



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 672**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06764872 .5**
96 Fecha de presentación : **27.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1901723**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Sustancias antimicrobianas.**

30 Prioridad: **27.06.2005 GB 0512915**
27.06.2005 GB 0513133

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

73 Titular/es: **SMITH & NEPHEW, plc.**
15 Adam Street
London WC2N 6LA, GB

72 Inventor/es: **Greener, Bryan**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 364 672 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

Sustancias antimicrobianas

- 5 Esta invención se refiere a composiciones que comprenden materiales para el tratamiento o profilaxis de infección microbiana, incluyendo infección bacteriana, en particular especies de plata antimicrobiana, a algunos de tales materiales, a dispositivos médicos que comprenden estos materiales o composiciones, a procedimientos para la provisión de tales materiales, composiciones y dispositivos, y a un uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo infección bacteriana, usando tales materiales, composiciones o dispositivos.
- 10 La actividad antimicrobiana clínica y la eficacia de la plata metálica y los compuestos de plata es bien conocida. La actividad de tales materiales antimicrobianos, incluidos antibacterianos, a base de metal, se debe a la liberación de especies a base de metal que son solubles, a menudo en agua, que se administran al área que se va a tratar. Para aplicaciones de dispositivos médicos, es necesario un perfil de liberación que se extienda durante varios días.
- 15 Los materiales a base de metal para el tratamiento o profilaxis de infección microbiana, incluyendo bacteriana, muestran un intervalo de perfil de liberación. De este modo, la velocidad de liberación (solubilización) de especies de plata de plata metálica, por ejemplo en medio acuoso, es de hecho muy baja. Para incrementar la velocidad de solubilización de la plata, se han empleado sales de plata, por ejemplo tratamiento con nitrato de plata. Sin embargo, el nitrato de plata es altamente soluble en agua, y para aplicaciones de dispositivos médicos que se extiende varios días, no es deseable una solubilidad inmediata.
- 20 La sulfadiazina de plata no se disuelve inmediatamente en el ambiente biológico tóxico en el que se aplica y tiene un perfil de liberación que se extiende varios días. Sin embargo, en estas sales de plata la presencia de un contraion diluye de manera eficaz la cantidad de plata que se puede proporcionar en una masa dada de material (63,5% de la masa total es plata en nitrato de plata, solamente un 30,2% en sulfadiazina de plata).
- 25 La eficacia antimicrobiana in vitro de óxidos de plata recientemente ha atraído interés comercial. Su eficacia puede exceder a la de los compuestos de plata (I) tradicionales, y la presencia de un contraion de masa baja, tal como O^{2-} da como resultado la menor dilución de la cantidad de plata que se puede proporcionar en una masa dada de material.
- 30 Sin embargo, los óxidos metálicos antimicrobianos, incluyendo antibacterianos, (y sales de plata (I)) sufren inestabilidad estructural inherente y/o fotosensibilidad, y esto conduce a una escasa estabilidad de almacenamiento y escasa compatibilidad de dispositivo, que limita su explotación médica.
- Además, el uso de óxido de plata (I) en un sustrato de un material que contiene un grupo a base de nitrógeno o azufre o una especie oxidable, tal como un poliuretano, puede dar como resultado una degradación significativa del óxido de plata (I). Los materiales a base de poliuretanos son a menudo el sustrato de elección en, por ejemplo, vendajes, incluyendo vendajes tópicos para el tratamiento de heridas, y en catéteres, dilatadores vasculares permanentes, drenajes y algún equipo de hospital.
- 35 Un planteamiento convencional para potenciar la estabilidad y asegurar la actividad antimicrobiana/antibacteriana de los óxidos metálicos es la formación de complejos de átomos o iones metálicos individuales dentro del óxido metálico. Los ligandos necesarios para generar el complejo metálico relevante y/o el procedimiento para su preparación a menudo son complejos y/o costosos.
- 40 Polianiones tales como poli(sulfato de vinilo) y poli(fosfato) de sodio se emplean para estabilizar físicamente los nanoagrupamientos metálicos, en particular en agregados coloidales, que son químicamente estables en condiciones ambientales normales. No se han usado en aplicaciones médicas.
- 45 Sería deseable proporcionar un material para el tratamiento o profilaxis de infección microbiana, incluyendo bacteriana, que supera las limitaciones de materiales antimicrobianos, incluyendo antibacterianos, conocidos, es decir, tiene un perfil de liberación que se extiende varios días, su eficacia excede la de sales de plata (I) tradicionales, la presencia de un contraion diluye de manera eficaz la cantidad de especies metálicas activo que se puede proporcionar en una masa dada de material relativamente pequeña, es estable en condiciones ambientales normales; las partículas que varían entre agrupamientos atómicos y macropartículas, en lugar de átomos o iones metálicos individuales dentro del óxido metálico, se puede estabilizar fácilmente con especies que no son complejas y/o costosas; y se puede preparar un sustrato de un material que contiene un grupo a base de nitrógeno o azufre o una especie oxidable, tal como un poliuretano, compatible con el óxido metálico.
- 50 También sería deseable proporcionar composiciones y dispositivos que comprenden estos materiales, procedimientos para la provisión de tales materiales, composiciones y dispositivos, y un uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, usando tales materiales, composiciones o dispositivos.
- 55 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un material para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, que comprende una especie metálica y un polímero, en el que el polímero es un polianión que estabiliza la especie metálica, y en el que el polianión es polifosfato.
- Las especies metálicas pueden ser especies de plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, paladio y/o platino.
- La especie metálica puede ser un ion metálico, sal metálica, agrupación metálica, partícula metálica, nanopartícula metálica y/o cristal metálico.
- 60 La especie metálica puede ser un óxido metálico.

