

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 524**

21 Número de solicitud: 201930600

51 Int. Cl.:

A61L 29/04 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

A61L 2/08 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

28.06.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.01.2021

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

06.04.2021

Fecha de concesión:

20.07.2022

45 Fecha de publicación de la concesión:

28.07.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Avda. Séneca 2
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**ORELLANA MORALEDA, Guillermo;
AMARO TORRES, Francisco;
GÓMEZ MENDOZA, Miguel y
DESCALZO LÓPEZ, Ana Belén**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **DISPOSITIVO MÉDICO FOTO-ESTERILIZABLE**

57 Resumen:

Dispositivo médico foto-esterilizable.

La presente invención se relaciona con un dispositivo médico tubular que comprende una superficie externa longitudinal; una superficie interna longitudinal; y un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c \geq 1.340$; caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie. Este dispositivo médico tubular permite la fácil, rápida y eficaz esterilización de su superficie tras irradiación con una fuente de luz externa.

ES 2 801 524 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

DISPOSITIVO MÉDICO FOTO-ESTERILIZABLE

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con un dispositivo médico esterilizable mediante irradiación, más concretamente un dispositivo médico tubular que comprende un recubrimiento biocida que inhibe la formación de un biofilm, evitando así su formación o eliminando los microorganismos de dicho biofilm, tras irradiación con una fuente de luz.

10 Antecedentes de la invención

- Dentro de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, las causadas por dispositivos invasores en el tratamiento hospitalario están entre las más importantes, especialmente en pacientes críticos. La utilización de dispositivos médicos tubulares como catéteres, sondas urinarias, tubos endotraqueales, de nutrición parenteral, de ventilación mecánica y otros
- 15 catéteres centrales, incluyendo hemodiálisis, conlleva un porcentaje considerable de infecciones asociadas a catéteres (IAC) con una morbi-mortalidad aumentada entre un 10-20%, además de prolongar las estancias hospitalarias y gasto económico generado por la enfermedad. En el último informe HEVIN-Helics, emitido en 2018 (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva 2018; Sociedad Española de Medicina Intensiva
- 20 Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC): 2019; p 96), que analiza las infecciones nosocomiales en servicios de medicina interna procedentes de 219 unidades de cuidados intensivos (UCI) en España, con una cobertura de 27.514 pacientes, se refleja la magnitud humana y económica del problema: 1,53 episodios de infección por cada 1000 días de catéter venoso central. Del total de 1631 episodios de infección registrados en dicho periodo, 30,47%
- 25 corresponden a neumonía por ventilación mecánica, 30,23% a infección por sonda uretral y 12,39% a catéter venoso central. En general, las infecciones por catéteres venosos (ICVs) son más frecuentes fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Guembe et al., The Journal of Hospital Infection 2015, 90, 135-41). Facetas adicionales del problema son el coste y riesgo para el paciente inherentes a la retirada y sustitución del dispositivo médico tubular, en caso de
- 30 sospecha de infección, más los gastos de material y análisis del mismo.

Dentro de las características propias de cada tipo de dispositivo médico tubular, conforme al tipo de paciente y manejo del mismo, la posibilidad de desarrollar infección se correlaciona con el número de días de presencia del mismo en el paciente. Las vías de contaminación existentes

son, tanto a través de la superficie externa del dispositivo (generalmente en el punto de inserción en el cuerpo), como la intraluminal. En el primer caso se asocia a componentes de la microbiota de la piel, que cambian su status de comensal a patógeno oportunista, y que puede progresar hacia la punta del dispositivo y desarrollar una bacteriemia posterior. Dicho tipo de infección suele aparecer en los primeros días tras la inserción del dispositivo. Por otro lado, es la vía más común en neumonías por ventilación asistida, por la existencia de filtros de esterilización de aire que disminuyen el riesgo de una contaminación intraluminal. La vía intraluminal se origina, generalmente, durante la manipulación de las conexiones del dispositivo, por ejemplo, de un catéter.

10 Un sistema que permitiera auto-esterilizar eficazmente un dispositivo (por ejemplo, un catéter) implantado en el paciente, especialmente los de UCI, supondría, además del beneficio evidente para el mismo, un considerable ahorro económico. Además, conllevaría una disminución en el consumo de antibióticos y una reducción en la aparición de cepas bacterianas multirresistentes a éstos. Los principales microorganismos responsables de las citadas infecciones son bacilos Gram-negativos (e.g. *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*); entre los Gram-positivos, son importantes en IACs los *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, así como la *Candida albicans* entre las fungemias.

Como solución a este problema, existen recubrimientos microbicidas de catéteres (Zhang y Warner, Antimicrobial Coatings and Modifications on Medical Devices, Springer International Publishing, 2017; Singha et al. Acta Biomaterialia 2017, 50, 20–40) por una amplia variedad de agentes antisépticos o antibióticos (Islas et al., Int. J. Pharm. 2015, 488, 20–28; Saini et al. Biofouling 2016, 32, 511–522; Zuñiga-Zamorano et al., Radiation Physics and Chemistry 2018, 142, 107–114). Como ejemplos representativos de los anteriores podría mencionarse la inclusión de partículas de plata (Leuck et al. American J. of Infection Control 2015, 43, 260–265) o conjugación a clorhexidina (Tenke et al., Current Opinion in Infectious Diseases 2014, 27, 102–107), péptidos antibióticos (Cirioni et al. Peptides 2006, 27, 1210–1216), recubrimientos de sales de amonio cuaternario (Carmona-Ribeiro y De Melo Carrasco International J. of Molecular Sciences 2013, 14, 9906–9946) o de silano derivatizado con un grupo amonio cuaternario (Isquith et al. Applied Microbiology 1972, 24, 859–863), o de triclosán® (Silva Paes Leme et al. Canadian J. of Microbiology 2015, 61, 357–365), así como agentes fotoactivos (US20110218139 y WO2012005396).

El efecto fotodinámico se basa en el efecto biocida sobre los microorganismos, de la combinación de la luz, el oxígeno molecular y un colorante (denominado “fotosensibilizador”) capaz de absorber dicha luz y reaccionar fotoquímicamente con dicho oxígeno molecular disuelto en el agua o naturalmente presente en la atmósfera que rodea al fotosensibilizador (Nyokong y Ahsen,

Eds., "Photosensitizers in Medicine Environment and Security", Springer, Dordrecht, NL, 2012; Dryden et al., Journal of Global Antimicrobial Resistance 8 (2017) 186–191; Mesquita et al., Molecules 2018, 23, 2424–2470).

5 Los fotosensibilizadores son colorantes que, bajo iluminación a una longitud de onda adecuada, generan cantidades variables de oxígeno molecular "singlete" ($^1\text{O}_2$) y otras especies reactivas a partir del oxígeno molecular presente en los medios biológicos y en los tejidos como se describe, por ejemplo, en Nonell y Flors (Editores), "Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences", Vol. 1, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2016. Este proceso es "fotocatalítico", por cuanto el fotosensibilizador no se consume en la reacción fotoquímica.

10 La solicitud de patente internacional WO2012005396A1 describe un catéter, y método para fabricarlo, provisto de un agente fotosensibilizador fluorescente inmovilizado en el interior de la pared del catéter. Sin embargo, (i) la inmovilización por hinchamiento descrita no impide que se produzca pérdida de parte del sensibilizador a los tejidos adyacentes al lugar donde se inserta el catéter; (ii) la eficiencia de transporte de las especies reactivas del oxígeno (especies biocidas)
15 al interior (lumen) o al exterior del catéter es muy baja (el tiempo de vida de las especies reactivas, como por ejemplo, el oxígeno molecular "singlete", es de sólo unos pocos microsegundos, como describen Nonell y Flors (Editores), "Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences", Vol. 1, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2016; por lo que la mayor parte de ellas no conseguirán escapar del interior de la pared del catéter ya que
20 ésta tiene varios mm de espesor); y (iii) el colorante fotosensibilizador absorberá la totalidad de la luz de excitación en unos pocos centímetros de acuerdo con la ley de Bouguer-Lambert-Beer.

La solicitud de patente US2001047195A1 describe un dispositivo médico con superficie interior y exterior (como, por ejemplo, un catéter) provisto de un conductor de luz o "fibra óptica" que se extiende a lo largo de al menos un segmento de la pared del dispositivo. Además, indica la
25 existencia de un fotosensibilizador "recubriendo" o "embebido" en dichas superficies. Sin embargo, no resuelve el problema de pérdida del fotosensibilizador con el uso continuado, y requiere la utilización de una guía de luz externa, lo que dificulta notablemente la fabricación y uso del catéter o dispositivo médico resultante.

La solicitud de patente US2014039418A1 describe la posibilidad de incorporar un
30 fotosensibilizador a un catéter, esterilizable mediante el uso de luz. Sin embargo, este documento tampoco contempla el problema de pérdida del sensibilizador con el uso continuado.

Así, todavía existe la necesidad de proporcionar un dispositivo médico tubular capaz de esterilizarse de forma a evitar la contaminación bacteriana y la formación de biofilms sobre la

superficie de dicho dispositivo (y, con ello, la infección del paciente) implantado durante largo tiempo en el paciente, durante todo el tiempo que el dispositivo está implantado.

En este contexto, los inventores han encontrado, sorprendentemente, una solución al fenomenal reto que representa el evitar la contaminación bacteriana y la formación de biofilms sobre la superficie de un dispositivo médico tubular (y, con ellas, la infección del paciente) implantado durante largo tiempo en el paciente, durante todo el tiempo que el dispositivo está implantado. Los dispositivos médicos tubulares que aquí se describen se basan en la unión de moléculas fotosensibilizadoras a, al menos, una de las paredes del dispositivo, que son activadas por iluminación aprovechando la transmisión de luz desde una fuente externa de bajo coste y alta intensidad (por ejemplo, diodos emisores de luz o LEDs, o diodos láser) a lo largo del dispositivo por reflexión total interna.

