato.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a etapa de revestimento do material de substrato compreende as subetapas de: aplicar em sequência a uma superfície do substrato primeiro uma solução compreendendo entre 0,05 a 40% (peso para volume) de um composto isocianato e após uma solução contendo entre 0,5 e 50% (peso para volume) de polivinilpirrolidona e curar em uma temperatura elevada.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o revestimento hidrófilo é reticulado ao referido substrato por meio de irradiação.