La especie metálica puede ser una especie de plata. La especie metálica puede ser un catión de plata. La especie de plata puede ser nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, triflato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata y/o hidróxido de plata. El óxido de plata puede ser óxido de plata (I), óxido de plata (I,III), óxido de plata (II,III), y/u óxido de plata (III).

- 5 La especie metálica puede ser una especie de oro. La especie de oro puede ser nitrato de oro, perclorato de oro, acetato de oro, tetrafluoroborato de oro, triflato de oro, fluoruro de oro, óxido de oro y/o hidróxido de oro.

El polianión inorgánico es un polifosfato.

- 10 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente divulgación, no parte de la invención se proporciona un material para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, caracterizado porque comprende al menos un óxido metálico del Grupo IA o IB y un poliácido orgánico y/o uno de sus derivados.

Cuando se usa en el presente documento el término 'poliácido orgánico' significa una especie orgánica que tiene pluralidad de grupos ácidos, y 'uno de sus derivados' significa que tales grupos se derivatizan, por ejemplo, mediante esterificación o una sal ácida.

- 15 Los materiales del primer y segundo aspecto de la presente invención superan las limitaciones de los materiales antimicrobianos, incluyendo antibacterianos, conocidos. Por ejemplo, tienen un perfil de liberación que se extiende varios días. Los materiales muestran un intervalo de perfil de liberación y velocidad de administración de la especie activa relevante, por ejemplo en medio acuoso.

Las composiciones y componentes de material se pueden confeccionar para generar las velocidades de liberación deseadas específicas, por ejemplo en medio acuoso.

- 20 La cantidad de plata que se puede proporcionar en una masa dada de material se diluye efectivamente relativamente poco por la presencia del ion óxido o del derivado poliácido orgánico.

- 25 Los materiales de derivado de poliácido orgánico de óxido metálico del primer y segundo aspecto de de esta invención muestran estabilidad potenciada comparada con la del óxido metálico correspondiente solo. Los artículos que los comprenden se pueden almacenar durante largos períodos (hasta varios años) a temperatura y presión ambiente en envase estéril tradicional.

Las partículas en tamaños que varían de agrupaciones atómicas a macropartículas, en lugar de átomos o iones metálicos individuales dentro del óxido metálico, se pueden estabilizar fácilmente con especies que no son complejas y/o costosas.

- 30 De manera eficaz un complejo de derivado de poliácido se forma sobre la superficie de las partículas de óxido metálico.

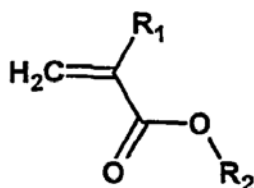
- 35 El óxido metálico dentro del material usualmente estará en forma de partículas de tamaños que varían de agrupaciones atómicas, nanoagrupaciones, coloides, agregados, nanopartículas y micropartículas, por ejemplo a macropartículas, con niveles de orden estructural que varían entre disposiciones de átomos que no tienen ningún orden de largo alcance o periodicidad de nivel inferior a cristales regulares individuales y múltiples, incluyendo nanocristales y microcristales, por ejemplo.

El porcentaje atómico de átomos metálicos en el material puede estar adecuadamente en el intervalo de 1-100%.

- 40 Ejemplos de óxidos metálicos adecuados incluyen especies de plata, tal como especies de óxido de plata (I) y óxido de plata (I,III); especies de cobre, incluyendo óxido de cobre (III); oro, incluyendo óxido de oro(II I); y especies de zinc, incluyendo óxido de zinc (IV). Preferiblemente, el óxido metálico es óxido de plata (I), óxido de plata (I,III), óxido de plata (II,III), óxido de plata (III) o cualquier estructura de óxido de plata que incorpora una composición de oxígeno que produce un perfil de liberación de plata en medio acuoso adecuado para la aplicación antibacteriana elegida. Más preferiblemente, el óxido metálico es óxido de óxido de plata (I,III), conocido de otra manera como óxido de plata (II). Más preferiblemente todavía, el óxido metálico es óxido de plata (I).

- 45 Los poliácidos orgánicos adecuados y derivados incluyen poli(ácidos carboxílicos) poliméricos y poli(ésteres carboxílicos) poliméricos. Preferiblemente, las especie es un poli (acrilato) y/o un poli(metacrilato).

Los ejemplos de especies de poli(acrilato) y/o poli(metacrilato) son los polímeros o copolímeros resultantes de monómeros del tipo



- 50 en los que R₁ es metilo o hidrógeno, y

R₂ es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena lineal o ramificada; tal como alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, cicloalquilo C₅₋₈, por ejemplo, ciclohexilo;

5 grupo hidrocarbilo aralifático, incluyendo un grupo hidrocarbilo heteroaralifático, sustituido opcionalmente en el grupo arilo, tal como alquilo C₁₋₆ de cadena lineal (y ramificada) de fenilo, por ejemplo, fenetilo, opcionalmente sustituido en el grupo fenilo; o

un grupo hidrocarbilo aromático opcionalmente sustituido, incluyendo grupos hidrocarbilo heteroaromáticos, por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido en el grupo fenilo.