Breve descripción de la invención

La presente invención va dirigida a la inclusión de un recubrimiento inocuo en un dispositivo médico tubular, activable para llevar a cabo un efecto microbicida en periodos cortos, pero altamente efectivos y que garantizaran la auto-esterilización del dispositivo. El recubrimiento dota al dispositivo de un efecto microbicida universal, incluso sobre patógenos multi- o pan-resistentes a los antibióticos clínicos, inducción nula de resistencias, toxicidad mínima al paciente, pero suficiente para cumplir su función microbicida. El recubrimiento dota al dispositivo de acción microbicida activable, que evita el recambio del dispositivo durante la hospitalización del paciente.

Por tanto, un primer aspecto de la invención va dirigido a un dispositivo médico tubular que comprende:

- una superficie externa longitudinal;
- una superficie interna longitudinal; y
- un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.34$;

caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie.

El dispositivo médico tubular, tal y como se define en las reivindicaciones, permite su fácil y eficaz esterilización, por lo que en un segundo aspecto de la invención, se contempla el método de esterilización del dispositivo médico de la invención, caracterizado porque comprende la etapa de irradiar el dispositivo con una fuente de irradiación de longitud de onda comprendida entre

350 y 800 nm con un ángulo de incidencia θ , en donde θ es tal que permite la propagación longitudinal de la radiación mediante reflexión total interna de la luz a lo largo del material que constituye el dispositivo. La propagación longitudinal de la radiación excita el fotosensibilizador, que a su vez genera especies reactivas de oxígeno en presencia de oxígeno molecular (O_2).

- 5 Asimismo, la invención también contempla la preparación del dispositivo médico tubular, por lo que en un tercer aspecto, se define un método de preparación de un dispositivo médico tubular según la invención, caracterizado porque comprende las etapas de:
- a. someter un dispositivo médico tubular que comprende una superficie externa longitudinal, una superficie interna longitudinal y un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.340$, a un medio oxidante;
 - 10 b. hacer reaccionar al menos una de las superficies oxidadas obtenida en el paso a), con una cadena espaciadora bifuncional; y
 - c. hacer reaccionar un fotosensibilizador con al menos una de las superficies funcionalizadas obtenidas en el paso b).
- 15 Por último, en un cuarto aspecto de la invención, se contempla un kit que comprende el dispositivo médico tubular de la invención y una fuente de luz externa, seleccionada del grupo que consiste en fuente de luz láser, diodo láser o diodo emisor de luz.

Breve descripción de las figuras

- 20 Figura 1. Traza de la desaparición del 1O_2 (monitorizada por su emisión a 1265 nm tras excitación a 532 nm, 1 mJ/pulso, promedios de 40 pulsos) de: 1. Catéter de silicona sin funcionalizar; 2. Catéter de silicona funcionalizado con APTES; 3. Catéter de silicona puesto en contacto con una disolución de fotosensibilizador, sin tratamiento previo; 4. Catéter de silicona unido al sensibilizador PdPFPP a través de APTES, sumergido en agua; y 5. Catéter de silicona unido al
- 25 sensibilizador PdPFPP a través de APTES. Todas las medidas se realizaron al aire.

Figura 2. Traza de la desaparición del 1O_2 (monitorizada por su emisión a 1265 nm tras excitación a 532 nm con un láser de Nd:YAG, 1 mJ/pulso, 2 nanosegundos por pulso) de una muestra de catéter de silicona unido al sensibilizador PdPFPP a través de APTES, tras 50, 200, 350, 600 y 1000 pulsos de irradiación.

- 30 Figura 3. Recuento de unidades formadoras de colonias (UFCs) de *P. aeruginosa* tras incubación sobre discos de silicona: 1. Control; 2. Disco de silicona tratado según la invención, al abrigo de la luz; y 3. Disco de silicona de la invención tras 60 min de irradiación con un láser de diodo de

532 nm (100 mW, 12 V). Los asteriscos indican diferencias significativas ($p < 0.001$) entre el catéter funcionalizado respecto al control según el test *t de Student*.

Figura 4. Recuento de UFCs de *P. aeruginosa* tras incubación sobre discos de silicona: 1. Disco de silicona tratado con APTES irradiado con un láser de diodo de 532 nm (100 mW, 12 V); 2. Disco de silicona tratado con APTES sin irradiación; 3. Disco de silicona tratado con APTES y con PdPFPP sin irradiación; 4. Disco de silicona tratado con APTES y con PdPFPP irradiado con un láser de diodo de 532 nm (100 mW, 12 V).

Figura 5. Recuento de UFCs de *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. epidermidis* tras irradiación en reflexión interna total de distintos discos de silicona ejemplificativos de los catéteres de la invención tras 30 minutos de irradiación con un láser de diodo de 532 nm (100 mW, 12 V) en donde: 1. Disco de silicona tratado con APTMS y contaminado con *P. aeruginosa*; 2. Disco de silicona tratado con APTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *P. aeruginosa*; 3. Disco de silicona tratado con TDTMS y contaminado con *P. aeruginosa*; 4. Disco de silicona tratado con TDTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *P. aeruginosa*; 5. Disco de silicona tratado con APTMS y contaminado con *E. coli*; 6. Disco de silicona tratado con APTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *E. coli*; 7. Disco de silicona tratado con TDTMS y contaminado con *E. coli*; 8. Disco de silicona tratado con TDTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *E. coli*; 9. Disco de silicona tratado con APTMS y contaminado con *S. epidermidis*; 10. Disco de silicona tratado con APTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *S. epidermidis*; 11. Disco de silicona tratado con TDTMS y contaminado con *S. epidermidis*; 12. Disco de silicona tratado con TDTMS y PdPFPP según el método de la presente invención, contaminado con *S. epidermidis*.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención radica en recubrir un dispositivo médico tubular con un fotosensibilizador. Los requisitos esenciales para que la invención pueda llevarse a cabo son los definidos por el siguiente primer aspecto:

Un dispositivo médico tubular que comprende:

- 30 - una superficie externa longitudinal;
- una superficie interna longitudinal; y
- un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.34$;

caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie.

5 El dispositivo médico tubular tiene aplicaciones compatibles con el cuerpo humano, por lo que estará rodeado de medios acuosos o gaseosos. El índice de refracción de estos medios está, preferiblemente, por debajo de 1.34 (el agua presenta un índice de 1.33). Cuando n_c es mayor que el índice de refracción del medio externo que lo rodea, n_i , se da el fenómeno de reflexión interna total, lo que permite la propagación interna de un haz de luz incidente a lo largo del dispositivo, en donde la radiación se propaga en dicho material comprendido entre las dos superficies, externa e interna, longitudinales del dispositivo.

10 A su vez, como la radiación se propaga sometida al fenómeno de reflexión interna total, ésta produce una onda evanescente en la interfaz de cambio de índice de refracción (en la superficie del material), cuyo alcance es del orden de la longitud de la onda propagada (Ahmad y Hench, Biosensors and Bioelectronics 2005, 20, 1312–1319). Así, en una realización preferida, la onda evanescente es la responsable por la excitación del fotosensibilizador. No obstante, el
15 fotosensibilizador también puede excitarse mediante irradiación directa (en donde la irradiación se propaga por otro medio distinto del dispositivo médico tubular). Tras excitación, el fotosensibilizador genera especies reactivas de oxígeno, responsables del efecto biocida.

A diferencia de cualquier recubrimiento polimérico que contenga un fotosensibilizador, o a diferencia de un fotosensibilizador embebido en la pared de un dispositivo por hinchamiento del
20 material que lo constituye, al enlazar covalentemente un fotosensibilizador a al menos una de las superficies del dispositivo médico tubular, la presente invención permite la formación de una monocapa o, como máximo, unas pocas capas de moléculas del fotosensibilizador sobre la superficie del dispositivo.

25 Dispositivo médico tubular

El término “fotosensibilizador” se refiere a una molécula, en particular a un colorante que, tras absorción de luz visible de longitud de onda apropiada al mismo, genera un estado electrónico excitado de dicho colorante y que, durante su tiempo de vida, es capaz de ceder o transferir su exceso de energía a otra molécula presente en el medio circundante, obteniéndose un estado
30 excitado de la misma. En el presente caso, el fotosensibilizador es un colorante cuyo estado excitado más estable es un estado triplete, de larga duración. Si el fotosensibilizador en estado excitado triplete colisiona con oxígeno molecular, se genera oxígeno molecular singlete (abreviadamente aparece en la bibliografía como “oxígeno singlete”).

Así, en una realización particular de la presente invención, el fotosensibilizador genera especies

reactivas de oxígeno.

La proximidad del fotosensibilizador a la superficie del dispositivo que impone dicha unión covalente en combinación con un valor de n_c adecuado, hace posible varias ventajas:

(i) Excitación del fotosensibilizador a lo largo de todo el dispositivo;

5 La luz que se propaga por reflexión total interna por el interior del material que constituye el dispositivo médico tubular produce un campo de onda evanescente, ya que la penetración de la luz hacia el exterior del material, en cada una de las reflexiones que experimenta dicha luz contra la interfaz dispositivo/fluido, dispositivo/aire o dispositivo /tejido, es tan sólo del orden de la longitud de onda de la luz que viaja a través de dicho material (por ejemplo, en el caso de luz verde, esta distancia media de penetración es de sólo unos 550 nm). Así, al irradiar el dispositivo con una fuente de excitación externa, se consigue la excitación del fotosensibilizador a lo largo de substancialmente toda la superficie longitudinal del dispositivo.

(ii) Sin pérdidas de fotosensibilizador;

15 La unión covalente del fotosensibilizador a una de las superficies del dispositivo médico tubular impide que el fotosensibilizador escape o migre desde la superficie del dispositivo a los fluidos o tejidos en contacto directo con dicha(s) superficie(s), aunque el dispositivo permanezca muchos días insertado en el paciente, garantizando la seguridad del dispositivo de la invención.

20 y,

(iii) Mejor eficacia biocida.

