(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 820 377**

(51) Int. Cl.:
A61B 10/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2016** **PCT/PL2016/000006**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016** **WO16118026**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2016** **E 16704946 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020** **EP 3247282**

(54) Título: **Aguja para biopsia de próstata**

(30) Prioridad:

22.01.2015 PL 41102315

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2021

(73) Titular/es:

DEBN SP. Z O.O. (100.0%)
Szafarnia 11/ F 8
80-755 Gdansk, PL

(72) Inventor/es:

SIECZKOWSKI, MARCIN;
GIBAS, ARTUR y
MATUSZEWSKI, MARCIN

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 820 377 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aguja para biopsia de próstata

La presente descripción se refiere a la aguja para biopsia de próstata para realizar biopsia de próstata transrectal.

El cáncer de próstata es la afección más común diagnosticada en hombres en Europa, Australia y América del Norte. La probabilidad media de desarrollar este cáncer durante la vida es de aproximadamente un 15% y su tasa de incidencia se estima en aproximadamente 150 por 100 000 varones. Se asocia a elevados costes de diagnóstico y tratamiento, que se estiman en 8,43 billones de euros al año en Europa.

La biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal es el método estándar para el diagnóstico patológico del cáncer de próstata y es uno de los procedimientos urológicos más comunes realizados en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos de América se realizan aproximadamente 800 000 biopsias de próstata anualmente.

Las agujas de biopsia de próstata desechables conocidas que se utilizan en biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal comprenden la cánula y el estilete. La aguja para biopsia va acoplada a la pistola de biopsia mediante cánulas y soportes para estiletes. Ésta se inserta en la próstata con guiado por ecografía transrectal. Al activar el mecanismo de muelle se produce un deslizamiento rápido del estilete, y después que se tire de la cánula de corte en el estilete. Esto permite recoger la muestra de tejido de la zona deseada de la próstata. Durante la biopsia, deben tomarse por lo menos ocho núcleos de diferentes partes de la próstata. Esto multiplica el riesgo de complicaciones las cuales se mencionan a continuación.

Las complicaciones más comunes después de una biopsia de próstata transrectal realizada con agujas de biopsia de próstata conocidas son hematuria y hematospermia. Sin embargo, los problemas clínicos más graves son las complicaciones infecciosas que ocurren después de la biopsia de próstata. Durante el procedimiento, después de la introducción de la aguja a través del recto, las bacterias intestinales se transfieren a la sangre y la próstata. Los pacientes que se someten a una biopsia de próstata quedan expuestos a infecciones del tracto urinario, prostatitis e incluso a complicaciones sépticas graves. Por lo tanto, se recomienda administrar profilaxis antibacteriana oral durante el procedimiento. Los antibióticos más utilizados en la profilaxis antibacteriana previa a la biopsia de próstata transrectal son las fluoroquinolonas orales. En los últimos años, numerosas publicaciones científicas han informado de la rápida propagación de cepas bacterianas intestinales resistentes a este grupo de antibióticos. Este fenómeno es responsable de un aumento en el porcentaje de complicaciones infecciosas graves que ocurren después de la biopsia de próstata realizada por la aguja conocida para biopsia de próstata.

No se ha definido hasta ahora una estrategia eficaz y plenamente aceptada para reducir las infecciones causadas por una biopsia de próstata transrectal. Los intentos de utilizar antibióticos orales o intravenosos de otros grupos parecen ser insuficientemente eficaces. Por otra parte, el uso simultáneo de múltiples antibióticos en la profilaxis puede resultar en efectos secundarios significativos.

La aguja conocida para biopsia de próstata no permite superar el problema de hematuria, hematospermia y complicaciones infecciosas que se producen como resultado de procedimientos invasivos transrectales de biopsia de próstata. US5014717 describe una aguja para biopsia de próstata que comprende una cánula, un estilete afilado, que está montado de manera deslizante en la cánula y unos mangos para una pistola de biopsia, que se encuentran situados en el lado trasero de la aguja.

Una solución conocida para este problema es una biopsia de próstata transperineal. Sin embargo, este método tiene algunos inconvenientes importantes, incluyendo la necesidad de analgesia epidural o general, que es una carga adicional para el paciente, y que se requiera un equipo especial, lo que aumenta los costes del diagnóstico.

Se conocen múltiples métodos para modificar la superficie de dispositivos médicos para su inserción en órganos y cavidades corporales de humanos durante un período prolongado. Ejemplos de tales dispositivos médicos incluyen: stents, injertos vasculares, catéteres, implantes urológicos, ortopédicos y lentes de contacto. Su superficie suele estar cubierta por una capa bioactiva. La presencia de una capa bioactiva permite liberar sustancias biológicamente activas de la superficie de tales dispositivos. Generalmente se utilizan agentes biológicamente activos para reducir el riesgo de oclusión de vasos (stents e injertos vasculares) o prevenir infecciones (implantes ortopédicos o catéteres dentales, urológicos, lentes de contacto, prótesis vasculares) que pueden desarrollarse debido a una exposición prolongada a dispositivos médicos implantados en el cuerpo.

También se conocen catéteres urológicos, lentes de contacto, implantes vasculares, ortopédicos o dentales, cuya superficie está cubierta por una capa bioactiva que libera agentes antimicrobianos. Además, existen dispositivos médicos conocidos tales como catéteres, stents urológicos y vasculares, cuya superficie está cubierta por una capa

protectora adicional que permite una liberación estable de agentes activos y/o con una capa aglutinante adicional que refuerza la conexión de la capa bioactiva con la superficie del dispositivo médico.

De la publicación [Blanchemain N y otros, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005, 29, 628-632] se conoce la aplicación del complejo beta-ciclodextrina con vancomicina en la superficie de la prótesis vascular de poli (tereftalato de etileno). Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con una estructura molecular en forma de toroide, que se caracterizan por una superficie exterior hidrófila y una cavidad central lipófila que les permite formar compuestos de inclusión con antibióticos.

De la publicación [Mishra SK y otros, *Mechanically stable antimicrobial chitosan-PVA-silver nanocomposite coatings Deposited on Titanium Implants, Carbohydrate Polymers*, 2015, 121, 37-48] se conoce la formación de la capa bioactiva antimicrobiana en la superficie de un implante médico de titanio utilizando poli (alcohol vinílico), quitosano y iones de plata. De la literatura [Ciolino JB y otros, *Drug-Eluting A Contact Lens. Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2009, 50 (7), 3346-3352] se conocen las lentes de contacto con una capa bioactiva formada por ácido poli-L-glutámico que contiene ciprofloxacina.

La patente No PL214742 describe un método para preparar una capa antibacteriana en la superficie de los catéteres mediante la inmovilización de sustancias antimicrobianas debido a la conexión fija mediante el uso del polisacárido.

Se conocen catéteres de silicona con propiedades antibacterianas, en los que la capa bioactiva se forma sumergiendo el catéter en una solución compuesta por polímeros: poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(óxido de etileno) y poli(dimetilsiloxano) que contienen antibióticos [Park JH y otros, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2003, 14 (9), 951-962].

Todos los dispositivos médicos conocidos cubiertos por una capa bioactiva están diseñados para su implantación en el cuerpo humano de manera permanente o durante un largo período de tiempo. La aguja para biopsia de próstata no es un dispositivo de este tipo, ya que se introduce en el cuerpo durante un tiempo relativamente corto sólo durante la duración del procedimiento.

El objeto de la descripción es una aguja para biopsia de próstata que reduce las complicaciones periprocedimentales. Por tanto, la descripción se refiere a la aguja para biopsia de próstata, que proporciona protección contra posibles infecciones y complicaciones hemorrágicas perioperatorias. En particular, la aguja para biopsia con una configuración específica que permite la administración de agentes biológicamente activos durante la biopsia de próstata.

Inesperadamente, encontramos que un recubrimiento adecuado y muy distintivo de la aguja para biopsia con capa bioactiva o una configuración mecánica relevante de una aguja para biopsia permite una liberación o aplicación directa de los compuestos biológicos activos a la glándula prostática.

Así, de acuerdo con la descripción, la aguja para biopsia de próstata comprende una cánula, un estilete afilado montado de manera deslizante en la cánula, con mangos de pistola de biopsia situados en la parte trasera de la aguja, y tiene la característica de que una superficie interna de la cánula y/o una superficie exterior de la cánula y/o una superficie del estilete está cubierta por al menos una capa activa que comprende un agente biológicamente activo. La capa activa preferiblemente forma una estructura biodegradable que permite una liberación controlada del agente biológicamente activo.

En una realización preferida de la descripción, la superficie interna de la cánula y/o la superficie externa de la cánula y/o la superficie del estilete forman una superficie extendida, preferiblemente una superficie ranurada y/o rugosa y/o porosa.

En una realización, la superficie extendida forma orificios con una profundidad comprendida entre 0,001 mm y 0,1 mm, preferiblemente entre 0,01 mm y 0,06 mm.

En otra realización, la parte de la superficie interior de la cánula y/o la parte de la superficie exterior de la cánula está cubierta por la capa activa, en el que la parte es una zona que presenta una longitud entre 0,1 cm y 10 cm, preferiblemente entre 4 cm y 8 cm, que preferiblemente se extiende desde una punta de la cánula y/o la parte delantera de la superficie del estilete está cubierta por la capa activa, en el que la parte es la zona que presenta una longitud entre 0,1 cm y 10 cm, preferiblemente entre 4 cm y 8 cm, que preferiblemente se extiende desde la punta del estilete.