R₂ preferiblemente es un resto alifático ramificado o de cadena lineal.

10 Preferiblemente, el poliácido o derivado es un copolímero a base de monómeros que le confieren propiedades adhesivas, lo que permite una unión fácil a las partículas de óxido metálico, que están a menudo en dispersión en una fase fluida que comprende la especie adhesiva.

15 Lo más preferiblemente, los monómeros de acrilato o metacrilato se seleccionan de un grupo que comprende ácido acrílico, 2-etilhexilacrilato, n-butilacrilato, 2-hidroxietilmetacrilato y n-butilmetacrilato. Tales monómeros se usan a menudo como emulsiones o disoluciones, dando como resultado un copolímero adhesivo en dispersión, emulsión o disolución.

Los óxidos metálicos se pueden combinar con el ácido o el derivado mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica que no comprometa la estabilidad del óxido metálico.

20 La combinación íntima del óxido metálico y el poliácido o derivado se puede efectuar mediante la mezcla mecánica y agitación de los dos, preferiblemente en forma de una suspensión de la especie de óxido metálico con el poliácido o derivado en dispersión, emulsión o disolución.

Los óxidos metálicos se pueden combinar de manera conveniente con el ácido o derivado cuando el último es un adhesivo mediante mezcla y agitación de una suspensión de la especie de óxido metálico en la formulación de poliácido o derivado adhesiva.

25 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un material para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, caracterizado porque comprende al menos un óxido metálico del Grupo IA o IB y una sal polifosfato y/o un producto de reacción del óxido metálico y la sal.

30 Los materiales del primer y el tercer aspecto de la presente invención superan las limitaciones de los materiales antimicrobianos, incluyendo antibacterianos, conocidos. Por ejemplo, tienen un perfil de liberación que se extiende varios días. Los materiales muestran un intervalo de perfil de liberación y una velocidad de distribución de la especie activa relevante, por ejemplo en medio acuoso. Las composiciones y componentes de material se pueden adaptar para generar velocidades de liberación específica deseadas, por ejemplo en medio acuoso.

La cantidad de plata que se puede proporcionar en una masa dada de material se diluye de manera eficaz relativamente poco por la presencia del ion óxido o el polifosfato.

35 Los materiales de polifosfato de óxido metálico del primer o tercer aspecto de esta invención muestran estabilidad potenciada comparados con el óxido metálico correspondiente solo. Los artículos que los comprenden se pueden almacenar durante largos períodos (hasta varios años) a temperatura y presión ambiente en envase estéril tradicional.

40 Las partículas de tamaños que varían entre agrupamientos atómicos y macropartículas, en lugar de átomos o iones metálicos individuales dentro del óxido metálico, se puede estabilizar fácilmente con especies que no son complejas y/o costosas.

De manera eficaz un revestimiento del complejo de polianión se forma sobre la superficie de las partículas de óxido metálico con especies que no son complejas y/o costosas.

45 El óxido metálico dentro del material usualmente estará en forma de partículas de tamaños que varían de agrupaciones, nanoagrupaciones, coloides, agregados, nanopartículas y micropartículas, por ejemplo a macropartículas, con niveles de orden estructural que varía entre disposiciones de átomos que carecen de orden de largo alcance o periodicidad de nivel inferior a cristales regulares individuales y múltiples incluyendo nanocristales y microcristales, por ejemplo.

El porcentaje atómico de átomos metálicos en el material puede estar de manera adecuada en el intervalo de 1-100%.

50 Los ejemplos de óxidos metálicos adecuados incluyen especies de plata, tales como óxido de plata (I) y óxido de plata (I,III); especies de cobre, incluyendo especies de óxido de cobre (III); especies de oro, incluyendo óxido de oro (III); y especies de zinc, incluyendo óxido de zinc (IV).

55 Los polifosfatos comprenden más de un resto de monómero de fosfato, y son capaces de existir como cadenas poliméricas lineales y ramificadas y estructuras cíclicas, y ofrecen una disposición de 2-D y 3-D de oxianiones de geometría flexible que se puede acomodar en la estructura de superficie de las partículas de óxido metálico.

Para las agrupaciones atómicas, se cree (sin limitar en modo alguno la presente invención) que la geometría atómica precisa de las partículas de óxido metálico dicta el tamaño y la geometría óptimos del polifosfato usado para estabilización.

5 Los materiales de polifosfato de óxido de plata preferidos del primer o tercer aspecto de esta invención con estabilidad potenciada comparada con la del óxido metálico correspondiente solo y buena eficacia antimicrobiana, incluyendo antibacteriana, incluyen aquellos en los que el polifosfato que forma complejos contiene más de dos unidades de fosfato.

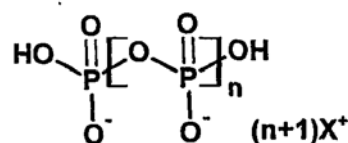
10 La combinación de óxido metálico y polifosfato se puede lograr mediante cualquier medio conocido por los expertos en la técnica. Lo más convenientemente, las partículas de óxido metálico se presentan en un medio acuoso para la formación de complejos con el polifosfato en disolución. Por ejemplo, se puede añadir disolución de polifosfato de sodio a polvo de óxido de plata (I,III) o de óxido de plata (I) y la mezcla se homogeneiza mediante molienda.