25 La extrema delgadez de la monocapa o multicapa de moléculas de fotosensibilizador inmovilizadas sobre al menos una de las superficies del dispositivo (de unos pocos nanómetros de espesor) permite que una alta proporción del oxígeno molecular singlete y otras especies reactivas que genera el fotosensibilizador por iluminación alcancen eficazmente la diana biológica (bacterias que se están adhiriendo sobre la superficie del dispositivo para formar finalmente un biofilm bacteriano de enorme resistencia a su eliminación o inactivación), ya que el oxígeno molecular singlete en agua sólo recorre menos de 200 nm antes de desactivarse a oxígeno molecular y perder sus propiedades biocidas. El carácter biocida de dichas especies reactivas impide la colonización de la superficie por microorganismos patógenos vivos y la formación del correspondiente biofilm bacteriano sobre la superficie externa y/o interna del material, evitando las infecciones causadas por dichos microorganismos.

30

En el contexto de la presente invención, un “dispositivo médico tubular” debe considerarse todo dispositivo o aparato de forma sustancialmente tubular, que encuentra aplicación en la medicina, en particular para inserción en un mamífero. Dicho dispositivo comprenderá, al menos, un material que define una superficie interna y una superficie externa.

- 5 Así en una realización particular de la presente invención, un dispositivo médico tubular es un catéter, sonda vesical, sonda gástrica, sonda urinaria, tubo endotraqueal, o un stent. En el contexto de la presente invención, se prefiere que el dispositivo médico tubular esté compuesto por un material polimérico flexible, preferiblemente transparente o semi-transparente como la silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo, policarbonatos, acrilatos, poliestirenos, 10 tereftalato de polietileno, poliamidas, poliuretanos, fluoropolímeros y combinaciones de los mismos.

El término “stent” se reconoce en el arte como un tubo flexible de material plástico, provisto o no de una malla extensible que se utiliza para abrir arterias, venas y otros conductos de cuerpo (por ejemplo, la uretra).

- 15 El término “biofilm” se emplea como sinónimo de biopelícula para definir un ecosistema microbiano organizado, conformado por una o varias especies de microorganismos asociados a una superficie y embebidos en una matriz generalmente de polisacáridos. En el presente caso, “biofilm” refiere a una biopelícula de microorganismos, preferiblemente bacterias u hongos, presente en la superficie de un dispositivo médico tubular.

- 20 Para que el dispositivo médico tubular de la invención pueda esterilizarse según el método de la invención, el material comprendido entre las dos superficies longitudinales debe presentar un índice de refracción, $n_c \geq 1.34$. No obstante, el experto en la materia sabrá que el fenómeno de reflexión total interna solo se da cuando $n_c > n_i$. Así, en una realización particular, $n_c \geq 1.35$, $n_c \geq 1.36$, $n_c \geq 1.37$, $n_c \geq 1.38$, y preferiblemente $n_c \geq 1.39$.

- 25 Los valores de índice de refracción descritos en la presente solicitud son valores representados con un grado de aproximación con dos casas decimales. Así, $n_c \geq 1.34$ significa que el índice de refracción es superior o igual a 1.34, incluyendo todos los valores con tres casas decimales comprendidos entre 1.335 y 1.344.

- En una realización particular, compatible con las anteriores, $n_c \leq 1.80$, preferiblemente $n_c \leq 1.70$, 30 más preferiblemente $n_c \leq 1.60$.

Por lo tanto, en la presente invención, $1.34 \leq n_c \leq 1.80$, más preferiblemente $1.35 \leq n_c \leq 1.70$, aún más preferiblemente $1.36 \leq n_c \leq 1.60$.

El índice de refracción del material que constituye el dispositivo médico tubular de la invención

se representa como el valor estándar medido a 589 nm, a temperatura y presión ambiente. Los valores de refracción de los materiales son del conocimiento general común, encontrándose por ejemplo en Brandrup et al. (Editores), Polymer Handbook, 4ª edición, Wiley, 2003. No obstante, el índice de refracción puede obtenerse mediante el método ASTM D542-14, de medición de índice de refracción de materiales poliméricos, por ejemplo. Además, el índice de refracción puede medirse empleando, por ejemplo, un refractómetro J457 (Rudolph Research Analytical).

5 En la presente invención, el material comprendido entre las dos superficies longitudinales puede ser el material que define las dos superficies. En este contexto, al menos una de las dos superficies longitudinales, externa o interna, es una superficie que comprende el mismo material que el material comprendido entre las dos superficies longitudinales.

En una realización particular, dicho material es un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo, policarbonatos, acrilatos, poliestirenos, tereftalato de polietileno, poliamidas, poliuretanos, fluoropolímeros y combinaciones de los mismos.

15 En una realización preferida, el dispositivo médico tubular de la invención se caracteriza porque el material que lo constituye es silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo, poliuretano o un fluoropolímero, preferiblemente silicona. Como ejemplos no limitativos de fluoropolímeros, se contempla el PFA (PFA es un copolímero de tetrafluoroetileno (TFE) y un perfluoroalquilo vinil éter (PAVE)) o el PTFE (politetrafluoroetileno).

20 Como el material comprendido entre las dos superficies longitudinales del dispositivo puede ser el material que define al menos una, o las dos, superficies del dispositivo, las superficies también pueden comprender un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo, policarbonatos, acrilatos, poliestirenos, tereftalato de polietileno, poliamidas, poliuretanos, fluoropolímeros y combinaciones de los mismos, 25 preferiblemente silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo o un fluoropolímero, más preferiblemente silicona.

En una realización preferida, el dispositivo médico tubular es de silicona.

En una realización particular, el dispositivo médico de la invención se caracteriza porque el fotosensibilizador se encuentra enlazado covalentemente a al menos una de las dos superficies 30 a través de una cadena espaciadora bifuncional.

El dispositivo médico de la invención es tubular. Por lo tanto, se caracteriza por una cánula hueca de diámetro variable, una pared de espesor variable, y dos terminales, caracterizados en que son un conector adecuado para la introducción o extracción de sólidos, gases, líquidos, disoluciones o fluidos biológicos.

Así, la presente invención también contempla que el fotosensibilizador pueda encontrarse enlazado covalentemente a al menos uno de los dos terminales del dispositivo médico tubular, de forma idéntica a cómo estaría enlazado a al menos una de las dos superficies longitudinales.

5 La cadena espaciadora bifuncional facilita la funcionalización covalente de al menos una de las superficies del dispositivo médico tubular de la invención con un fotosensibilizador. En particular, la cadena espaciadora bifuncional es una molécula con dos grupos funcionales reactivos, preferiblemente de reactividad distinta entre sí.

10 En una realización particular de la invención, la cadena espaciadora bifuncional es un alcoxisilano. En una realización preferida, el alcoxisilano se selecciona preferiblemente de entre aminosilanos, vinilsilanos, aciloxisilanos, glicidoxisilanos, acriloxisilanos, metacriloxisilanos, epoxisilanos, halosilanos, azasilanos cíclicos, isocianatosilanos, isotiocianatosilanos, hidroxisilanos y mercaptosilanos. La invención también contempla la posibilidad de emplear más de un tipo de cadena espaciadora bifuncional.

15 En una realización particular, el alcoxisilano es un aminosilano. En una realización preferida, el aminosilano se selecciona del grupo que consiste en 3-aminopropiltrimetoxisilano (APTMS), 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES), 3-aminopropildietoximetilsilano, 3-aminopropildimetiletetoxisilano, 2,9-diazanoniltriethoxisilano, 12,15-diazapentadeciltrimetoxisilano, 4,7-diazaheptiltrimetoxisilano, 4,7,10-triazadeciltrimetoxisilano (TDTMS), y combinaciones de los mismos.

20 Un alcoxisilano es un compuesto que reacciona fácilmente con una superficie sometida previamente a un ambiente oxidante. En una realización particular, al menos una de las superficies del dispositivo médico tubular se trata con plasma de oxígeno, de nitrógeno, de helio, de argón o plasma atmosférico, o lámpara de excímero para facilitar la reacción con la cadena espaciadora bifuncional.

25 En una realización preferida, la al menos una de las superficies oxidadas es la superficie exterior (o externa) del dispositivo médico tubular.

30 En el dispositivo de la presente invención, al menos una de las superficies comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente. Como se describe más arriba, el fotosensibilizador es una especie que genera oxígeno singlete a través de un estado excitado triplete. Así, en una realización particular, cualquier fotosensibilizador que genere un estado excitado triplete es un fotosensibilizador que puede emplearse en la invención. En una realización preferida, el fotosensibilizador se selecciona del grupo que consiste en porfirinas, ftalocianinas, complejos de Ru(II), Pd(II) y Pt(II), borodipirrometenos, derivados de quinona, de antraquinona, de acridina y de cumarina, derivados de xanteno como la fluoresceína, la eosina, el rosa de bengala y la

eritrosina, derivados de tiazina como el azul de metileno, y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el fotosensibilizador se selecciona de porfirinas.

5 Cuando el fotosensibilizador es una porfirina, éste se selecciona preferiblemente de una metaloporfirina seleccionada del grupo que consiste en Protoporfirina IX, derivados de la octaetilporfirina, derivados de la meso-tetrafenilporfirina como la meso-tetra(2-fluorofenil)porfirina, la meso-tetra(3-fluorofenil)porfirina y la meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina, y combinaciones de las mismas. En una realización preferida, el fotosensibilizador es una meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina.

10 El metal presente en la metaloporfirina puede seleccionarse del grupo que consiste en Pd(II), Zn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Ru(II), Ti(II), Cr(II), Cu(II), Si(IV) y combinaciones de los mismos, siendo preferiblemente seleccionado de Pd(II).

15 En una realización preferida, el fotosensibilizador se encuentra enlazado covalentemente en la superficie externa del dispositivo tubular. Más preferiblemente, el fotosensibilizador se encuentra enlazado covalentemente a través de una cadena bifuncional, seleccionada de un alcoxisilano. La invención también contempla la posibilidad de que el fotosensibilizador se encuentre enlazado covalentemente en la superficie interna del dispositivo tubular, se encuentre enlazado covalentemente en las dos superficies interna y externa del dispositivo tubular, así como en las dos superficies y en la (o las) región (o regiones) terminal(es) del dispositivo.