En otra realización, la capa activa se aplica sobre la capa aglutinante en la que la superficie interior de la cánula y/o la superficie exterior de la cánula y/o la superficie del estilete está cubierta por la capa aglutinante.

En otra realización, la capa activa contiene un agente aglutinante.

En otra realización, la superficie de la capa activa está cubierta por la capa protectora que permite una liberación estable del agente biológicamente activo, preferiblemente en forma de capa de polímero.

En una realización, la capa protectora tiene forma de malla fina con un tamaño de celda entre 1 µm y 500 µm, preferiblemente entre 10 µm y 100 µm.

En otra realización, el agente biológicamente activo de la capa activa es una sustancia antibacteriana y/o una sustancia antiinflamatoria y/o una sustancia analgésica y/o una sustancia anestésica y/o la sustancia antihemorrágica.

En una realización, la sustancia antibacteriana y/o la sustancia antiinflamatoria es un antibiótico y/o el agente quimioterapéutico y/o iones zinc y/o iones plata.

Para resolver el problema, la presente descripción también presenta una aguja para biopsia de próstata que comprende una cánula y un estilete afilado montado de manera deslizante en la cánula que se caracteriza por un canal de orificios pasantes longitudinales formado en la pared de la cánula. El canal tiene un perfil cerrado en una vista en sección transversal, y el canal se extiende a través de toda la longitud de la pared de la cánula o parte de la longitud de la misma. En una realización preferida de esta descripción, el canal tiene una sección transversal de forma circular con un diámetro de entre 0,1 mm y 2,0 mm, preferiblemente entre 0,5 mm y 0,7 mm.

En otra realización, el canal sobresale por la superficie exterior de la cánula, preferiblemente sobresale por la zona entre 130 mm y 155 mm desde la cánula.

De acuerdo con la descripción, la aguja para biopsia permite una elución superficial de administración directa de diferentes antibióticos y/o fármacos antiinflamatorios y/u otras sustancias con actividad biológica en la próstata. Esto no requiere punciones adicionales de la próstata ya que los agentes biológicamente activos se liberan simultáneamente durante la biopsia de próstata. El efecto positivo de la descripción es que los agentes biológicamente activos se introducen a través de la aguja de manera precisa hasta el punto de partida de la infección potencial. Esto permite la reducción o eliminación completa de la profilaxis antimicrobiana oral o intravenosa previa a la biopsia de próstata transrectal. Además, la dosis eficaz de fármacos administrados directamente en la próstata puede ser significativamente menor que en forma intravenosa u oral. La descripción permite la aplicación tópica simultánea de un conjunto de antibióticos, que pueden ampliar el espectro de protección antimicrobiana, con un menor riesgo de efectos secundarios. La descripción establece un enfoque completamente nuevo de profilaxis antimicrobiana periprocedimental para biopsia de próstata. La descripción también permite la administración simultánea de varios agentes activos como anestésicos y/o sustancias antiinflamatorias y/o antibacterianas y/o antihemorrágicas.

La descripción se muestra con más detalles en los ejemplos y dibujos en los cuales la figura 1 muestra una aguja para biopsia en una vista superior, la figura 2 una aguja para biopsia en una vista lateral, la figura 3 una sección transversal del estilete según la línea AA de la figura 1, la figura 4 una sección transversal a través del estilete y la cánula según la línea BB de la figura 1, la figura 5 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto Z de la figura 1 y la figura 2; la figura 6 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 7 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto Y de la figura 6; la figura 8 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 9 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto X de la figura 8; la figura 10 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización; la figura 11 una sección longitudinal ampliada a través del estilete y la cánula en el lugar W de la figura 10; la figura 12 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización; la figura 13, una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto V de la figura 13; la figura 14 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 15 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto U de la figura 14; la figura 16 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización; la figura 17 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto T de la figura 16; la figura 18 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 19 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto S de la figura 18, la figura 20 una superficie de cánula ampliada; la figura 21 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 22 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto R de la figura 21, la figura 23 una vista axonométrica ampliada de las capas extendidas del segmento I de la aguja para biopsia de la figura 21; la figura 24 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 25 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto Q de la figura24, la figura 26 una vista axonométrica ampliada de las capas extendidas del segmento II de la aguja para biopsia de la figura 24; la figura 27 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, la figura 28 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto P de la figura 27; la figura 29 una aguja para biopsia en una vista lateral, en otra realización, en la figura 30 una sección longitudinal ampliada del estilete y la cánula en el punto O de la figura 29, la figura 31 una vista axonométrica

ampliada de las capas extendidas del segmento III de la aguja para biopsia de la figura 29; la figura 32 una aguja para biopsia en una vista superior, en otra realización, la figura 33 una aguja para biopsia en una vista lateral, la figura 34 una sección transversal del estilete según la línea CC de las figuras 32, 33, 37 y 38; la figura 35 es una sección transversal del estilete y la cánula según la línea DD de las figuras 32, 33, 37 y 38; la figura 36, una sección longitudinal ampliada a través del estilete y la cánula N de la figura 32; la figura 37 una aguja para biopsia en una vista superior, en otra realización, la figura 38 una aguja para biopsia en una vista lateral, la figura 39 una gráfica anatómica de la próstata circundante durante la biopsia.

Ejemplo 1

Una aguja para biopsia de acero de 200 mm de longitud, comprende una cánula afilada 1, un estilete afilado 2 montado de manera deslizante en la cánula 1 y en la parte trasera los soportes de polipropileno para la pistola de biopsia - un soporte de cánula 3a y un soporte de estilete 3b. El diámetro exterior de la cánula 1 es de 1,93 mm, el diámetro interior de la cánula 1 es de 1,70 mm y el diámetro del estilete 2 es de 1,65 mm.

En toda la longitud de las agujas de acero, la superficie interior 4 de la cánula 1 y la superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2 están cubiertas con la capa activa 6 que contiene los agentes biológicamente activos, tal como se muestra en las figuras 1-5. La capa activa 6 tiene una forma biodegradable que permite una liberación controlada del agente biológicamente activo al disolverse en el agua contenida en la sangre y el tejido biopsiado. La capa activa contiene dos antibióticos: ciprofloxacina y amikacina, que forman un complejo de inclusión con la β-ciclodextrina. Mezclando en un centrifugador (5 min, 30 rpm), ciprofloxacina, amikacina y β-ciclodextrina en una proporción molal 1: 1: 2 se obtuvo una capa activa 6. La mezcla de compuestos se disolvió en una solución acuosa al 0,14% de hidruro de nitrógeno (III). La solución obtenida se filtró. Después de sumergir la cánula de acero 1 y el estilete 2 en solución, se llevó a cabo el proceso de liofilización para realizar la fijación de la capa activa 6. Tal como se muestra en la figura 39, utilizando la pistola de biopsia y una aguja para biopsia bajo ecografía transrectal, se recogieron núcleos de próstata s de manera estándar. Durante el procedimiento, la ciprofloxacina y la amikacina se liberaron directamente de la capa activa biodegradable 6 al tejido prostático mediante la desintegración del complejo de inclusión de β-ciclodextrina con antibióticos. Estudios in vitro y en vivo confirmaron la liberación de fármacos de la capa activa 6 aplicada a la superficie de acero de la aguja para biopsia y el efecto antibacteriano en la zona de acción o de agentes bioactivos.

Ejemplo 2

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie interior 4 de la cánula 1 y parte de la superficie exterior 5 de la cánula 1, a 5 cm de la punta de la misma, van cubiertas por una capa activa 6 tal como se muestra en la figura 6 y la figura 7. La capa activa 6 contiene dos antibióticos: ciprofloxacina y amikacina, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la parte de la superficie del estilete 2, a 7 cm de la punta, está cubierta por una capa activa 6, tal como se muestra en la figura 8 y la figura 9. La capa activa 6 contiene dos antibióticos: ciprofloxacina y amikacina, tal como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la capa activa 6 se aplica sobre la capa aglutinante 7, que esta dispuesta en la superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie interior 4 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2, tal como se muestra en la figura 10 y la figura 11. La capa aglutinante 7 está realizada en polivinil alcohol. La capa de aglutinante 7 se obtuvo sumergiendo la cánula 1 en una solución de acetona y secando, y sumergiendo después en una solución acuosa de 0,5 mM/L de polivinil alcohol (peso molecular de 49.000 g mol-1). Sobre dicha capa de aglutinante 7 se aplicó la capa activa 6, obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la capa activa 6 se aplica sobre la capa aglutinante 7, que cubre la superficie exterior 5 de la cánula 1, tal como se muestra en la figura 12 y la figura 13. La capa de aglutinante 7 está realizada en polietileno alcohol vinílico. La capa de aglutinante 7 se obtuvo tal como se ha descrito en el Ejemplo 4, excepto que en la solución se sumergió temporalmente la cánula sellada 1. Después, la superficie exterior 5 de la cánula 1 se cubrió mediante pulverización por una sustancia antihemorrágica: sulfato de aluminio y potasio dodecahidratado, lo cual dio lugar a la formación de una capa activa 6. Estudios in vitro y en vivo han confirmado la función de esta aguja para biopsia para acelerar el proceso de coagulación.

Ejemplo 6

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie exterior 5 de la cánula 1 está cubierta por la capa activa 6, tal como se muestra en la figura 14 y la figura 15. La capa activa 6 contiene un agente biológicamente activo: fibrinógeno, una proteína que participa en el proceso de coagulación. La cánula sellada temporalmente 1 se sumergió diez veces en una solución acuosa de fibrinógeno (10 mg/ml) y se secó temporalmente. Estudios in vitro y en vivo han confirmado la función de esta aguja para biopsia para acelerar el proceso de coagulación y minimizar así el riesgo de hemorragia.