15 De manera alternativa, las partículas de óxido metálico se pueden generar in situ, en presencia de polioxianiones para generar el complejo de óxido metálico-polifosfato. En esta realización del procedimiento, la geometría del polifosfato dicta en cierto grado la estructura (y de este modo la reactividad) de la partícula de óxido metálico así formada. Este es un ejemplo de una síntesis con plantilla.

Esta invención también se refiere al uso de polifosfatos para la estabilización de cationes metálicos, por ejemplo cationes de plata.

20 Las investigaciones experimentales también han mostrado que los polifosfatos solubles en agua estabilizan los cationes metálicos, por ejemplo cationes de plata. Estos cationes pueden ser parte de un complejo catión-anión o estar sin aniones en disolución, por ejemplo disolución acuosa.

Los polifosfatos estabilizadores son polímeros lineales o ramificados solubles en agua o semisolubles en agua del tipo:



25 en los que 'n' es un número entero igual o mayor que 1. Preferiblemente 'n' es un número entero igual o mayor que 2. Más preferiblemente 'n' es un número entero igual o mayor que 9.

El catión 'X' no está limitado, pero es preferiblemente sodio.

30 Los polifosfatos adecuados por lo tanto incluyen: difosfatos, trifosfatos, tetrafosfatos, pentafosfatos, hexafosfatos y metafosfatos; por ejemplo, hexametafosfato de sodio, trifosfato de sodio pentabásico, pirofosfato de sodio tetrabásico. Preferiblemente, el polifosfato es hexametafosfato de sodio.

'Cati6n de Plata' significa una especie de plata que es deficiente en electrones en comparaci6n con un 6tomo de plata. El cati6n mas com6n de plata es Ag(1+) pero el alcance de esta invenci6n incluye cualesquiera cationes de plata, por ejemplo, Ag(1+), Ag(2+) y Ag(3+). Preferiblemente, los cationes de plata son Ag(1+) o Ag(3+).

35 Estos cationes de plata pueden ser parte de un complejo i6nico con un ani6n o pueden estar esencialmente sin iones, por ejemplo en disoluci6n. Los aniones comunes que forman complejos i6nicos con cationes de plata incluyen, pero no se limitan a: acetato, acetilacetato, arsenato, benzoato, bromato, bromuro, carbonato, clorato, cloruro, cromato, citrato, cianato, ciclohexanobutirato, dietilditiocarbamato, fluoruro, heptafluorobutirato, hexafluoroantimonato, hexafluoroarsenato, hexafluorofosfato, yodato, yoduro, lactato, metavanadato, metanosulfonato, molibdato, nitrato, nitrito, 6xido, pentafluoropropionato, perclorato, permanganato, perrenato, 40 fosfato, ftalocianato, selenuro, sulfadiazina, sulfato, sulfuro, sulfito, telurio, tetrafluoroborato, tetratungstato, tiocianato, toluenosulfonato, trifluoroacetato y trifluorometanosulfonato.

Preferiblemente el anion es biol6gicamente aceptable, por ejemplo: nitrato, acetato o sulfadiazina.

45 Para la estabilizaci6n por polifosfato en disoluci6n, se pueden proporcionar cationes de plata solvatados a partir de un complejo cati6n-ani6n de plata, por ejemplo una sal simple tal como nitrato de plata (I), sulfadiazina de plata, fosfato de plata u 6xido de plata. Para las aplicaciones m6dicas, la disoluci6n es preferiblemente acuosa, o parcialmente acuosa.

Los cationes de plata se pueden estabilizar como parte de un complejo i6nico o como cationes esencialmente libres en disoluci6n mediante polifosfatos solubles en agua

50 La combinaci6n de cationes de plata, incluyendo cationes de plata en complejos i6nicos, se puede combinar con polifosfatos mediante cualquier medio disponible para los expertos en la t6cnica. Lo m6s sencillo, los cationes de plata o complejos i6nicos de plata se pueden sumergir en una disoluci6n del fosfato de estabilizaci6n, o bien permanentemente, o durante un per6odo de tiempo limitado.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, que comprenden un material de acuerdo con el primer o tercer aspecto de la presente invención.

5 Preferiblemente, el polímero actúa como una barrera entre la especie metálica y el remanente de la composición. Preferiblemente, la especie metálica es menos reactiva con el polímero que con el remanente de la composición. Preferiblemente, el polímero es menos susceptible a la oxidación por la especie metálica que el remanente de la composición.

10 En el primer aspecto de la presente invención, las composiciones adecuadas incluyen líquidos, geles y cremas para administración tópica o interna per se o como un componente de vendajes tópicos, que contienen, por ejemplo, las partículas de óxido metálico relevantes en dispersión en la fase fluida:

Las composiciones adecuadas también incluyen composiciones de esterilización de superficie, en particular para dispositivos implantables, incluyendo implantes a largo plazo, tales como articulaciones artificiales, dispositivos de fijación, suturas, alfileres o tornillos, catéteres, dilatadores vasculares permanentes, drenajes y similares.