En una realización preferida de la invención, el dispositivo médico tubular comprende:

- 20
- una superficie externa longitudinal;
 - una superficie interna longitudinal; y
 - un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, n_c , comprendido entre 1.34 y 1.80;

25 caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende una porfirina de Pd(II) enlazada covalentemente a dicha superficie a través de un alcoxisilano.

En una realización más preferida de la invención, el dispositivo médico tubular comprende:

- 30
- una superficie externa longitudinal;
 - una superficie interna longitudinal; y
 - un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, n_c , comprendido entre 1.35 y 1.70;

caracterizado en que al menos la superficie externa longitudinal del dispositivo comprende la

meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina de Pd(II) enlazada covalentemente a dicha superficie a través de un aminosilano.

5 En una realización aún más preferida de la invención, el dispositivo médico tubular es un catéter de silicona caracterizado en que al menos la superficie externa del catéter comprende la meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina de Pd(II) enlazada covalentemente a dicha superficie a través de un aminosilano.

Método de esterilización

10 En un segundo aspecto de la invención, se contempla el método de esterilización del dispositivo médico de la invención. Este método se ve caracterizado porque comprende la etapa de irradiar el dispositivo médico tubular de la invención con una fuente de irradiación de longitud de onda comprendida entre 350 y 800 nm con un ángulo de incidencia θ , en donde θ es tal que permite la propagación longitudinal de la radiación mediante reflexión total interna de la luz a lo largo del material que constituye el dispositivo.

15 El experto en la materia, familiar con el fenómeno de reflexión interna total, sabe que el ángulo de incidencia θ es el ángulo crítico de incidencia de un haz de luz que determina cuándo se empieza a observar la reflexión interna total de dicho haz de luz en un material de índice de refracción n_c , en contacto con otro material de índice de refracción menor. La ley de Snell describe este fenómeno y permite calcular el ángulo crítico.

20 Una de las ventajas de la presente invención está en que el dispositivo médico tubular puede esterilizarse cómodamente aplicando un haz de luz, sin peligro para el utilizador ni, en su caso, para el paciente, actuando de forma casi inmediata en la esterilización. Así, en una realización particular, el método de esterilización de la invención se caracteriza porque se lleva a cabo mientras el dispositivo médico está siendo utilizado. En otras palabras, se lleva a cabo mientras
25 el dispositivo médico está implantado en un paciente.

La fuente de luz necesaria para conseguir la excitación del fotosensibilizador tiene que ser capaz de emitir en el rango de longitud de onda visible, obligatoriamente dentro del rango de absorción del fotosensibilizador, y preferiblemente con una emisión a una longitud de onda cercana al máximo, o a uno de los máximos, de absorción del fotosensibilizador.

30 Así, en una realización preferida, la radiación proviene de una fuente de luz láser, diodo láser o diodo emisor de luz. Más preferiblemente, la fuente de radiación es un diodo láser.

Según la presente invención, la irradiación se lleva a cabo en el visible, por lo que la fuente de irradiación emite en una longitud de onda comprendida entre 350 y 800 nm, siendo preferible el

rango de emisión cuyo máximo de intensidad solapa con el máximo de absorción del fotosensibilizador. La invención contempla rangos de irradiación más estrechos, en particular entre 370 nm y 700 nm, entre 400 nm y 650 nm, entre 450 nm y 600 nm, preferiblemente entre 500 nm y 600 nm.

- 5 La duración del tiempo de irradiación será la necesaria para la reducción o eliminación del biofilm acumulado sobre el catéter, o para evitar su formación. Así, la invención contempla tiempos de irradiación continuos o pulsados, durante un tiempo total que varía entre 1-120 min, entre 1-80 min, entre 2-80 min, entre 5-80 min, preferiblemente entre 10-80 min, más preferiblemente entre 15 y 60 min. En función del tipo de utilización que se da al dispositivo médico tubular, la irradiación
10 puede repetirse de forma a que el dispositivo se esteriliza al menos una vez al día, al menos dos veces al día, al menos tres veces al día, o al menos cuatro veces al día.

El método de esterilización de la presente invención pasa por la generación de especies de oxígeno singlete u otras especies reactivas de oxígeno, cuyo potencial de oxidación en combinación con su electrofilia hace con que dichas especies reaccionen con mucha facilidad
15 con otra molécula que encuentren en su camino. Son especies de tiempos de vida muy cortos, por lo que no tienen capacidad de difundir más que 200 nm de distancia promedio en el agua. El método de esterilización de la invención va dirigido a la esterilización de una superficie de un dispositivo médico tubular de la invención, que comprende un fotosensibilizador en su superficie. Esto permite generar *in situ* un ambiente altamente reactivo y, por consiguiente, letal para todo
20 tipo de microorganismo. En una realización particular, el método de esterilización de la invención permite reducir una biopelícula acumulada en al menos una de las superficies del dispositivo médico. En función del tiempo de irradiación (y consecuente generación de especies reactivas de oxígeno), el método puede, en una primera etapa, reducir la concentración de bacterias u otros microorganismos que componen una biopelícula y, si se irradia durante más tiempo, matar
25 por completo dichos microorganismos acumulados sobre dicha superficie.

Método de preparación del dispositivo

La invención también contempla la preparación del dispositivo médico tubular, por lo que en un tercer aspecto se define un método de preparación de un dispositivo médico tubular según la
30 invención, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a. someter un dispositivo médico tubular que comprende una superficie externa longitudinal, una superficie interna longitudinal y un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, n_c , ≥ 1.340 , a un medio oxidante;
- b. hacer reaccionar al menos una de las superficies oxidadas obtenida en el paso a), con una

cadena espaciadora bifuncional; y

- c. hacer reaccionar un fotosensibilizador con al menos una de las superficies funcionalizadas obtenidas en el paso b).

El experto en la materia sabrá sin dificultad qué condiciones emplear para conseguir un medio capaz de oxidar al menos una de las superficies del dispositivo. Como ejemplo de medio oxidante, se contempla un plasma de oxígeno, de nitrógeno, de helio, de argón o plasma atmosférico, o lámpara de excímero. Preferiblemente, el medio oxidante es plasma de oxígeno o plasma de nitrógeno. En una realización preferida, el plasma de oxígeno es un plasma de grabado generado en un aparato RIE (del inglés Reactive Ion Etching). Si se usa un plasma de oxígeno, por ejemplo, el experto en la materia sabrá qué condiciones serán las necesarias para conseguir la oxidación de la superficie a oxidar, consultando por ejemplo las enseñanzas del estado de la técnica (Hillborg et al. *Polymer* 2000, 41, 6851-6863; Bhattacharya et al. *J. Microelectrom. Sys.* 2005, 14(3), 590-597; Hemmilä et al. *Applied Surface Science* 2012, 258, 9864-9875).

En una realización particular del método de preparación del dispositivo de la invención, se contempla que el dispositivo se somete a dicho medio oxidante durante 1, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 minutos, preferiblemente entre 1 y 15 minutos.

En una realización particular del método de preparación del dispositivo de la invención, la al menos una superficie oxidada comprende al menos parte de su superficie oxidada, en detalle al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50% de su superficie, al menos 60% de su superficie, al menos 70% de su superficie, al menos 80% de su superficie y al menos 90% de su superficie (en área) oxidada. En otra realización particular, la al menos una superficie oxidada está oxidada entre el 50-100% de su área total.

El método de la invención permite la obtención del dispositivo médico tubular de la invención, que es el dispositivo descrito en detalle más arriba. Por lo tanto, todas las características descritas arriba para el dispositivo médico tubular son aplicables a las características del método de preparación. Por ejemplo, el método de preparación contempla, entre otras, que el dispositivo médico tubular comprende un material cuyo índice de refracción, n_c , está comprendido entre 1.34 y 1.80, o incluso 1.35 y 1.70.

Tal como se describe arriba para el dispositivo, en una realización del método de su preparación, la cadena espaciadora bifuncional es un alcoxisilano. Preferiblemente, el alcoxisilano es un aminosilano que se selecciona del grupo que consiste en 3-aminopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-aminopropildietoximetilsilano, 3-aminopropildimetiletetoxisilano, 2,9-diazanoniltriethoxisilano, 12,15-diazapentadeciltrimetoxisilano, 4,7-diazaheptiltrimetoxisilane,

4,7,10-triazadeciltrimetoxisilano, y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida del método de preparación del dispositivo de la invención, la cadena espaciadora bifuncional se añade al dispositivo en el paso b) en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente seleccionado de acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, o combinaciones de los mismos. Un disolvente orgánico preferido es el acetoneitrilo.

En la presente invención, la cadena espaciadora bifuncional debe reaccionar con la superficie oxidada del dispositivo médico tubular. Por este motivo, los inventores han descubierto que el hinchamiento del material que constituye el dispositivo médico tubular es un fenómeno que debe ser evitado pues daría lugar a los problemas descritos arriba: i) pérdida de parte del sensibilizador por débil unión; ii) generación de especies reactivas de oxígeno en una región alejada de la superficie donde el biofilm se puede acumular; y iii) absorción de la radiación que se propaga a lo largo del dispositivo, disminuyendo la intensidad de la luz propagada. Estos tres efectos contribuyen aditivamente a una pérdida de eficacia biocida puesto que daría lugar a: i) menor cantidad de fotosensibilizador disponible; ii) menor presencia de especies reactivas de oxígeno en la zona de interés; y iii) pérdida de intensidad de radiación a lo largo del dispositivo.

En este contexto, en una realización preferida, la etapa b) no conlleva al hinchamiento del dispositivo médico tubular. En una realización preferida, la etapa b) no se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de pentano, hexano, ciclohexano, heptano, acetato de etilo, o éter. En una realización preferida, la etapa b) no se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de cloroformo, tolueno, dioxano, acetona, isopropanol, butanol, etanol, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, acetato de etilo, o éter.