Ejemplo 7

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la capa activa 6 se aplica a la capa aglutinante 7, que se aplica sobre la superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2, tal como se muestra en la figura16 y figura 17. La capa activa 6 contiene un agente antiséptico biológicamente activo - zeolita, que comprende un 2,5% de iones de plata y un 14% de iones de zinc. La capa de aglutinante 7 está realizada en polivinil alcohol. La capa de aglutinante 7 se obtuvo mediante inmersión de la aguja para biopsia en una solución de acetona y secado. A continuación, la cánula sellada temporalmente 1 se sumergió en una solución acuosa de 0,5 mM/L de polivinil alcohol (peso molecular de aproximadamente 49 000 g · mol-1). Después, se cubrió la capa de aglutinante 7 mediante pulverización con zeolita. La aguja se secó a 50 ºC durante 1 hora para obtener la fijación de la capa activa 6.

Ejemplo 8

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie exterior 5 de la cánula 1 está cubierta por la capa activa 6 tal como se muestra en las figuras 18-20. La superficie de la capa activa 6 está cubierta por una capa protectora 8 para lograr una liberación estable del agente biológicamente activo durante todo el procedimiento de biopsia de próstata. La capa protectora 8 está realizada en ácido poliglicólico. La superficie de la capa activa 6 se cubrió mediante pulverización con ácido poliglicólico que forma una capa protectora en forma de malla 8. Esta capa retarda la liberación del agente biológicamente activo de la capa activa 6. La capa activa 6 se obtuvo mezclando en un centrifugador (5 min, 30 rpm) antibiótico - levofloxacina con β-ciclodextrina en una proporción molal 1: 1. Otro método es como se describe en el Ejemplo 1, excepto que en la solución se sumergió la cánula sellada temporalmente.

Ejemplo 9

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2 tienen una forma extendida con orificios porosos, tal como se muestra en las figuras 21-23. Los orificios 9a se obtuvieron mediante micrograbado con láser con un diámetro de 0,1 mm y una profundidad de 0,05 mm. La capa activa 6 se aplica sobre una forma porosa extendida 9a de la superficie exterior 5 de la cánula 1 y sobre una superficie porosa extendida 9a del estilete 2. La superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2 se cubrieron con una mezcla de β-ciclodextrina con ciprofloxacina en la proporción molal 1: 1. Otro procedimiento fue tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que en la solución se sumergió la cánula sellada temporalmente.

Ejemplo 10

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2 tienen una forma extendida con orificios ranurados. La capa activa 6 que contiene un complejo de β-ciclodextrina con un antibiótico, ciprofloxacina, se formó de acuerdo con una forma ranurada extendida 9b de la superficie exterior 5 de la cánula 1 y en una forma ranurada extendida 9b del estilete 2, tal como se muestra en la figura 24-26. Se formaron unas ranuras 9b paralelas al eje de la cánula 1 y el estilete 2 para acumular el complejo antibiótico que permite aumentar la dosis de compuesto activo de la capa. Las dimensiones de las ranuras 9b eran de 0,05 mm x 0,05 mm x 100 mm. Las ranuras 9b se obtuvieron por micrograbado con láser de la punta de la cánula 1 y el estilete 2. La capa activa 6 se aplica sobre una forma ranurada extendida 9b de la superficie exterior 5 de la cánula 1 y sobre una superficie ranurada extendida 9b del estilete 2 La superficie exterior 5 de la cánula 1 y la superficie del estilete 2 se cubrieron con una mezcla de β-ciclodextrina con ciprofloxacina en la relación molal 1: 1. Otro procedimiento fue tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que en la solución se sumergió la cánula sellada temporalmente.

Ejemplo 11

La aguja se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la capa activa 6 se aplica sobre la superficie exterior 5 de la cánula 1, tal como se muestra en la figura 27 y la figura 28. La capa activa 6 contiene un agente

antimicrobiano biológicamente activo: levofloxacina. La capa activa 6 se obtuvo mezclando en un centrifugador (5 min, 30 rpm) antibiótico - levofloxacina con β-ciclodextrina en una proporción molal 1: 1. Otro procedimiento fue tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que en la solución se sumergió temporalmente cánula sellada. La superficie de la capa activa 6 se cubre mediante pulverización con la solución acuosa de 0,5 mM/L de polivinil alcohol (peso molecular de aproximadamente 49 000 g · mol-1) para formar una capa protectora 8 lo cual se hizo para lograr una estabilidad liberación del agente biológicamente activo. La capa protectora 8 tenía un grosor de 0,02 mm.

Ejemplo 12

La aguja para biopsia se fabrica tal como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la superficie exterior 5 de la cánula 1 está cubierta por dos capas activas 6, tal como se muestra en las figuras 29-31. La primera capa activa 6 se aplica a la capa aglutinante 7 que se encuentra en la superficie exterior 5 de la cánula 1. La capa aglutinante 7 se obtuvo sumergiendo la cánula 1 en una solución de acetona y secándola, y sumergiéndola después en una solución acuosa de 0,5 mM/L de polivinil alcohol (peso molecular de 49.000 g · mol-1). Sobre dicha capa aglutinante 7 se aplicó la primera capa activa 6, obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, excepto que la cánula 1 estaba sellada temporalmente. Después, la primera capa activa 6 se cubrió rociando con ácido poliglicólico que forma una capa protectora en forma de malla 8. Esta capa retarda la liberación del agente biológicamente activo de la primera capa activa 6. La segunda capa activa 6 se aplicó sobre la capa protectora 8. La segunda capa activa se obtuvo como en el Ejemplo 1, excepto que la cánula 1 estaba sellada temporalmente.

Ejemplo 13

Una aguja para biopsia de acero de 200 mm de longitud comprende una cánula afilada 1, un estilete afilado 2 situado de manera deslizante en la cánula 1 y en la parte trasera los soportes de polipropileno para la pistola de biopsia - un soporte de la cánula 3a y un soporte del estilete 3b. La anchura exterior de la cánula 1 es de 1,52 mm, su altura es de 2,22 mm, y el diámetro del estilete 2 es de 1,27 mm, tal como se muestra en las figuras 32-36. La cánula 1 tiene una sección transversal circular y un eje de simetría. La cánula 1 contiene un canal principal con diámetros de 1,32 mm (para el estilete) y un canal de orificios pasantes longitudinales 10 de la cánula 1. El canal adicional 10 de forma circular en sección transversal con el diámetro de 0,5 mm, atraviesa 150 mm de la cánula 1, comenzando en su extremo afilado, sobresale sobre la superficie exterior 5 de la cánula 1 y se transfiere después al conector de acero 11. El conector 11 tiene forma de tubo, con una longitud de 25 mm, un diámetro interno de 0,5 mm y un diámetro externo de 0,65 mm. El conector 11 del canal 10 está conectado a un tubo flexible 12, realizado en cloruro de polivinilo, con un diámetro interno de 0,5 mm y una longitud de 200 mm. El tubo flexible 12 está conectado a una jeringa 13 de 5 ml. Tal como se muestra en la figura 39, utilizando la pistola de biopsia y una aguja para biopsia de ultrasonidos transrectal, se recogieron núcleos de próstata s de manera estándar. Durante el procedimiento, en cada secuencia de toma de muestras de biopsia se administraron 0,1 ml de una solución acuosa de levofloxacina (5 mg/ml) y 0,1 ml de clorhidrato de lidocaína (20 mg/ml) a través del canal adicional 10. Estudios in vitro y en vivo confirmaron el efecto antibacteriano en la zona de acción o de agentes bioactivos. Se confirmó el efecto analgésico en vivo.

Ejemplo 14

Una aguja para biopsia de acero de 200 mm de longitud, comprende una cánula afilada 1, un estilete afilado 2 situado de manera deslizante en la cánula 1 y en la parte trasera los soportes de polipropileno para la pistola de biopsia - un soporte de cánula 3a y un soporte de estilete 3b. La anchura exterior de la cánula 1 es de 1,52 mm, su altura es de 2,22 mm, y el diámetro del estilete 2 es de 1,27 mm, tal como se muestra en las figuras 34-38. La cánula 1 tiene una sección transversal circular y un eje de simetría. La cánula 1 contiene un canal principal con diámetros de 1,32 mm (para el estilete) y un canal de orificios pasantes longitudinales 10 de la cánula 1. El canal adicional 10 de forma circular en sección transversal con un diámetro de 0,5 mm atraviesa toda la longitud de la cánula 1, desde su extremo afilado hasta el soporte 3a. Tal como se muestra en la figura 39, utilizando la pistola de biopsia y una aguja para biopsia por ultrasonidos transrectal, se recogieron núcleos de próstata s de manera estándar. Durante el procedimiento, en cada secuencia de toma de muestras de biopsia se administraron 0,1 ml de una solución acuosa de levofloxacina (5 mg/ml) y 0,1 ml de clorhidrato de lidocaína (20 mg/ml) a través del canal adicional 10. Estudios in vitro y en vivo confirmaron el efecto antibacteriano en la zona de acción de los agentes bioactivos. Se confirmó el efecto analgésico en vivo.