15 En el primer y tercer aspecto de la presente invención, las composiciones adecuadas incluyen líquidos, geles y cremas para administración tópica o interna per se o como un componente de vendajes tópicos, que contienen, por ejemplo, las partículas de complejo óxido metálico-polifosfato relevante en dispersión en la fase fluida, por ejemplo, hidrogeles y xerogeles, por ejemplo, hidrogeles celulósicos, tales como hidrogeles de carboximetilcelulosa reticulados, para el tratamiento de heridas, incluyendo heridas quirúrgicas, agudas y crónicas, y quemaduras, y composiciones de esterilización de superficie, en particular para dispositivos, implantables incluyendo implantes a largo plazo, tales como articulaciones artificiales, dispositivos de fijación, suturas, alfileres o tornillos, catéteres, dilatadores vasculares permanentes, drenajes y similares.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo que comprende un material de acuerdo con el primer o tercer aspecto de la presente invención.

25 De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo que comprende una composición de acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención.

Preferiblemente, el polímero actúa como una barrera entre la especie metálica y el dispositivo. Preferiblemente, la especie metálica es menos reactiva con el polímero que con el dispositivo. Preferiblemente, el polímero es menos susceptible a la oxidación por la especie metálica que el dispositivo.

30 Los dispositivos adecuados incluyen vendajes, incluyendo vendajes tópicos para el tratamiento de heridas, incluyendo heridas quirúrgicas, agudas, y crónicas, y quemaduras; implantes incluyendo implantes a largo plazo, tales como articulaciones artificiales, dispositivos de fijación, suturas, alfileres o tornillos, catéteres, dilatadores vasculares permanentes, drenajes y similares; órganos y estructuras artificiales para la reparación de tejidos; y equipo de hospital, incluyendo tales dispositivos, por ejemplo, mesas de operación.

35 A menudo el material del primer o tercer aspecto de la presente invención o una composición del cuarto aspecto de la presente invención está presente como un revestimiento sobre la superficie del dispositivo médico o uno de sus componentes.

Los procedimientos de fabricación adecuados se conocen por los expertos en la técnica e incluyen inmersión, revestimiento con fluido o polvo y unión mediante un adhesivo o polvo de revestimiento o estallido.

40 Tal revestimiento adhesivo que sirve para unir la especie de óxido metálico al sustrato sobre una superficie del dispositivo médico o uno de sus componentes es ventajosamente robusto, uniforme y flexible sobre sustratos conformables. Los artículos así producidos se pueden almacenar durante largos periodos, hasta varios años, a temperatura y presión ambiente en envase tradicional estéril.

45 De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo infecciones bacterianas, que comprende el uso de un material de acuerdo con el primer o tercer aspecto de la presente invención, una composición de acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención, o un dispositivo de acuerdo con el quinto o sexto aspecto de la presente invención.

Tal uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo infecciones bacterianas es útil en particular para el tratamiento de heridas, incluyendo heridas quirúrgicas, agudas y crónicas, y quemaduras.

Se hará ahora referencia, a modo de ejemplo, a los dibujos adjuntos, en los que:

50 La Figura 1 muestra un material de acuerdo con una realización de la presente invención combinado con un dispositivo; y

La Figura 2 muestra un material de acuerdo con otra realización de la presente invención combinado con una composición/dispositivo.

55 Como se muestra en la Figura 1, una capa que comprende una especie metálica (1) está separada de un sustrato (3) mediante una capa que comprende un polímero (2). El polímero (2) está actuando como una barrera entre la especie metálica (1) y el sustrato (3). El sustrato (3) puede ser un dispositivo médico, por ejemplo.

Como se muestra en la Figura 2, una especie metálica (1) está separada de un medio (4) por un polímero (2). Como en la Figura 1, el polímero (2) está actuando como una barrera entre la especie metálica (1) y el medio (4). El medio (4) puede ser una composición o un dispositivo médico.

Tanto en la Figura 1 como en la 2, el principio es el mismo. Esto es, el polímero (2) actúa como una barrera entre la especie metálica (1) y el sustrato (3) o medio (4) y de este modo estabiliza la especie metálica (1). Los sustratos (3)/medios (4) que provocan inestabilidad en especies metálicas iónicas con las susceptibles de oxidación (es decir, donantes de electrones). Tales sustratos incluyen materiales que comprende restos donantes de electrones, tales como átomos de azufre, átomos de nitrógeno (incluyendo poliuretanos), especies aromáticas, especies no saturadas y azúcares (incluyendo polisacáridos). Mediante el suministro de una barrera entre la especie metálica (1) y el sustrato (3) o medio (4), las composiciones o dispositivos de acuerdo con la presente invención evitan la inestabilidad en la especie metálica (1).

Los materiales y composiciones de acuerdo con la presente invención proporcionan barreras eficaces y por lo tanto estabilizan las especies metálicas. Preferiblemente, la especie metálica (1) es menos reactiva con el polímero (2) que con el sustrato (3) o medio (4). Preferiblemente, el polímero (2) es menos susceptible a la oxidación por la especie metálica (1) que el sustrato (3) o medio (4).

La presente invención se ilustra además por los siguientes ejemplos con relación al primer y segundo aspecto de la presente invención.