En una realización preferida del paso b), la reacción entre la cadena bifuncional y la superficie oxidada se lleva a cabo bajo agitación. El tiempo de reacción necesario para conseguir la funcionalización de la superficie oxidada puede variar en función de la cadena bifuncional. Sin embargo, el experto en la materia podrá, por ejemplo mediante medidas de ángulo de contacto, determinar el tiempo necesario para conseguir la funcionalización adecuada. En una realización particular, la etapa b) se lleva a cabo durante 3-84 horas, durante 6-84 horas, durante 12-84 horas, preferiblemente durante 12-72 horas. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura controlada, por ejemplo, a temperatura comprendida entre 15 y 45 °C, entre 20 y 40 °C, pero es preferible que la temperatura de reacción esté comprendida entre 22 y 37 °C. En una realización particular, la temperatura de reacción de la etapa b) no excede los 45 °C, preferiblemente no excede los 40 °C, aún más preferiblemente no excede los 37 °C.

En una realización particular del método de preparación del dispositivo de la invención, el método

comprende una etapa adicional, b1), realizada entre las etapas b) y c), que comprende el paso opcional de limpiar la superficie funcionalizada para remover cualquier resto de cadena bifuncional no unida covalentemente a al menos una de las superficies oxidadas. Un ejemplo preferido para llevar a cabo este paso opcional de la etapa b1) es el someter el dispositivo médico tubular a un baño de ultrasonidos durante un tiempo comprendido entre 1 y 10 minutos, preferiblemente durante 1 y 5 minutos.

La etapa b1) comprende además, un segundo paso opcional que comprende secar el dispositivo médico tubular. Preferiblemente, el dispositivo se seca al aire. En otra realización, el dispositivo se seca a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C, preferiblemente entre 25 y 50 °C, más preferiblemente entre 30 y 40 °C.

Tal como se describe arriba para el dispositivo de la invención, en una realización del método de su preparación el fotosensibilizador es seleccionado del grupo que consiste en porfirinas, ftalocianinas, complejos de Ru(II), Pd(II) y Pt(II), borodipirrometenos, derivados de quinona, de antraquinona, de acridina y de cumarina, derivados de xanteno como la fluoresceína, la eosina, el rosa de bengala y la eritrosina, derivados de tiazina como el azul de metileno, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el fotosensibilizador es una porfirina.

La etapa c), de hacer reaccionar un fotosensibilizador con al menos una de las superficies funcionalizadas obtenidas en la etapa b), también contempla el empleo de un disolvente orgánico. En este contexto, la etapa c) se lleva a cabo en acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, o combinaciones de los mismos. Un disolvente orgánico preferido es el acetonitrilo.

Sin embargo, en la etapa c) también es importante que no se dé el hinchamiento del material del dispositivo médico tubular, por los motivos explicados arriba para la etapa b). En este contexto, en una realización preferida, la etapa c) no conlleva al hinchamiento del dispositivo médico tubular. En una realización preferida, la etapa c) no se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de pentano, hexano, ciclohexano, heptano, acetato de etilo, o éter. En una realización preferida, la etapa c) no se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de cloroformo, tolueno, dioxano, acetona, isopropanol, butanol, etanol, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, acetato de etilo, o éter.

El tiempo de reacción necesario para conseguir la reacción entre el fotosensibilizador y la cadena bifuncional depende de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, el experto en la materia podrá, por ejemplo mediante medidas de ángulo de contacto o mediante medidas de tiempo de vida (ver ejemplos), determinar el tiempo necesario para conseguir la reacción. En una realización particular de la etapa c), la reacción se lleva a cabo durante al menos 6, 12, 24, 36,

- 48 o 60 horas. Preferiblemente, la etapa c) se lleva a cabo durante 72 horas. La reacción de la etapa c) puede llevarse a cabo a temperatura controlada, por ejemplo, a temperatura comprendida entre 15 y 45 °C, entre 20 y 40 °C, pero es preferible que la temperatura de reacción esté comprendida entre 22 y 37 °C. En una realización particular, la temperatura de reacción de la etapa c) no excede los 45 °C, preferiblemente no excede los 40 °C, aún más preferiblemente no excede los 37 °C. La etapa c) comprende un paso opcional de lavado del material obtenido. El lavado, si se realiza, se lleva a cabo preferiblemente con ayuda de ultrasonidos. Los disolventes preferidos para el lavado opcional son acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, o combinaciones de los mismos.
- 5
- 10 En una realización preferida del método de preparación de la invención, este es caracterizado porque comprende las etapas de:
- a. someter un dispositivo médico tubular que comprende una superficie externa longitudinal, una superficie interna longitudinal y un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.340$, a un medio oxidante de plasma de oxígeno o nitrógeno;
 - 15 b. hacer reaccionar al menos una de las superficies oxidadas obtenida en el paso a), con un alcoxisilano;
 - b1. lavar, opcionalmente el dispositivo obtenido en el paso b) y, opcionalmente, dejar secar; y
 - 20 c. hacer reaccionar una porfirina con al menos una de las superficies silanizadas obtenidas en el paso b).

La invención también contempla un dispositivo médico tubular, obtenible según el método de preparación de la invención. Dicho dispositivo es un dispositivo que comprende:

- una superficie externa longitudinal;
- 25 - una superficie interna longitudinal; y
- un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.34$;

caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie.

30

Kit

La invención va dirigida a un dispositivo médico tubular funcionalizado con un fotosensibilizador.

Para que el dispositivo médico tubular se esterilice según el método de la invención, éste se irradia con una fuente de irradiación externa. Así, en un cuarto aspecto de la invención se contempla un kit que comprende el dispositivo médico tubular de la invención y una fuente de luz externa, seleccionada del grupo que consiste en fuente de luz láser, diodo láser o diodo emisor de luz.

La fuente de luz puede estar integrada en el dispositivo médico tubular o, alternativamente, puede acoplarse al dispositivo mediante, por ejemplo, una guía de onda como una fibra óptica.

Ejemplos.

El experto en la materia comprenderá que el procedimiento de la invención, para unir químicamente a través de un enlace covalente el colorante fotosensibilizador, puede aplicarse a la totalidad del dispositivo médico tubular o, preferentemente, a una región o segmento exterior y/o interior del dispositivo en donde se produzcan con más frecuencia los biofilms microbianos que conducen a infecciones en el paciente.

Ejemplo 1. Oxidación de un dispositivo médico tubular

En este ejemplo, el dispositivo médico tubular se seleccionó de un catéter de silicona y la al menos una superficie a oxidar fue la superficie externa del catéter.

La activación de la superficie externa del catéter se realizó a través de la introducción de grupos funcionales químicos capaces de reaccionar posteriormente con el espaciador deseado. Esta funcionalización se realizó, en el presente ejemplo, mediante tratamiento con plasma de oxígeno (también denominado "*reactive ion etching*" o RIE) utilizando el aparato de RIE PlasmaPro NGP80 que vende Oxford Instruments (Yatton, Bristol, UK).

Para ello, se introdujeron en la cámara RIE catéteres de silicona, en el presente ejemplo, de tipo Foley de 2 vías standard que fabrica y comercializa Mediplus (Bucks, UK).

Una vez conseguido el vacío en la cámara RIE, los catéteres se trataron durante 10 min con plasma de oxígeno, utilizando un flujo de O₂ de 20 sccm, con una potencia de radiofrecuencia de 50 W y a una presión de 50 mTorr durante 10 min.

Ejemplo 2. Introducción de una cadena espaciadora bifuncional

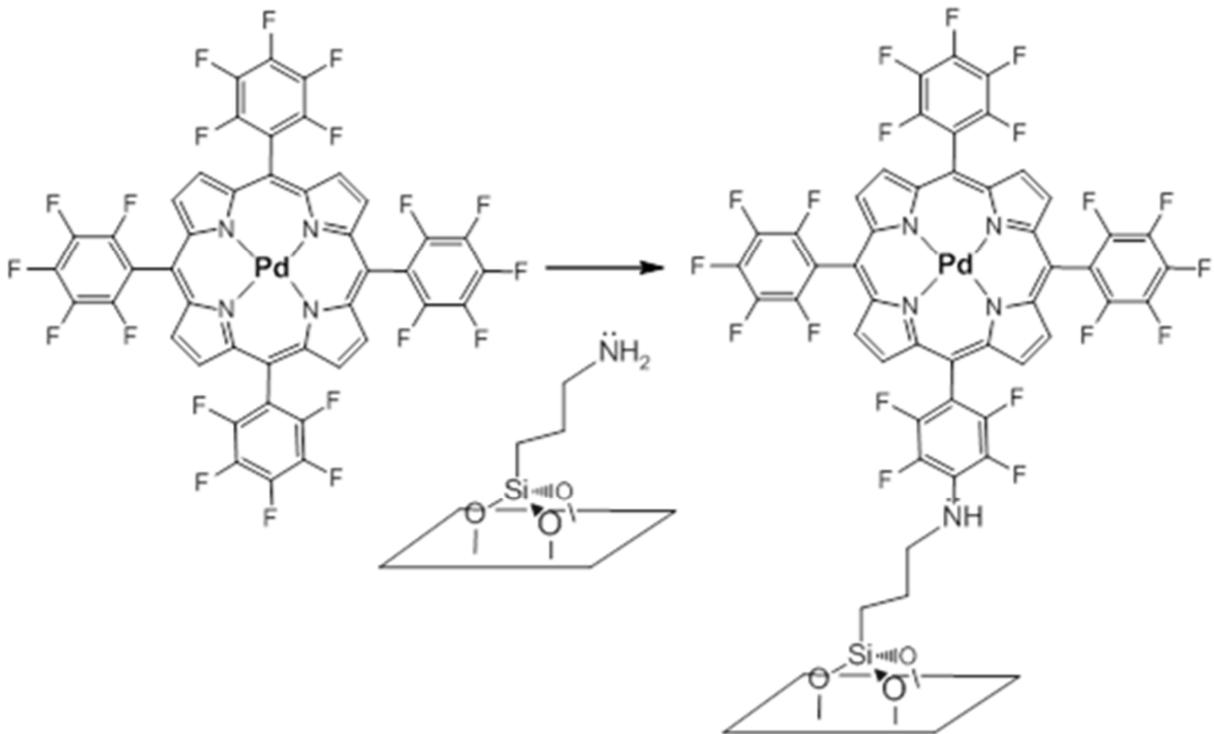
En este ejemplo, el catéter oxidado del ejemplo 1 se trató con el aminosilano primario 3-aminopropiltriétoxosilano (APTES, de Merck, Darmstadt, DE).