REIVINDICACIONES

1. Aguja para biopsia de próstata que comprende una cánula (1), un estilete afilado (2), que está montado de manera deslizante en la cánula, unos mangos (3a, 3b) para una pistola de biopsia, que están situados en la parte trasera de la aguja, caracterizada por el hecho de que una superficie exterior (5) de la cánula (1) y/o una superficie del estilete (2) está cubierta por lo menos por una capa activa (6) que comprende una sustancia antibacteriana, en el que la capa activa (6) forma una estructura biodegradable que permite una liberación controlada de la sustancia antibacteriana.

2. Aguja de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que la superficie exterior (5) de la cánula (1) y/o la superficie del estilete (2) forman una superficie extendida (9) en forma de ranuras y/o superficie rugosa y/o porosa (9).

3. Aguja de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por el hecho de que la superficie extendida (9) forma orificios con una profundidad que oscila entre 0,001 mm y 0,1 mm, preferiblemente entre 0,01 mm y 0,06 mm.

4. Aguja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada por el hecho de que la parte de la superficie exterior (5) de la cánula (1) está cubierta por la capa activa (6), en la que la parte cubierta es una zona que oscila entre 0,1 cm y 10 cm de longitud, preferiblemente entre 4 cm y 8 cm, y/o la parte de la superficie del estilete (2) está cubierta por la capa activa (6), en el que la parte cubierta es una zona que oscila entre 0,1 cm y 10 cm de longitud, preferiblemente entre 4 cm y 8 cm.

5. Aguja de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por el hecho de que la parte cubierta de la superficie exterior (5) de la cánula (1) se extiende desde una punta de la cánula (1) y/o la parte cubierta de la superficie del estilete se extiende desde la punta del estilete (2).

6. Aguja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada por el hecho de que la capa activa (6) se aplica sobre una capa aglutinante (7) en la que la superficie exterior (5) de la cánula (1) y/o la superficie del estilete (2) está cubierta por la capa aglutinante (7).

7. Aguja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada por el hecho de que la capa activa (6) contiene un agente aglutinante.

8. Aguja de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada por el hecho de que la superficie de la capa activa (6) está cubierta por una capa protectora (8) que permite una liberación estable del agente biológicamente activo, preferiblemente en forma de capa de polímero.

9. Aguja de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada por el hecho de que la capa protectora (8) tiene forma de malla fina con un tamaño de celda de entre 1 μm 500 y μm, preferiblemente entre 10 μm y 100 μm.

10. Aguja de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que la sustancia antibacteriana es un antibiótico y/o el agente quimioterapéutico y/o iones zinc y/o iones plata.