15 EJEMPLO 1 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Dispersión de óxido de Plata (I,II) en adhesivo

Se suspendió óxido de plata (I,III) (Aldrich Chemical Co.), 500 mg, en 6 ml de agua destilada antes de mezclar vigorosamente en emulsión adhesiva K5T (Smith & Nephew Medical Ltd.), 50 g, dando como resultado una composición al 1 % p/p. La emulsión de color gris se extendió sobre una película de acetato mediante un bloque de extensión con una abertura de 0,016 mm y se dejó secar a temperatura y presión ambiente. No se tomaron precauciones especiales de iluminación.

La película adhesiva resultante era de color gris transparente, con partículas de óxido de plata (I,III) completamente encapsuladas dentro del adhesivo.

EJEMPLO 2 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

25 Dispersión de óxido de plata (I) en adhesivo

Se suspendió óxido de plata (I) (Aldrich Chemical Co.), 500 mg, en 6 ml de agua destilada antes de mezclar vigorosamente en emulsión de adhesivo K5T (Smith & Nephew Medical Ltd.), 50 g, dando como resultado una composición al 1% p/p. La emulsión de color gris se extendió sobre una película de acetato mediante un bloque de extensión con una abertura de 0,016 mm y se dejó secar a temperatura y presión ambiente. No se tomaron precauciones especiales de iluminación.

La película adhesiva resultante era de color marrón transparente, con partículas de óxido de plata (I) totalmente encapsuladas dentro del adhesivo.

EJEMPLOS SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Las películas adhesivas de óxido de plata (I,III) y óxido de plata (I) preparadas en el EJEMPLO 1 y EJEMPLO 2 se cortaron usando una prensa hidráulica y un troquel. Las secciones de corte de la película adhesiva se observaron durante 24 horas.

2 horas después del corte, la capa de color marrón producida en el EJEMPLO 2 se había decolorado gravemente a lo largo del borde de corte extendiéndose la decoloración de color marrón intenso varios milímetros hacia el interior de la capa de adhesivo. La capa de color gris producida en el EJEMPLO 1 no estaba afectada por el corte.

40 EJEMPLO 4 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Cepillado de óxido de plata (I) sobre adhesivo A8

La parte de atrás se retiró de la película Opsite (Smith & Nephew Medical Ltd.), exponiendo la película adhesiva de contacto. Una pequeña cantidad de óxido de plata (I) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la película usando una brocha de pintura de cerdas convencional (brocha ANZA de coloreado de madera y barniz, redonda de 1,5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme. El exceso de óxido de plata (I) se cepilló de la superficie.

EJEMPLO 5 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Cepillado de óxido de plata (I,III) sobre adhesivo A8

La parte de atrás se retiró de la película Opsite (Smith & Nephew Medical Ltd.), exponiendo la película adhesiva de contacto. Una pequeña cantidad de óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la capa usando una brocha de pintura de cerdas convencional (brocha de coloreado de madera y barniz ANZA, redonda de 1.5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme.

El exceso de óxido de plata (I,III) se cepilló de la superficie.

EJEMPLO 6 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

55 Cepillado de óxido de plata (I,III) sobre adhesivo A8 y K5

La capa de contacto con la herida revestida por los dos lados (Smith & Nephew Medical Ltd.), se expuso enfrentada con el lado del adhesivo A8, con el reverso, la cara revestida con K5, unida al papel de liberación. Una pequeña cantidad de óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la capa de adhesivo usando una brocha de pintura de cerdas estándar (Brocha de coloreado de madera y barniz ANZA, redonda de 1,5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme. El exceso de óxido de plata (I, III) se cepilló de la superficie. La malla de la capa de contacto con la herida se retiró entonces de la parte trasera del papel de liberación y se transfirió, con la parte revestida hacia abajo, sobre el papel de liberación. La superficie de adhesivo K5 de revistió después con óxido de plata (I,III) como antes, dando como resultado una malla revestida con óxido de plata (I,III).

5

10 EJEMPLO 7 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Cepillado de óxido de plata (I,III) sobre malla de la capa de contacto con la herida y transferencia sobre espuma Allewyn

La capa de contacto con la herida revestida por los dos lados (Smith & Nephew Medical Ltd.), se expuso enfrentada con el lado del adhesivo A8, con el reverso, la cara revestida de K5, unida al papel de liberación. Una pequeña cantidad de óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la capa de adhesivo usando una brocha de pintura de cerdas estándar (Brocha de coloreado de madera y barniz ANZA, redonda de 1,5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme. El exceso de óxido de plata (I,III) se cepilló de la superficie. La malla de la capa de contacto con la herida se retiró de la parte trasera del papel de liberación y se transfirió, con la parte adhesiva hacia abajo, y la parte revestida hacia arriba, sobre una espuma Allewyn de 6 mm de espesor.

15

20

EJEMPLO 8 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Cepillado de óxido de plata (I,III) sobre malla de capa de contacto con la herida y transferencia sobre la espuma Allewyn y revestida con la capa de contacto con la herida

La capa de contacto con la herida revestida por los dos lados (Smith & Nephew Medical Lid.), se expuso enfrentada con el lado del adhesivo A8, con el reverso, la cara revestida con K5, unida al papel de liberación. Una pequeña cantidad de óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la capa de adhesivo usando una brocha de pintura de cerdas estándar (Brocha de coloreado de madera y barniz ANZA, redonda de 1,5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme. El exceso de óxido de plata (I, III) se cepilló de la superficie. La malla de la capa de contacto con la herida se retiró de la parte trasera del papel de liberación y se transfirió, con la parte adhesiva hacia abajo y la parte revestida hacia arriba, sobre una espuma Allewyn de 6 mm de espesor. El compuesto resultante se superpuso sobre la cara revestida de óxido de plata (I,III) con una capa adhesiva de contacto de herida de doble cara, produciendo un dispositivo adhesivo de espuma.