En detalle, el catéter se introdujo en una disolución de 2 mmol L⁻¹ de APTES en acetonitrilo (grado HPLC, Merck), durante 72 horas, con agitación orbital a 37 °C. Posteriormente, el catéter se sumergió en acetonitrilo y se introdujo en un baño de ultrasonidos (Proclean 2.0DS, de Ulsonix, DE) durante 2 minutos para remover cualquier resto de silano no unido químicamente. A

continuación, se sacó del baño y se dejó secar al aire. En estas condiciones, los inventores consideran que se generan enlaces $\text{Si-O-Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ entre los grupos hidroxilo introducidos en el ejemplo 1 y el aminosilano utilizado en este ejemplo.

5 Ejemplo 3. Reacción de un fotosensibilizador con la superficie silanizada

En este ejemplo, el catéter silanizado con APTES según el ejemplo 2 fue tratado con un fotosensibilizador capaz de reaccionar covalentemente con el grupo amino distal de la molécula espaciadora de APTES.



10 En detalle, el catéter fue introducido en una disolución en acetonitrilo (grado HPLC) de 0.2 mmol L^{-1} de meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina de paladio(II) (PdPFPP, que fabrica y vende Frontier Scientific, Logan, Utah, EE. UU.) durante 72 h con constante agitación orbital, a 37 °C y al abrigo de la luz.

Finalmente, se secó ligeramente y se sometió a ultrasonidos durante 1 min en acetonitrilo y
15 seguido de 2 min en etanol (Merck) para eliminar restos del sensibilizador.

Una vez seco, el catéter se guardó en oscuridad hasta su uso.

Los inventores consideran que esta reacción permite formar un enlace químico covalente entre el grupo amino terminal del APTES y uno o más de los anillos perfluorados de la PdPFPP.

La capa de fotosensibilizador anclado a la superficie mediante este procedimiento es tan delgada
20 que no es posible observarla a simple vista o en un espectrofotómetro convencional. Su presencia en la superficie del catéter se verificó por la producción de oxígeno singlete (tanto al aire como sumergido en agua equilibrada con aire) al incidir sobre ella un pulso láser de 532 nm

(2-3 ns) y monitorización, en tiempo real, de la caída de la señal de emisión de dicha especie reactiva del oxígeno a 1265 nm (Edinburgh Instruments FL900 Luminescence Kinetic Spectrometer, Edimburgo, UK) (Figura 1).

5 De los resultados de desaparición de la especie de oxígeno singlete representados en la Figura 1, se observa el aumento dramático del tiempo de vida registrado lo que confirma la presencia del fotosensibilizador en la superficie del catéter.

La Figura 2 representa la desaparición de la especie de oxígeno singlete según el mismo método que el de la figura 1, pero en donde cada curva representa 50, 200, 350, 600 y 1000 pulsos de irradiación. Los resultados no varían, lo que significa que el fotosensibilizador es estable tras
10 irradiación (1000 pulsos equivalen a 14 J cm^{-1} de luz verde).

Ejemplo 4. Actividad antibacteriana del dispositivo de la invención

Para evaluar la actividad antibacteriana, se han seleccionado las especies de bacterias que, con mayor frecuencia, causan infecciones relacionadas con catéteres según los datos
15 epidemiológicos del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Así, se han utilizado las especies *Escherichia coli* cepa CECT515 y *Staphylococcus epidermidis* cepa CECT4183, como ejemplos de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, respectivamente, y *Pseudomonas aeruginosa* cepa FA022 por su alta capacidad para formar biofilms sobre catéteres y otras
20 superficies.

En este ejemplo, la actividad antibacteriana del catéter del ejemplo 3 fue evaluada según dos formas diferentes de irradiar el catéter:

a) Ensayos con **iluminación perpendicular** del catéter.

Se utilizaron como modelo de la superficie del catéter discos de aproximadamente 0.5
25 cm^2 troquelados de la superficie de un catéter de silicona preparado según el ejemplo anterior, es decir, con PdPFPP anclado covalentemente y de un catéter sin tratar (control). Los discos se han esterilizado con etanol al 70% inmediatamente antes de realizar cada ensayo. Cada disco se contaminó con *P. aeruginosa* (aproximadamente 100 μL de una suspensión de 10^5 células/mL en medio LB líquido (Merck)), suplementado con glucosa
30 (Merck) al 0.2%. Para favorecer la adhesión de las bacterias y colonización, los discos se incubaron en cámara húmeda durante 2 h a 37 °C. Tras este tiempo, se eliminaron las células no adherentes mediante un lavado suave de los discos con suero salino (NaCl) al 0.9%. Los discos se introdujeron entonces en una placa Petri cerrada que actúa como

cámara húmeda durante la iluminación. Antes de cerrar la placa, se añadieron 50 µL de suero salino al 0.9% sobre la superficie de cada disco.

5 Las muestras se iluminaron durante 60 minutos con un láser de diodo verde (532 nm, 100 mW, modelo 532MD-100-12V, Lilly Electronics, Wuhan, Hubei, R.P. China) situado a 3 cm. En esta modalidad de ensayo se iluminó la superficie *externa* del catéter donde estaban adheridas las bacterias. El número de bacterias viables que quedaron en el disco tras la iluminación se determinó mediante siembra en placa y recuento de unidades formadoras de colonias (UFCs).

10 Para ello, tras la iluminación se introdujo cada disco de silicona en un tubo de microcentrífuga con 1 mL de suero salino al 0.9%. Con un vortex, se separaron las células del disco y se sembraron diluciones seriadas de esta suspensión celular en placas de medio LB agar. Se incubaron las placas a 37 °C durante 20 horas y se contó el número de UFCs en cada placa para determinar el número de células viables en cada disco.

15 La Figura 3 muestra el recuento de UFCs de *P. aeruginosa* en los discos del presente ejemplo, en donde la barra 1 representa el disco control, la barra 2 representa el disco de silicona tratado según el ejemplo anterior, y la barra 3 representa el mismo disco pero irradiado. Se observa una reducción de la carga microbiana de 5 órdenes de magnitud cuando el fotosensibilizador se ilumina durante 60 min (barra 3). Sin embargo, la irradiación no afecta la viabilidad de las bacterias adheridas al disco de silicona sin funcionalizar (barra 1) o al disco de silicona funcionalizada incubado en oscuridad (barra 2).

20 Un ensayo paralelo irradiando los discos de silicona (con o sin fotosensibilizador) durante 0, 30, 60 y 90 minutos viene representado por la Figura 4. Se verifica que, sin el fotosensibilizador, no existe efecto biocida.

25 b) Ensayos con **iluminación a lo largo** del catéter.

Los catéteres del presente ejemplo se contaminaron siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior, pero contaminándolos con *E. coli* y *S. epidermidis* además de *P. aeruginosa*.

30 Al igual que en el apartado anterior, se utilizaron como modelo de la superficie del catéter discos de aproximadamente 0.5 cm² troquelados de la superficie de un catéter de silicona preparado según el ejemplo anterior, pero, en lugar de APTES, se ha empleado APTMS y TDTMS como cadena separadora.

La iluminación en este caso se realizó a lo largo del disco tomado del catéter de silicona, con el láser de diodo verde de 532 nm situado a 3 cm del disco de forma a que la radiación se propague en reflexión interna total a lo largo de la pared del catéter. El número de bacterias viables se determinó mediante siembra en placa y recuento de UFCs, tal y como se ha descrito más arriba. La Figura 5 muestra los resultados obtenidos aplicando esta metodología, en donde se puede ver el recuento de UFCs en discos de catéter de silicona contaminados con *P. aeruginosa* (barras 1-4), *E. coli* (barras 5-8) o *S. epidermidis* (barras 9-12).

Las barras 1, 3, 5, 7, 9 y 11 representan los discos control (sin fotosensibilizador) irradiados durante 30 minutos. Las barras 2, 4, 6, 8, 10 y 12 representan los discos con fotosensibilizador e irradiados durante 30 minutos. Las barras 1, 2, 5, 6, 9 y 10 representan discos funcionalizados con APTMS (sin o con fotosensibilizador). Las barras 3, 4, 7, 8, 11 y 12 representan discos funcionalizados con TDTMS (con o sin fotosensibilizador).

Se demuestra que sin fotosensibilizador no existe efecto biocida. La carga bacteriana se reduce significativamente (3 a 6 órdenes de magnitud) únicamente en aquellos discos que contienen el fotosensibilizador anclado covalentemente tras ser iluminados (barras 2, 4, 6, 8, 10 y 12). En cambio, la irradiación no afecta a la viabilidad de las bacterias adheridas a los discos de silicona que no contiene fotosensibilizador (barras 1, 3, 5, 7, 9 y 11).

En este ensayo se verifica que el fotosensibilizador presenta un efecto biocida (3 a 6 órdenes de magnitud) tanto sobre bacterias Gram negativas (*P. aeruginosa*, barras 2 y 4; *E. coli*, barras 6 y 8) como Gram positivas (*S. epidermidis*, barras 10 y 11).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo médico tubular que comprende:

a. una superficie externa longitudinal;

5 b. una superficie interna longitudinal; y

c. un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.340$;

caracterizado por que al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie a través de una cadena espaciadora bifuncional, en donde la cadena espaciadora bifuncional es un alcoxisilano.

10

2. Dispositivo médico según la reivindicación 1, caracterizado porque el fotosensibilizador genera especies reactivas de oxígeno.