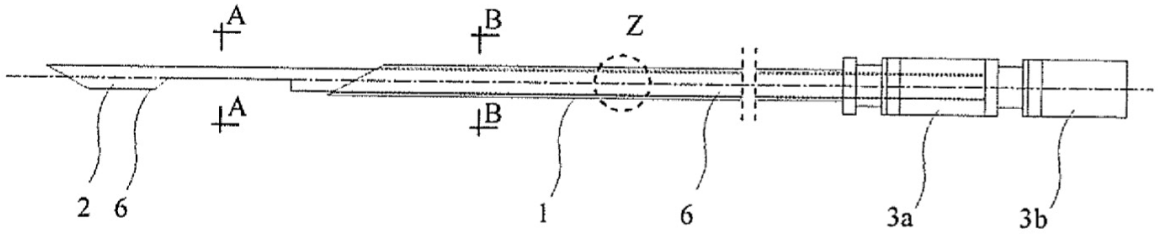

Fig. 1

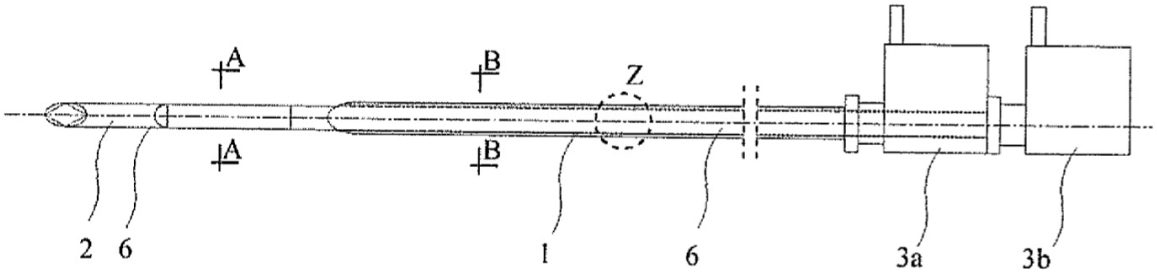

Fig. 2

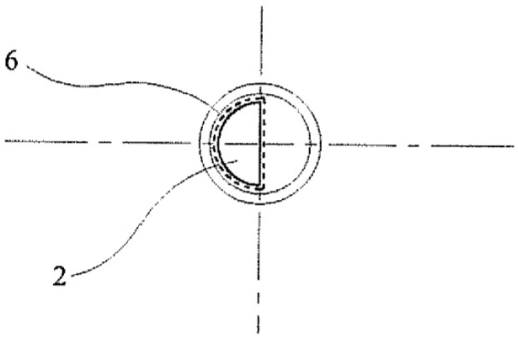

Fig. 3

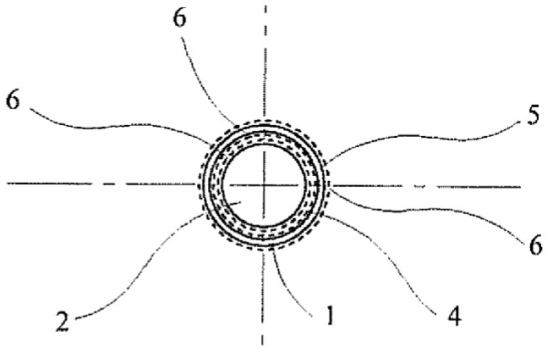

Fig.4

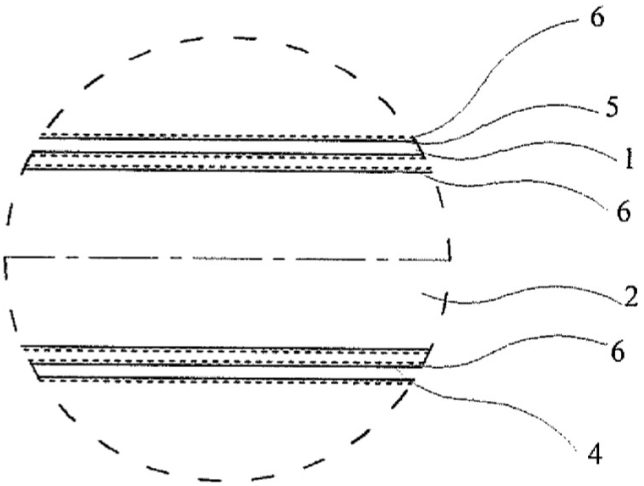

Fig. 5

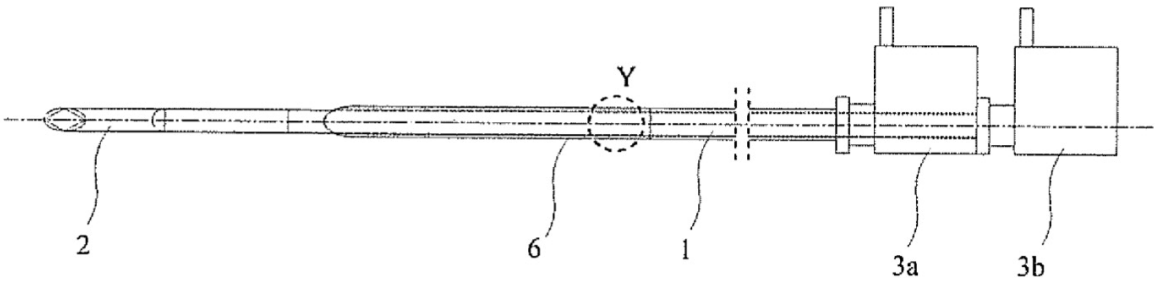

Fig. 6

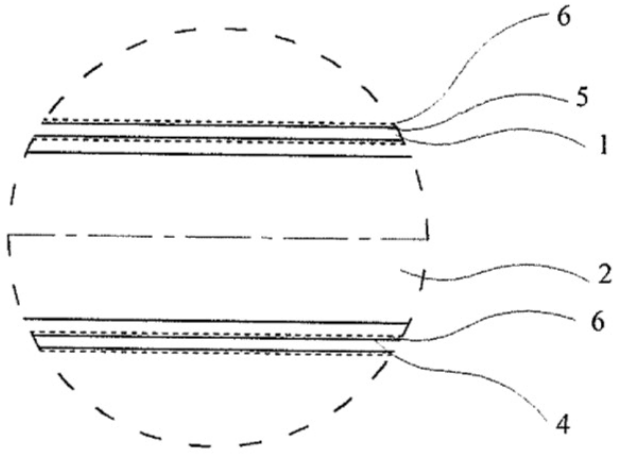

Fig. 7

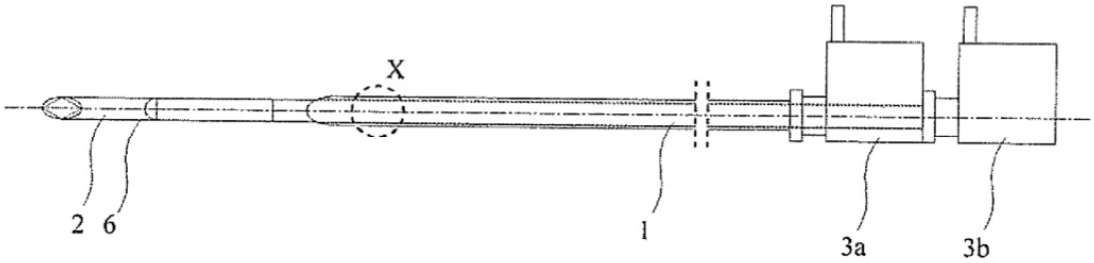

Fig. 8

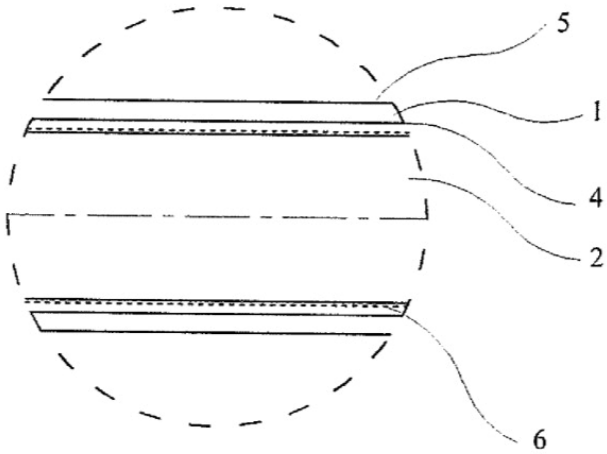

Fig.9

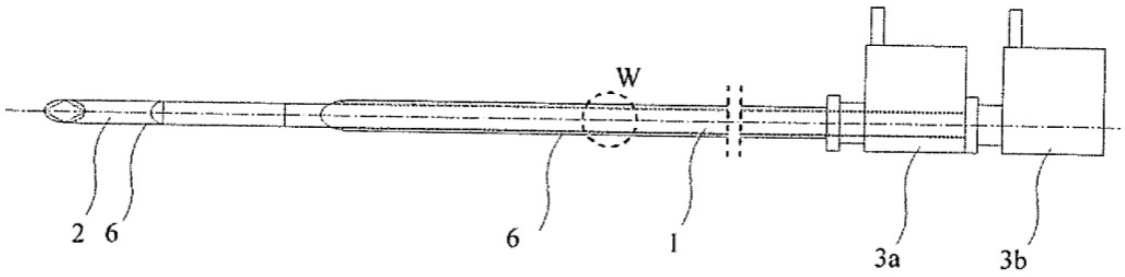

Fig.10

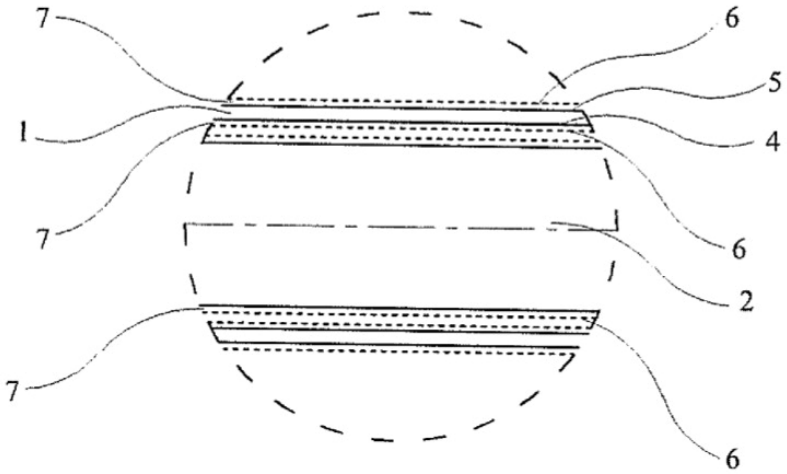

Fig. 11

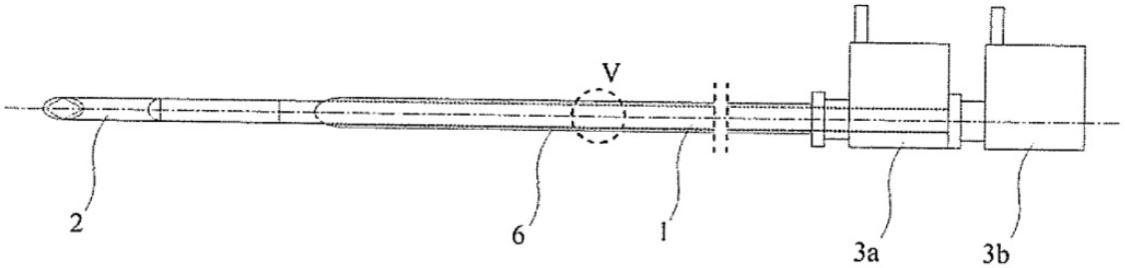

Fig.12

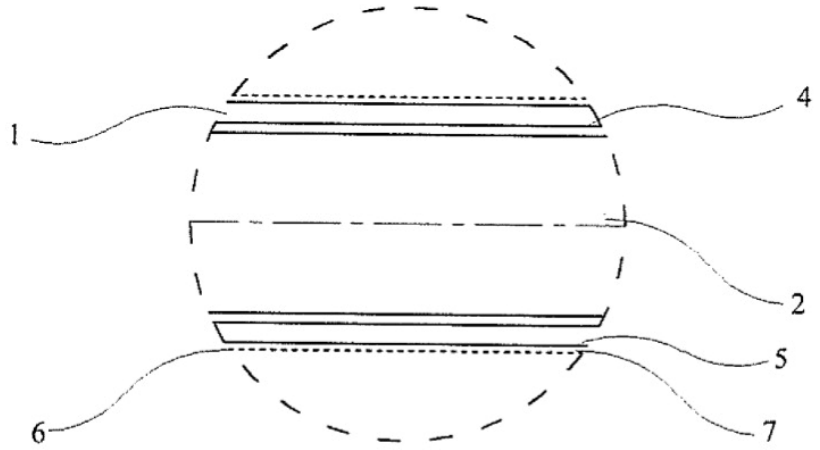

Fig. 13