25

30

EJEMPLO 9 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Cepillado de óxido de plata (I,III) sobre adhesivo A8 y revestimiento con capa de contacto de heridas

La parte de atrás se retiró de la película Opsite (Smith & Nephew Medical Ltd.), exponiendo la capa de contacto de adhesivo.

35

Una pequeña cantidad de óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 200 mg, se posicionó centralmente y se cepilló sobre la película usando una brocha de pintura de cerdas estándar (brocha de coloreado de madera y barniz ANZA, redonda de 1,5", 40 mm) hasta que se logró un revestimiento uniforme. El exceso de óxido de plata (I,III) se cepilló de la superficie. El compuesto resultante se superpuso sobre la cara revestida con óxido de plata (I,III) con una capa de contacto con herida de adhesivo de doble cara, produciendo un dispositivo de película adhesiva.

40

EJEMPLO 10 SOLAMENTE PARA REFERENCIA

Los formatos producidos en los EJEMPLOS 1,3,5-9 se cortaron en formatos de dispositivo circulares de 1 cm de diámetro y cuadrados de 5 x 5 cm mediante prensa hidráulica. Ninguno de los formatos de dispositivo se decoloraban mientras se mantenían a temperatura y presión ambiente durante varias semanas. En comparación, los controles que carecen de un revestimiento de barrera dhesivo, que exponen directamente el óxido de plata al sustrato de poliuretano, se decoloraron en 24 horas con pérdida concomitante de eficacia antimicrobiana.

45

La presente invención además se ilustra por los siguientes ejemplos con relación al primer y tercer aspecto de la presente invención.

50

EJEMPLO 11

Combinación de óxido de plata (I) y polifosfato de sodio y dispersión en hidrogel de carboximetilcelulosa reticulado

Una disolución de polifosfato de sodio (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, se preparó en agua destilada, 2 ml. Esta disolución se añadió a óxido de plata (I) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, en un mortero de mármol y la mezcla se homogeneizó mediante molienda con almirez.

55

El material de polifosfato de óxido de plata (I) se añadió a gel IntraSite (Smith & Nephew Medical Ltd), 14,00 g, y se mezcló mecánicamente.

EJEMPLO 12

Combinación de óxido de plata (I,III)* y polifosfato de sodio y dispersión en hidrogel de carboximetilcelulosa reticulado

- 5 Una disolución de polifosfato de sodio (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, se preparó en agua destilada, 2 ml. Esta solución se añadió a óxido de plata (I,III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, en un mortero de mármol y la mezcla se homogeneizó mediante molienda con almirez. El material de polifosfato de óxido de plata (I,III) se añadió a gel IntraSite (Smith & Nephew Medical Ltd), 14,00 g, y se mezcló mecánicamente.

*Conocido de otra manera como óxido de plata (II).

EJEMPLO 13

- 10 Combinación de óxido de oro (III) y polifosfato de sodio y dispersión en hidrogel de carboximetilcelulosa reticulado

Una disolución de polifosfato de sodio (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, se preparó en agua destilada, 2 ml. Esta disolución se añadió a óxido de oro (III) en polvo (Aldrich Chemical Co.), 0,14 g, en un mortero de mármol y la mezcla se homogeneizó mediante molienda con almirez. El material de polifosfato de óxido de oro (III) se añadió a gel IntraSite gel (Smith & Nephew Medical Ltd), 14,00 g, y se mezcló mecánicamente.

- 15 EJEMPLO 14

Estabilización de formulación de óxido de oro (III) en gel de polisacárido acuoso con hexametfosfato de sodio

- 20 Se suspendió óxido de oro(III) (1g) en 10 ml de disolución acuosa que contiene hexametfosfato de sodio (1 g). La suspensión se mezcló vigorosamente en 100 g de Gel Intrasite (Smith & Nephew Medical Ltd). La mezcla resultante se almacenó a 20°C en ausencia de luz. Se preparó un control que carecía de hexametfosfato de sodio. Esto se almacenó en condiciones idénticas. Después de 6 meses, se examinó cada muestra. La muestra que incluye hexametfosfato de sodio no cambió en apariencia ni viscosidad mientras que la muestra que carece de hexametfosfato de sodio había cambiado de color y se redujo significativamente en viscosidad, indicando que se había producido una degradación significativa.

EJEMPLO 15

- 25 Comparación de estabilidad de combinaciones de óxido metálico y polifosfato de sodio y controles que carecen de estabilización por polifosfato

Las preparaciones en los EJEMPLOS 11-13 se repitieron en ausencia de polifosfato de sodio. Pares emparejados de óxido metálico se observaron durante 24 horas después de la preparación.