3. Dispositivo médico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la cadena espaciadora bifuncional es un alcoxisilano seleccionado de entre aminosilanos, vinilsilanos, aciloxisilanos, glicidoxisilanos, acriloxisilanos, metacriloxisilanos, epoxisilanos, halosilanos, azasilanos cíclicos, isocianatosilanos, isotiocianatosilanos, hidroxisilanos y mercaptosilanos.

15

4. Dispositivo médico según la reivindicación 3, caracterizado porque el alcoxisilano es un aminosilano que se selecciona del grupo que consiste en 3-aminopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-aminopropildietoximetilsilano, 3-aminopropildimetiletetoxisilano, 2,9-diazanonitriethoxisilano, 12,15-diazapentadeciltrimetoxisilano, 4,7-diazaheptiltrimetoxisilano, 4,7,10-triazadeciltrimetoxisilano, y combinaciones de los mismos.

20

25

5. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho material comprendido entre las dos superficies longitudinales es un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en silicona, polivinilpirrolidona, policloruro de vinilo, policarbonatos, acrilatos, poliestirenos, tereftalato de polietileno, poliamidas, poliuretanos, fluoropolímeros y combinaciones de los mismos.

30

6. Dispositivo médico según la reivindicación 5, caracterizado porque dicho material es silicona.

7. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el fotosensibilizador se selecciona del grupo que consiste en porfirinas, ftalocianinas, complejos de Ru(II), Pd(II) y Pt(II), borodipirrometenos, derivados de quinona, de antraquinona, de acridina y de cumarina, derivados de xanteno como la fluoresceína, la eosina, el rosa de bengala y la eritrosina, derivados de tiazina como el azul de metileno, y combinaciones de los mismos.
8. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el fotosensibilizador pertenece al grupo de las porfirinas.
9. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el fotosensibilizador es una metaloporfirina seleccionada del grupo que consiste en Protoporfirina IX, derivados de la octaetilporfirina, derivados de la meso-tetrafenilporfirina como la meso-tetra(2-fluorofenil)porfirina, la meso-tetra(3-fluorofenil)porfirina y la meso-tetra(pentafluorofenil)porfirina, y combinaciones de las mismas.
10. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el fotosensibilizador es una metaloporfirina en donde el metal se selecciona del grupo que consiste en Pd(II), Zn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Ru(II), Ti(II), Cr(II), Cu(II), Si (IV) y combinaciones de los mismos.
11. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el fotosensibilizador es una metaloporfirina en donde el metal es Pd(II).
12. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque dicho dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en catéter, sonda vesical, sonda gástrica, sonda urinaria, tubo endotraqueal, y stent.
13. Dispositivo médico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque una de las dos superficies longitudinales del dispositivo que comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente es la superficie externa del dispositivo tubular.
14. Dispositivo médico tubular que comprende:
- a. una superficie externa longitudinal;
 - b. una superficie interna longitudinal; y
 - c. un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un

índice de refracción, $n_c, \geq 1.340$;

caracterizado porque al menos una de las dos superficies longitudinales del dispositivo comprende un fotosensibilizador enlazado covalentemente a dicha superficie para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones causadas por patógenos, en donde el dispositivo se irradia con una fuente de irradiación de longitud de onda comprendida entre 350 y 800 nm con un ángulo de incidencia θ , en donde θ es tal que permite la propagación longitudinal de la radiación mediante reflexión total interna de la luz a lo largo del material que constituye dicho dispositivo.

5

10

15. Método de esterilización de un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende la etapa de irradiar el dispositivo con una fuente de irradiación de longitud de onda comprendida entre 350 y 800 nm con un ángulo de incidencia θ , en donde θ es tal que permite la propagación longitudinal de la radiación mediante reflexión total interna de la luz a lo largo del material que constituye el dispositivo.

15

16. Método de esterilización según la reivindicación 15, caracterizado porque se lleva a cabo mientras el dispositivo médico está siendo utilizado.

17. Método de esterilización según una cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, caracterizado porque la radiación proviene de una fuente de luz láser, diodo láser o diodo emisor de luz.

20

18. Método de esterilización según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque sirve para eliminar o reducir una biopelícula de al menos una de las superficies del dispositivo médico.

25

19. Método de preparación de un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende las etapas de:

a. someter un dispositivo médico tubular que comprende una superficie externa longitudinal, una superficie interna longitudinal y un material comprendido entre las dos superficies longitudinales con un índice de refracción, $n_c, \geq 1.340$, a un medio oxidante;

30

b. hacer reaccionar al menos una de las superficies oxidadas obtenida en el paso a), con una cadena espaciadora bifuncional; y

c. hacer reaccionar un fotosensibilizador con al menos una de las superficies funcionalizadas obtenidas en el paso b).

20. Método según la reivindicación 19, caracterizado porque el medio oxidante se

selecciona de plasma de oxígeno, de nitrógeno, de helio, de argón o plasma atmosférico, o lámpara de excímero.

21. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, caracterizado porque la cadena espaciadora bifuncional es un alcoxisilano.

5 22. Método según la reivindicación 21, caracterizado porque el alcoxisilano es un aminosilano que se selecciona del grupo que consiste en 3-aminopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-aminopropildietoximetilsilano, 3-aminopropildimetiletoxosilano, 2,9-diazanonitriethoxisilano, 12,15-diazapentadeciltrimetoxisilano, 4,7-diazaheptiltrimetoxisilano, 4,7,10-triazadeciltrimetoxisilano, y combinaciones de los mismos.

15 23. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, caracterizado porque el fotosensibilizador es seleccionado del grupo que consiste en porfirinas, ftalocianinas, complejos de Ru(II), Pd(II) y Pt(II), borodipirrometenos, derivados de quinona, de antraquinona, de acridina y de cumarina, derivados de xanteno como la fluoresceína, la eosina, el rosa de bengala y la eritrosina, derivados de tiazina como el azul de metileno, y combinaciones de los mismos.

20 24. Kit que comprende un dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y una fuente de luz externa, seleccionada del grupo que consiste en fuente de luz láser, diodo láser o diodo emisor de luz.