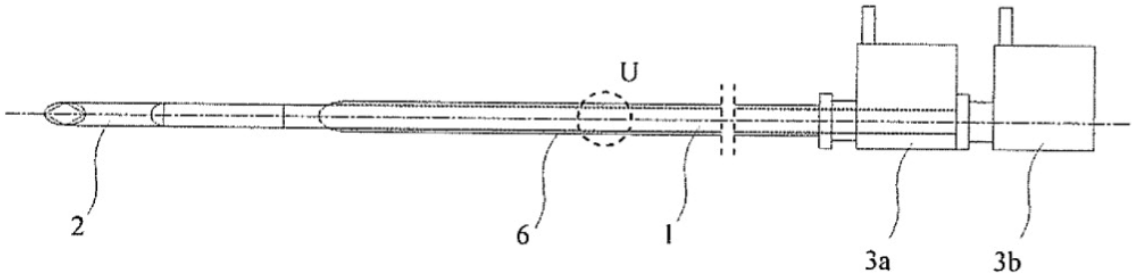

Fig. 14

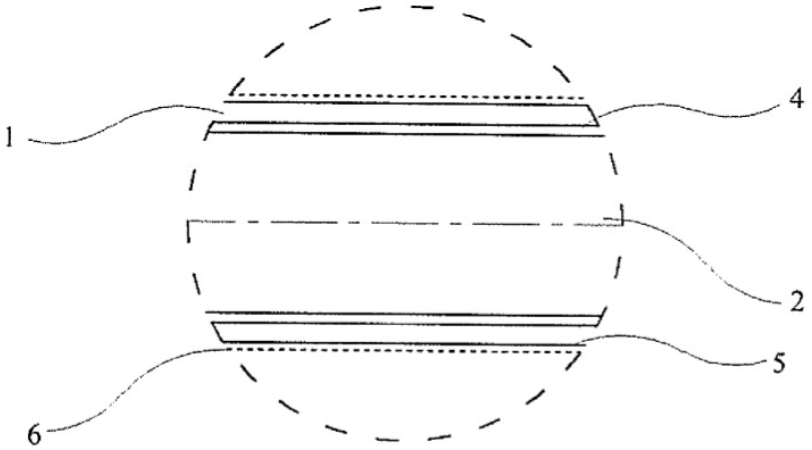

Fig. 15

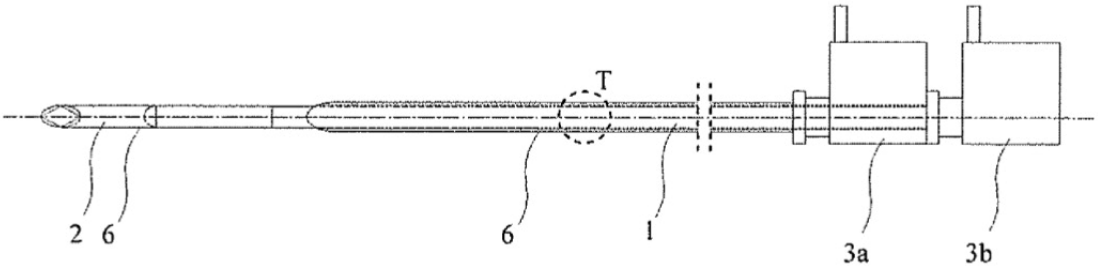

Fig. 16

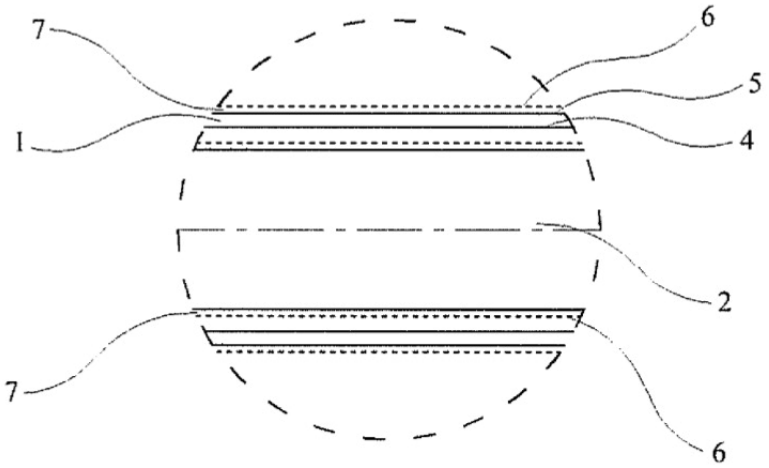

Fig. 17

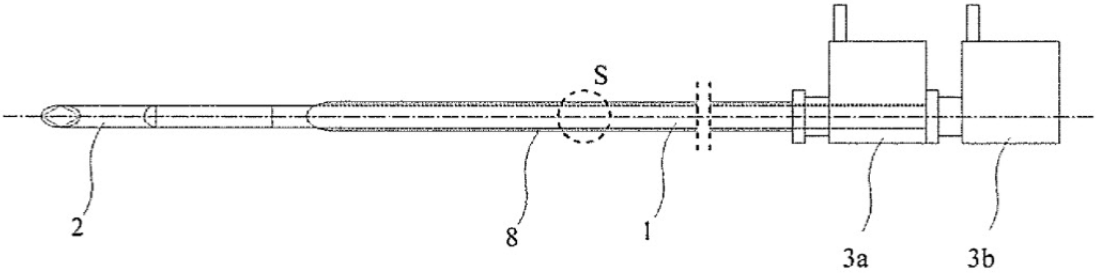

Fig. 18

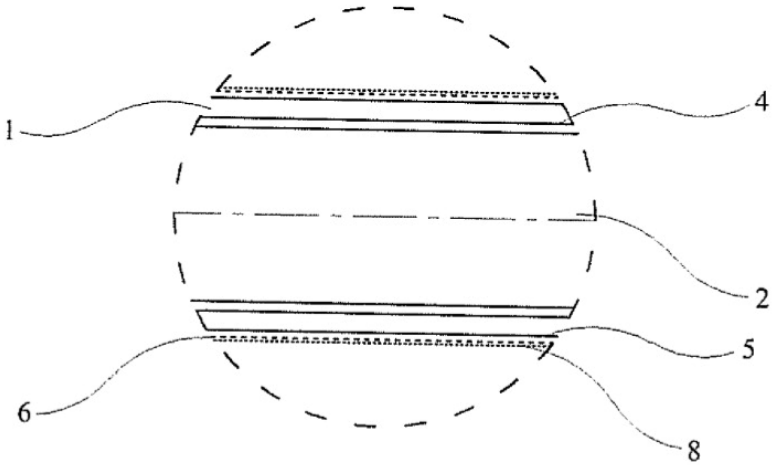

Fig. 19

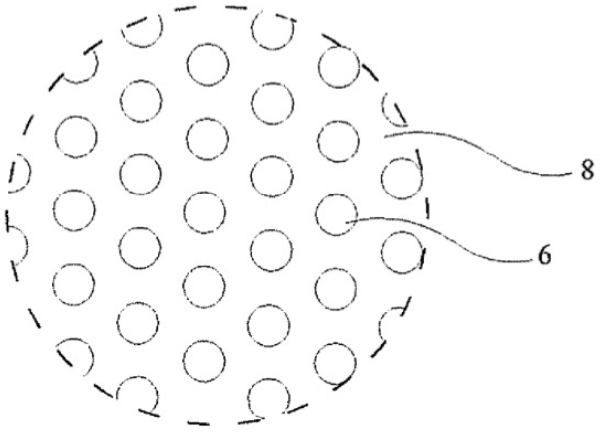

Fig. 20

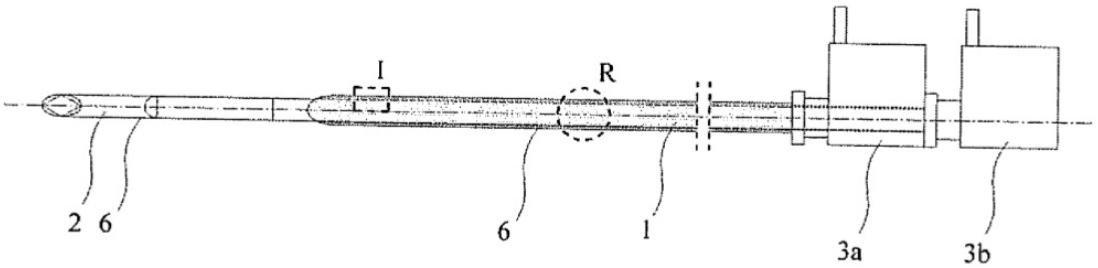

Fig. 21

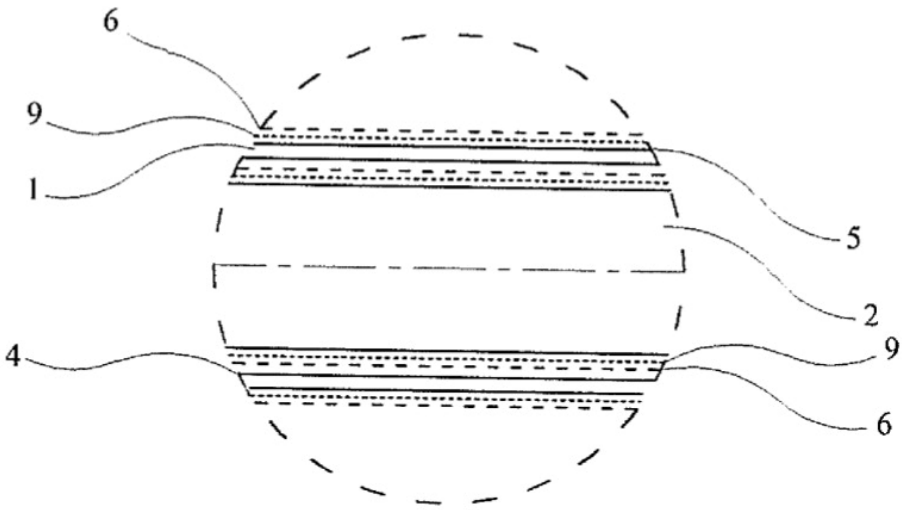

Fig. 22

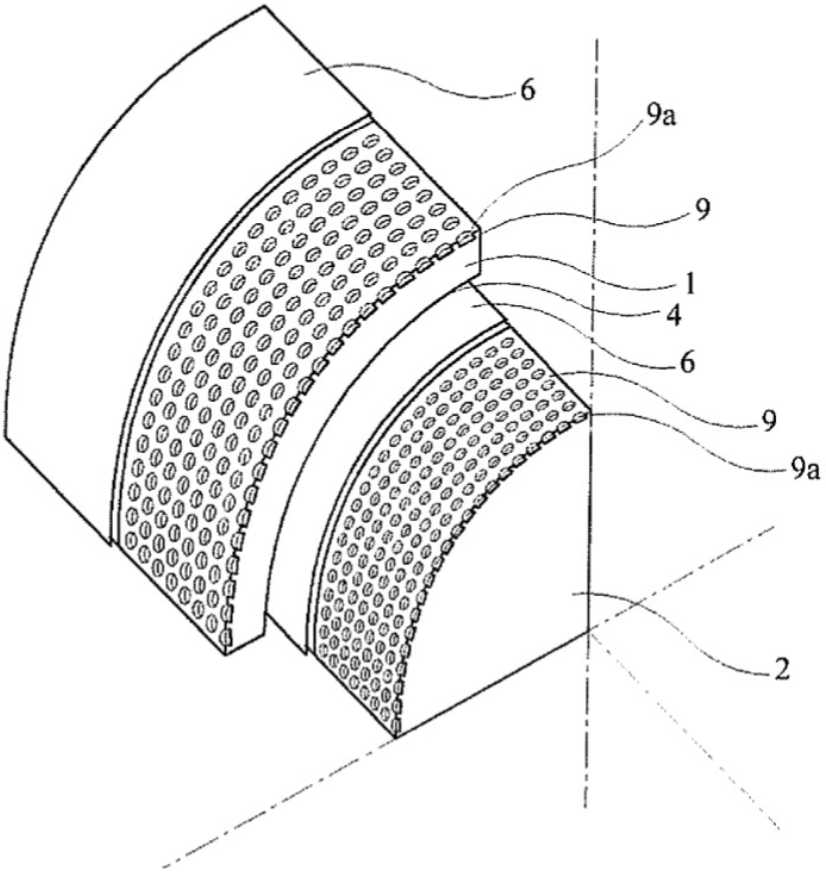

Fig. 23

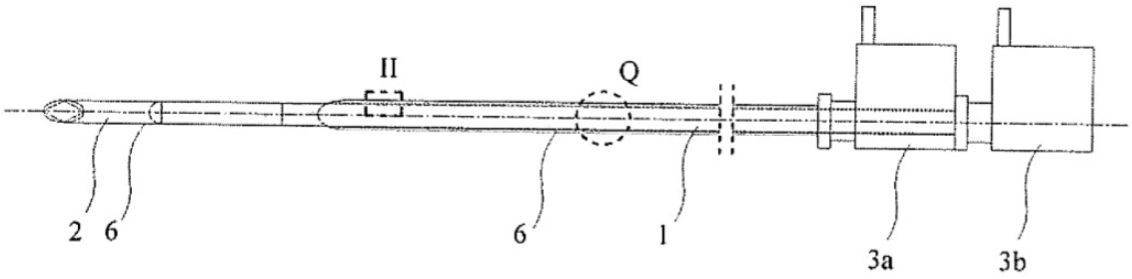

Fig. 24

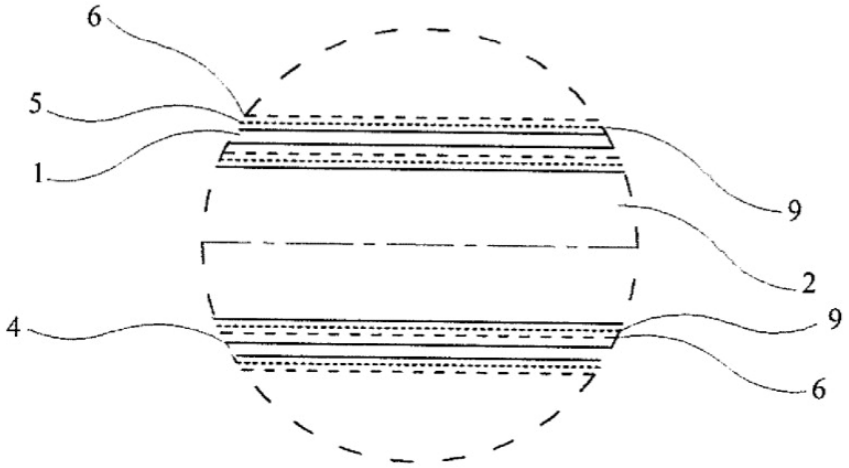

Fig. 25

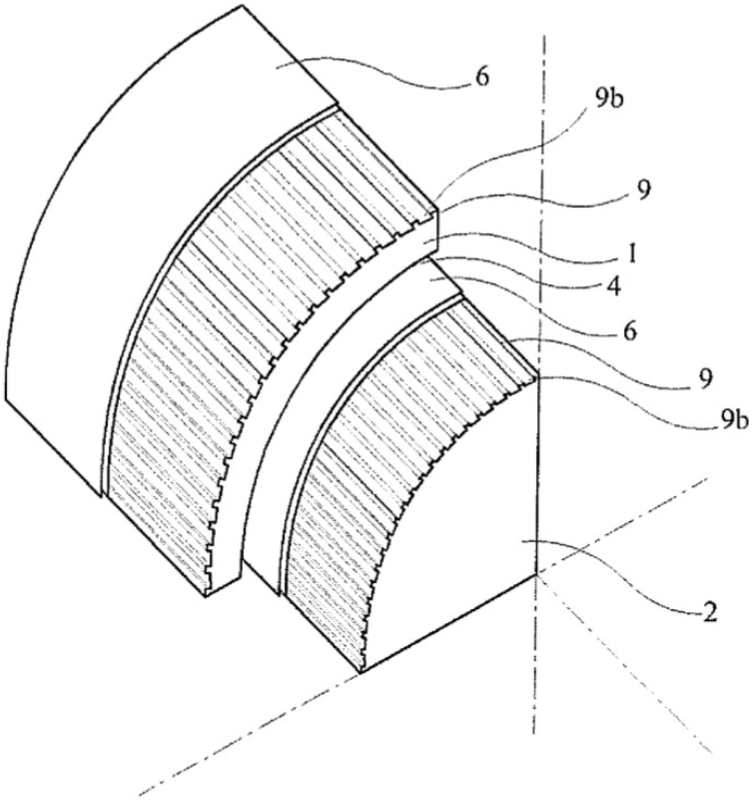

Fig. 26

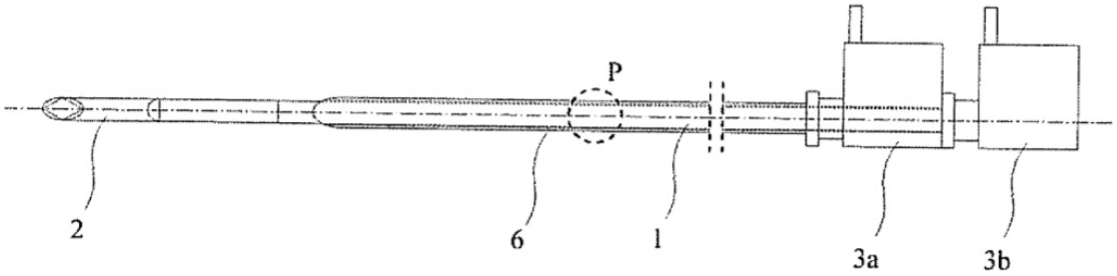

Fig. 27

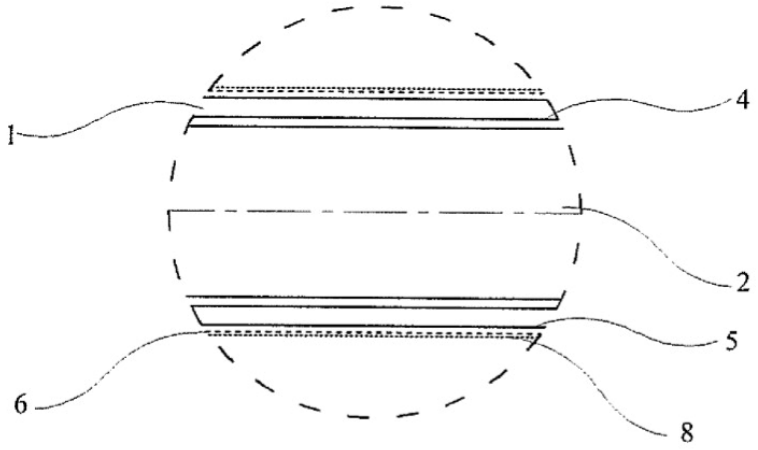

Fig. 28

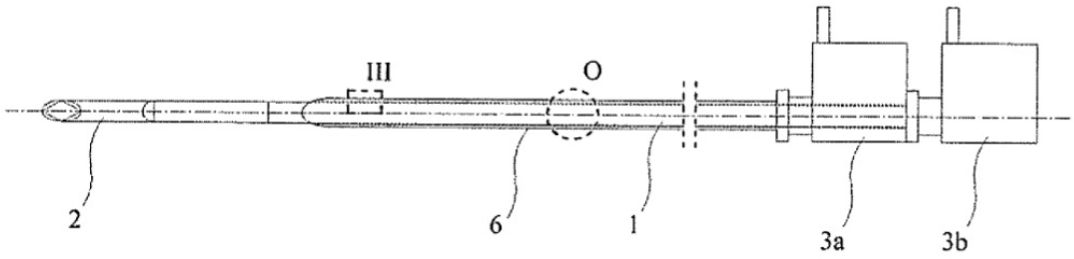

Fig. 29

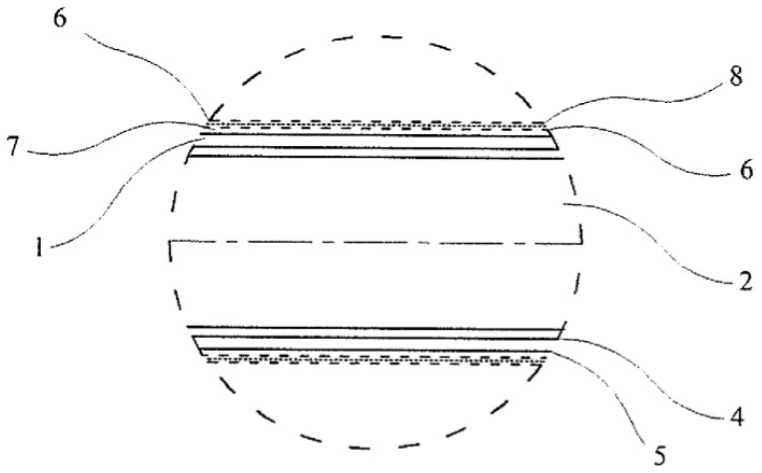

Fig.30

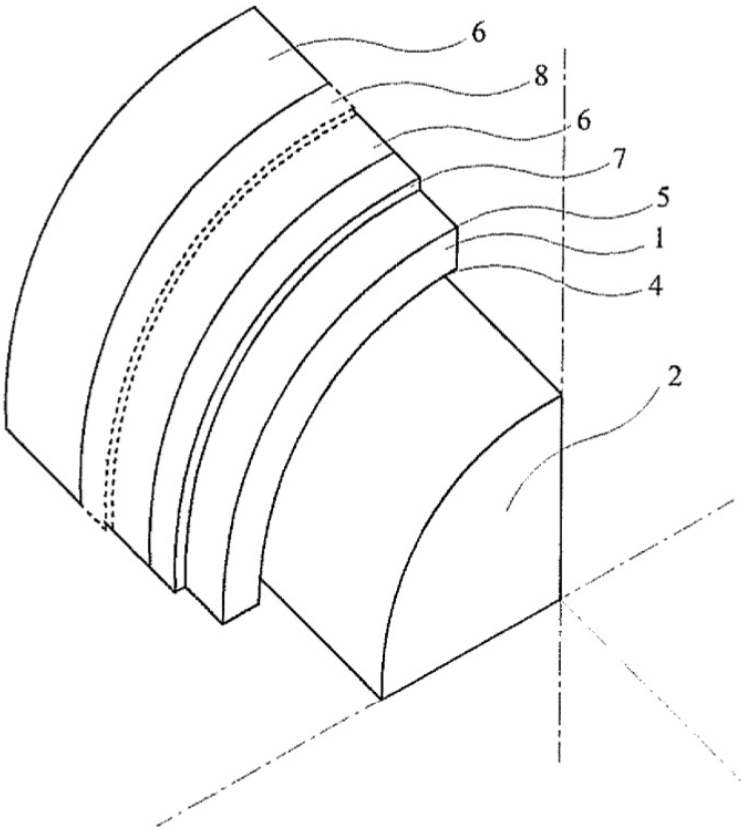

Fig. 31

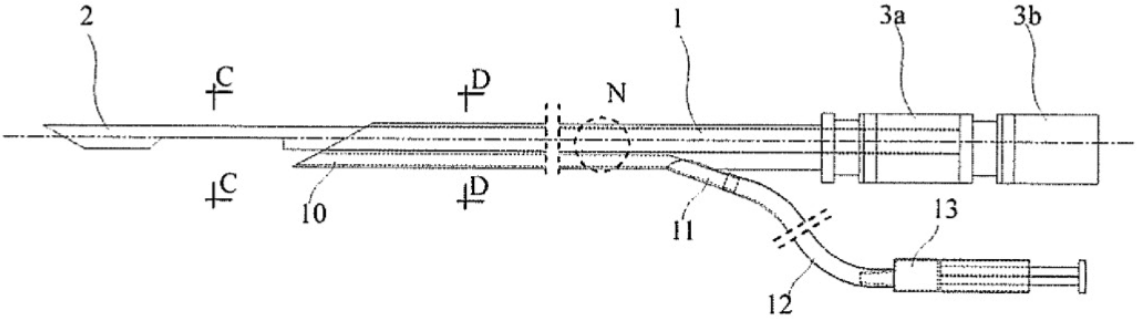

Fig. 32

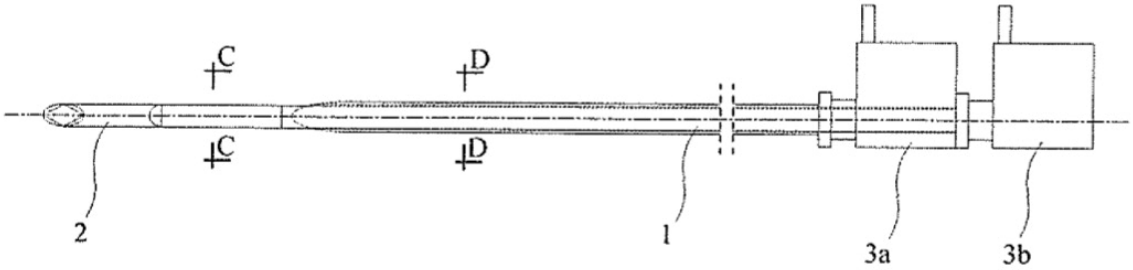

Fig. 33

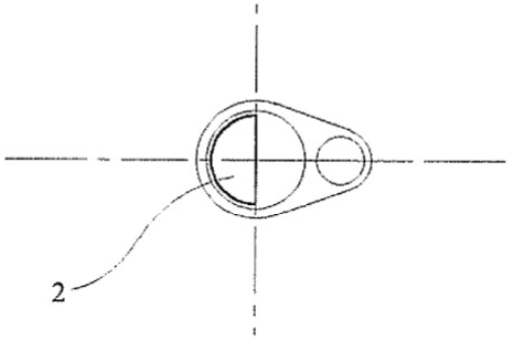

Fig. 34

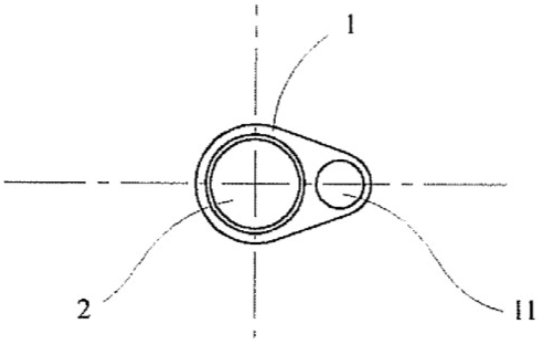

Fig. 35

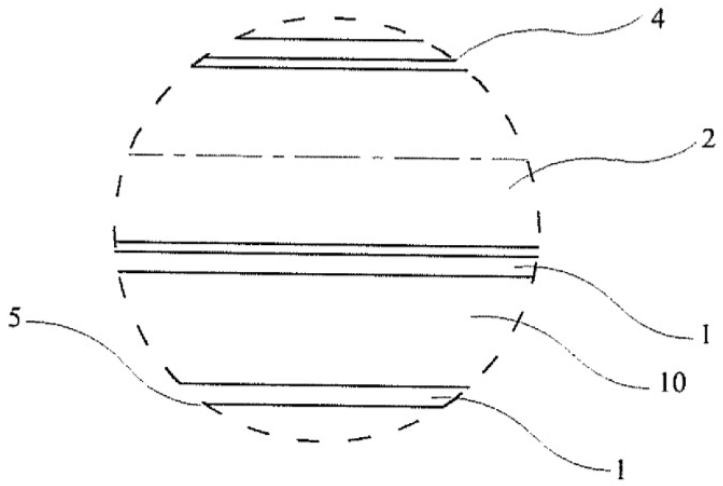

Fig. 36

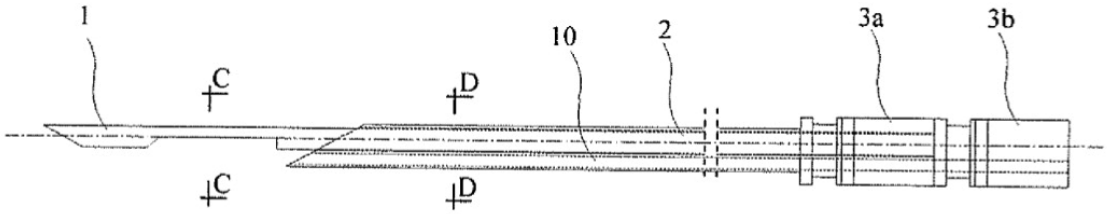

Fig. 37

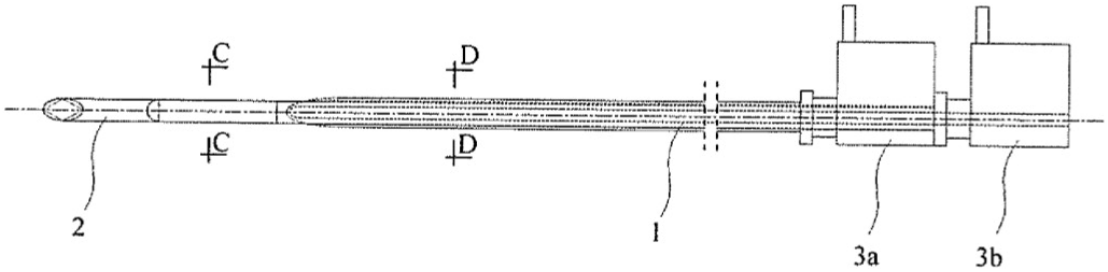

Fig. 38

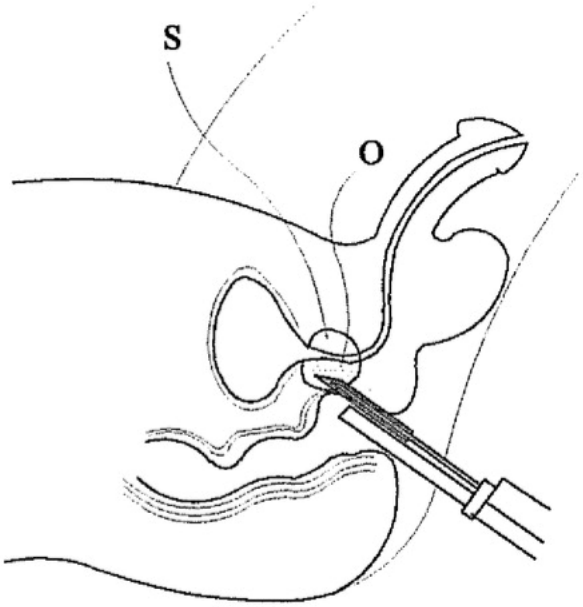

Fig. 39

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5014717 A **[0007]**
- PL 214742 **[0013]**

Literatura no de patentes citada en la descripción

- **BLANCHEMAIN N et al.** *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2005, vol. 29, 628-632 **[0011]**
- **MISHRA SK et al.** *Mechanically stable antimicrobial chitosan-PVA-silver nanocomposite coatings Deposited on Titanium Implants. Carbohydrate Polymers,* 2015, vol. 121, 37-48 **[0012]**
- **CIOLINO JB et al.** Drug-Eluting A Contact Lens. *Investigative Ophthalmology and Visual Science,* 2009, vol. 50 (7), 3346-3352 **[0012]**
- **PARK JH et al.** Journal of Biomaterials Science, *Polymer*. 2003, vol. 14, 951-962 **[0014]**