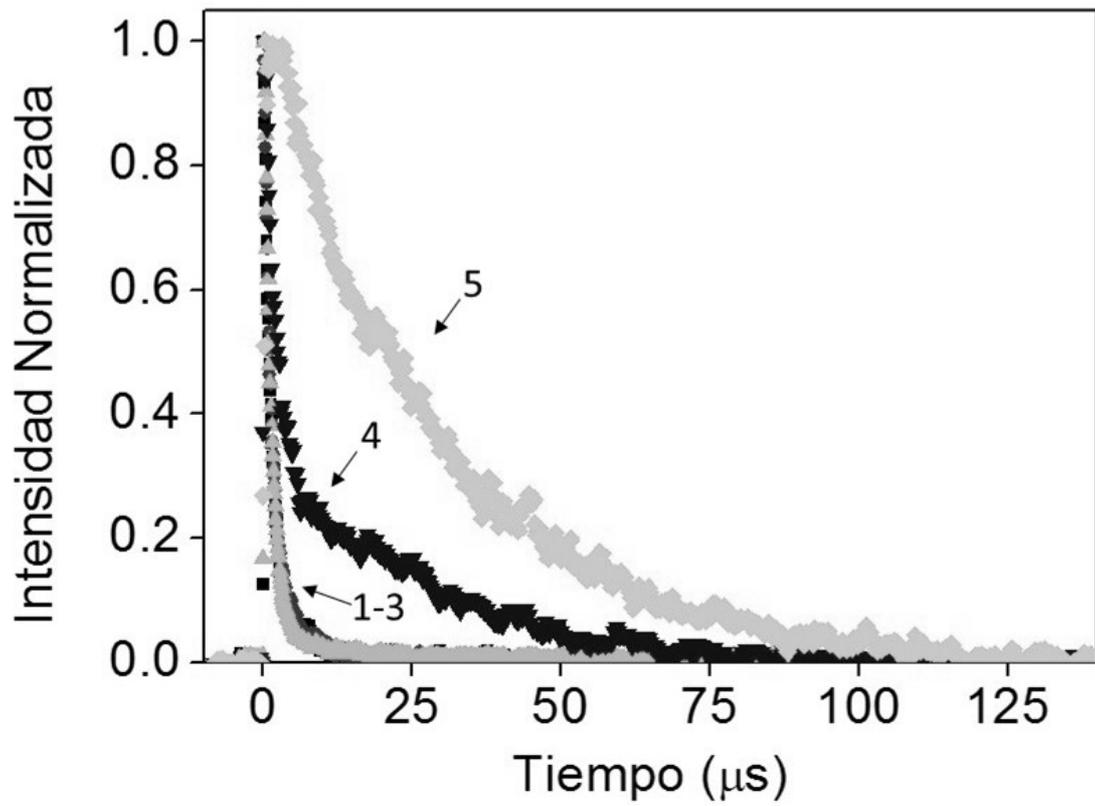


Figura 1

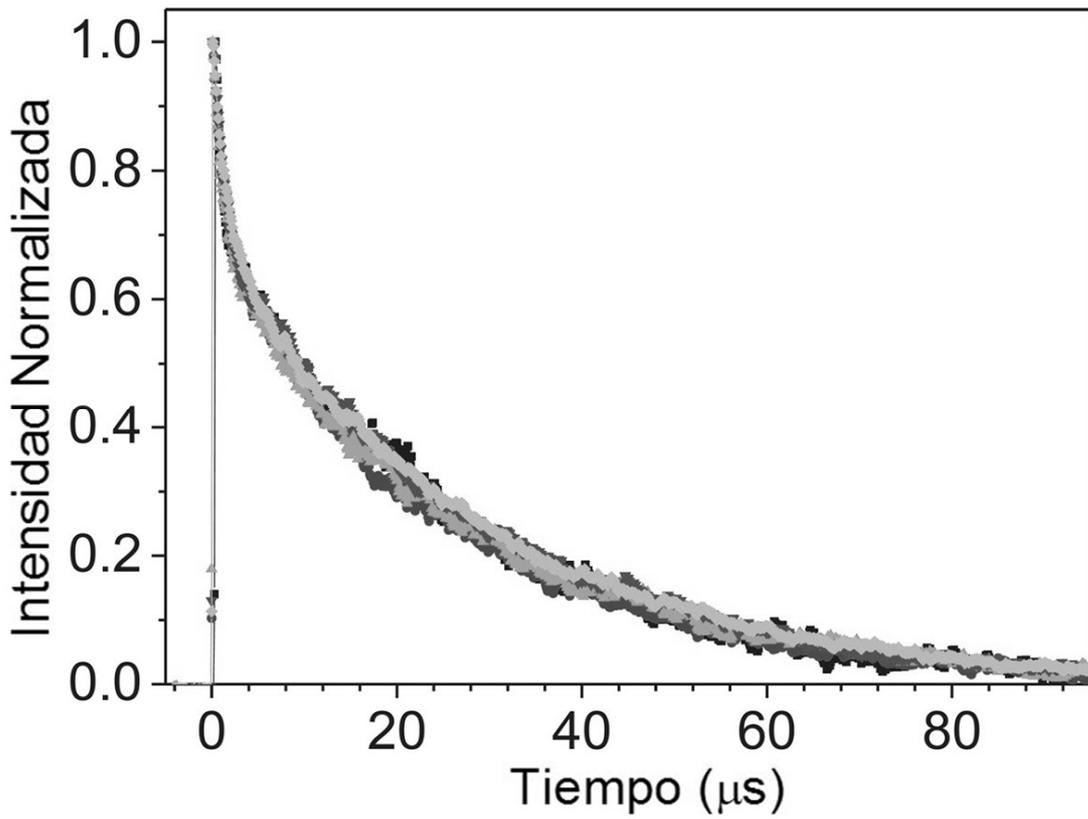


Figura 2

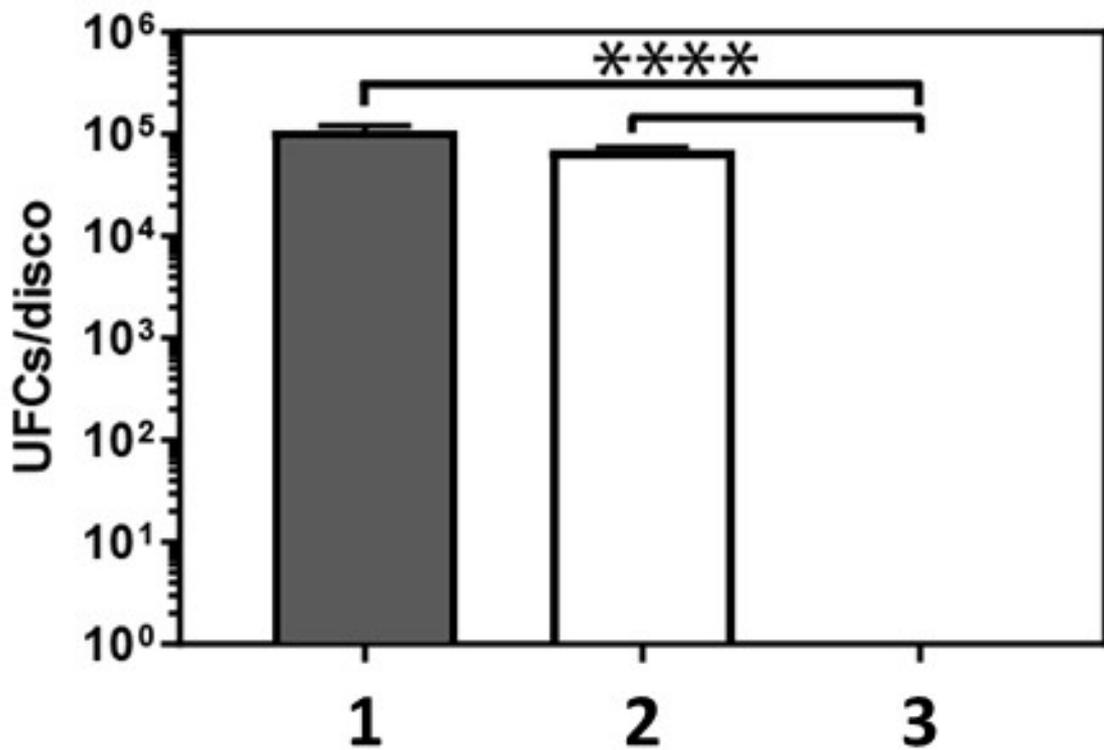


Figura 3

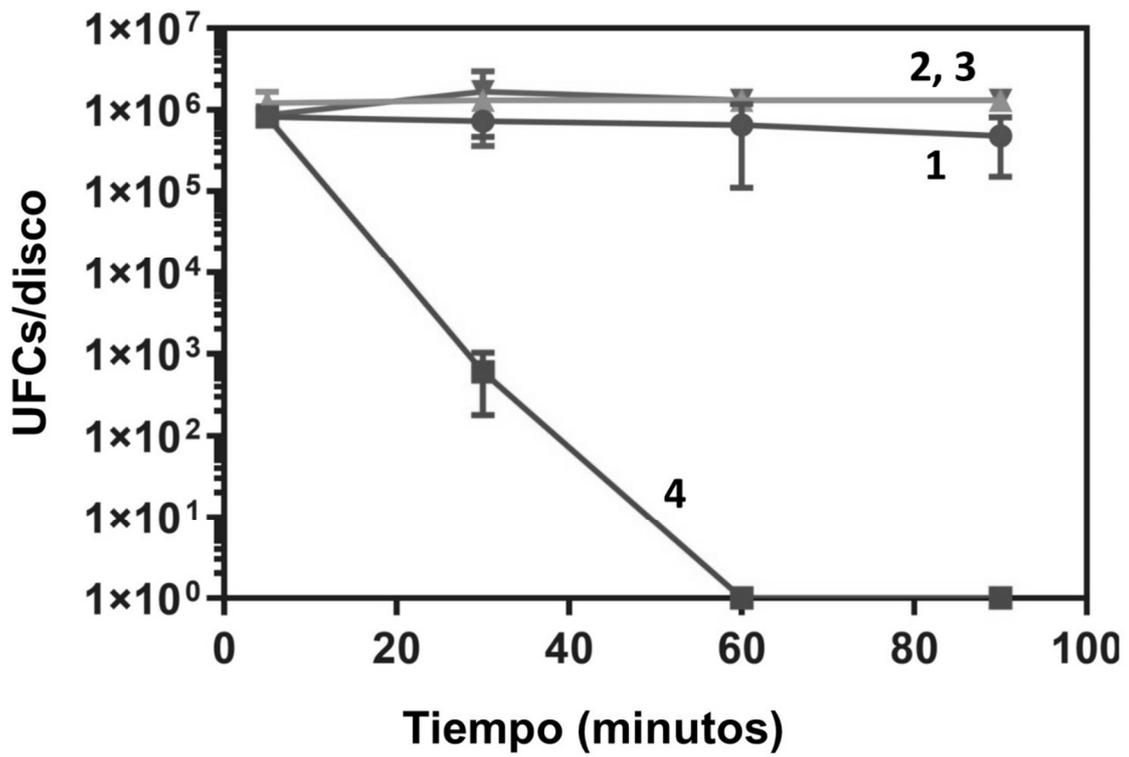


Figura 4

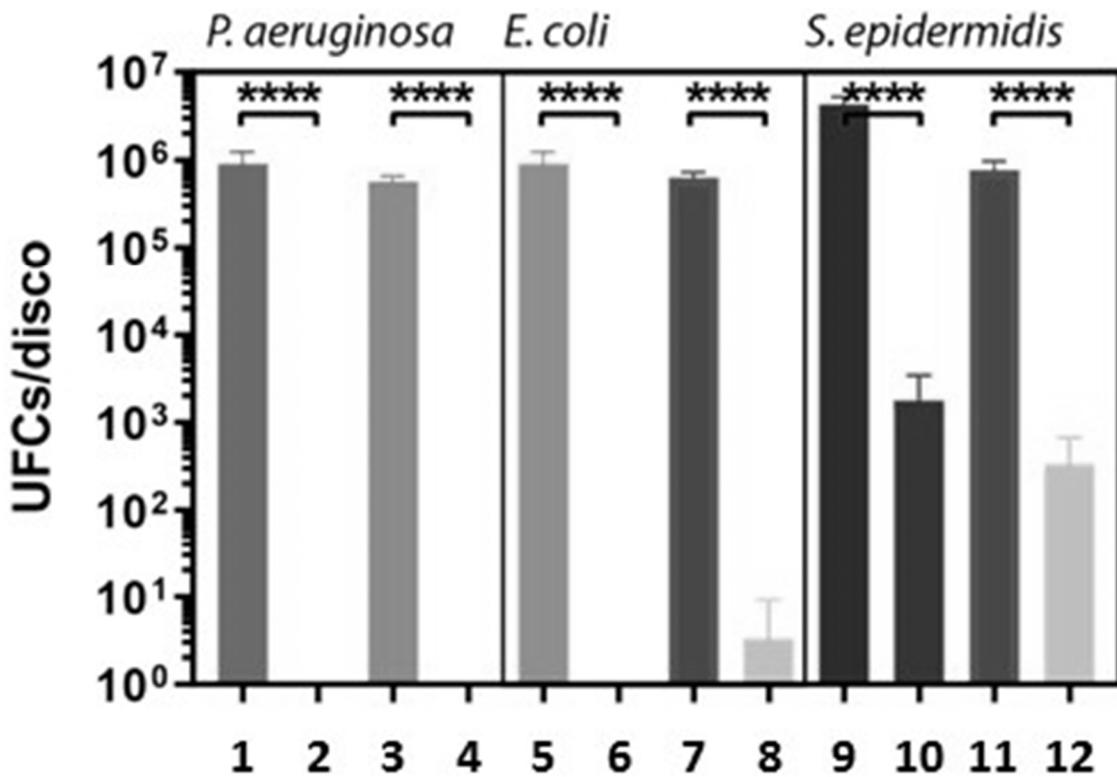


Figura 5