- 30 Se observó que, en ausencia de polifosfato de sodio, las combinaciones de hidromel de óxido metálico se decoloraron en horas tras la preparación, lo que indica la descomposición. Por el contrario, las formulaciones que incluyen polifosfato de sodio no se decoloraban en 24 horas. Además, estas formulaciones no se decoloraban en 14 días.

EJEMPLO 16

Actividad antimicrobiana de dispersiones de óxido metálico-polifosfato en hidrogel de carboximetilcelulosa reticulado

- 35 Las composiciones preparadas en los EJEMPLOS 11-13 se ensayaron para evaluar la actividad antimicrobiana contra dos cepas bacterianas:

- 40 Se recogieron *Pseudomonas aeruginosa* NCIMB 8626 y *Staphylococcus aureus* NCTC 10788. Se realizaron diluciones en serie 1:10 para proporcionar una concentración final de 10^8 de bacterias/ml. Se realizaron diluciones adicionales para un conteo de inóculo, por debajo de 10^8 de bacterias/ml, con el número de bacteria/ml determinado usando el procedimiento de vertido en placa.

- 45 Dos placas de ensayo grandes se colocaron después y se añadieron 140 ml de agar Mueller-Hinton igualmente a las placas de ensayo grandes y se dejó secar (15 minutos). Se sembraron además 140 ml de agar con el organismo de ensayo correspondiente y se vertieron sobre la capa de agar previa. Una vez que el agar se había sedimentado (15 minutos), la placa se secó a 37°C durante 30 minutos con la tapa retirada. Se retiraron tapones de 8 mm de la placa mediante punzón de biopsia.

- 50 Por triplicado, las composiciones preparadas en los EJEMPLOS 11-13 y controles preparados en el EJEMPLO 15 se transfirieron por jeringa de 3 ml de capacidad a recipientes de mantenimiento con una abertura de 6 mm de diámetro en la superficie de contacto con agar. Las placas después se sellaron y se incubaron a 37°C durante 24 horas. El tamaño de la zona bacteriana limpia se midió usando un calibre de pie de rey Vernier, se promediaron los triplicados.

EJEMPLO 17

Estabilización de iones de plata formulados en gel de polisacárido acuoso con hexametfosfato de sodio

- 55 Se disolvió nitrato de plata (1g) en 10 ml de solución acuosa que contiene hexametfosfato de sodio (1 g). La suspensión opaca resultante se mezcló vigorosamente en 100 g de Gel Intrasite (Smith & Nephew Medical Ltd). La mezcla resultante se almacenó a 20°C en ausencia de luz. Se preparó un control que carecía de hexametfosfato de

sodio. Éste se almacenó en condiciones idénticas. Después de 24 horas, se examinó cada muestra. La muestra que incluye hexametafosfato de sodio no cambió en apariencia ni viscosidad mientras que la muestra que carece de hexametafosfato de sodio cambió de color a marrón oscuro y se incrementó significativamente su viscosidad, que indica que se ha producido una degradación significativa.

REIVINDICACIONES

1. Un material para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, que comprende una especie metálica y un polímero, en el que el polímero es un polianión que estabiliza la especie metálica, caracterizado porque el polianión es un polifosfato.
- 5 2. Un material de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polifosfato se selecciona entre el grupo que consta de difosfatos, trifosfatos, tetrafosfatos, pentafluoratos y metafluoratos.
3. Un material de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el polifosfato es hexametafluorato de sodio.
4. Un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el polímero es un producto de reacción de la especie metálica y el polifosfato y/o uno de sus derivados.
- 10 5. Un material de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la especie metálica se selecciona entre el grupo que consta de especies de plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, paladio y platino.
6. Un material de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la especie metálica se selecciona entre el grupo que consta de ion metálico, sal metálica, agrupación metálica, partícula metálica, nanopartícula metálica y cristal metálico.
- 15 7. Un material de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la especie metálica es un óxido metálico.
8. Un material de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la especie metálica es una especie de plata.
- 20 9. Un material de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la especie metálica es un catión de plata.
10. Un material de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la especie de plata se selecciona entre el grupo que consta de nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, triflato de plata, fluoruro de plata, cloruro de plata, óxido de plata e hidróxido de plata.
- 25 11. Un material de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el óxido de plata se selecciona entre el grupo que consta de óxido de plata (I), óxido de plata (I,III), óxido de plata (II,III), y óxido de plata (III).
12. Un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la especie metálica es una especie de oro.
- 30 13. Un material de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la especie de oro se selecciona entre el grupo que consta de nitrato de oro, perclorato de oro, acetato de oro, tetrafluoroborato de oro, triflato de oro, fluoruro de oro, cloruro de oro, óxido de oro e hidróxido de oro.
14. Una composición para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, incluyendo bacterianas, que comprende un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 35 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el polifosfato actúa como una barrera entre la especie metálica y el resto de la composición.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la especie metálica es menos reactiva con el polifosfato que con el remanente de la composición.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en la que el polifosfato es menos susceptible a oxidación por la especie metálica que el resto de la composición.
- 40 18. Un dispositivo que comprende un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
19. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 18, en el que polifosfato actúa como una barrera entre la especie metálica y el dispositivo.
20. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en el que la especie metálica es menos reactiva con el polifosfato que con el dispositivo.
- 45 21. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que el polifosfato es menos susceptible a oxidación por la especie metálica que el dispositivo.
22. Un dispositivo que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17.

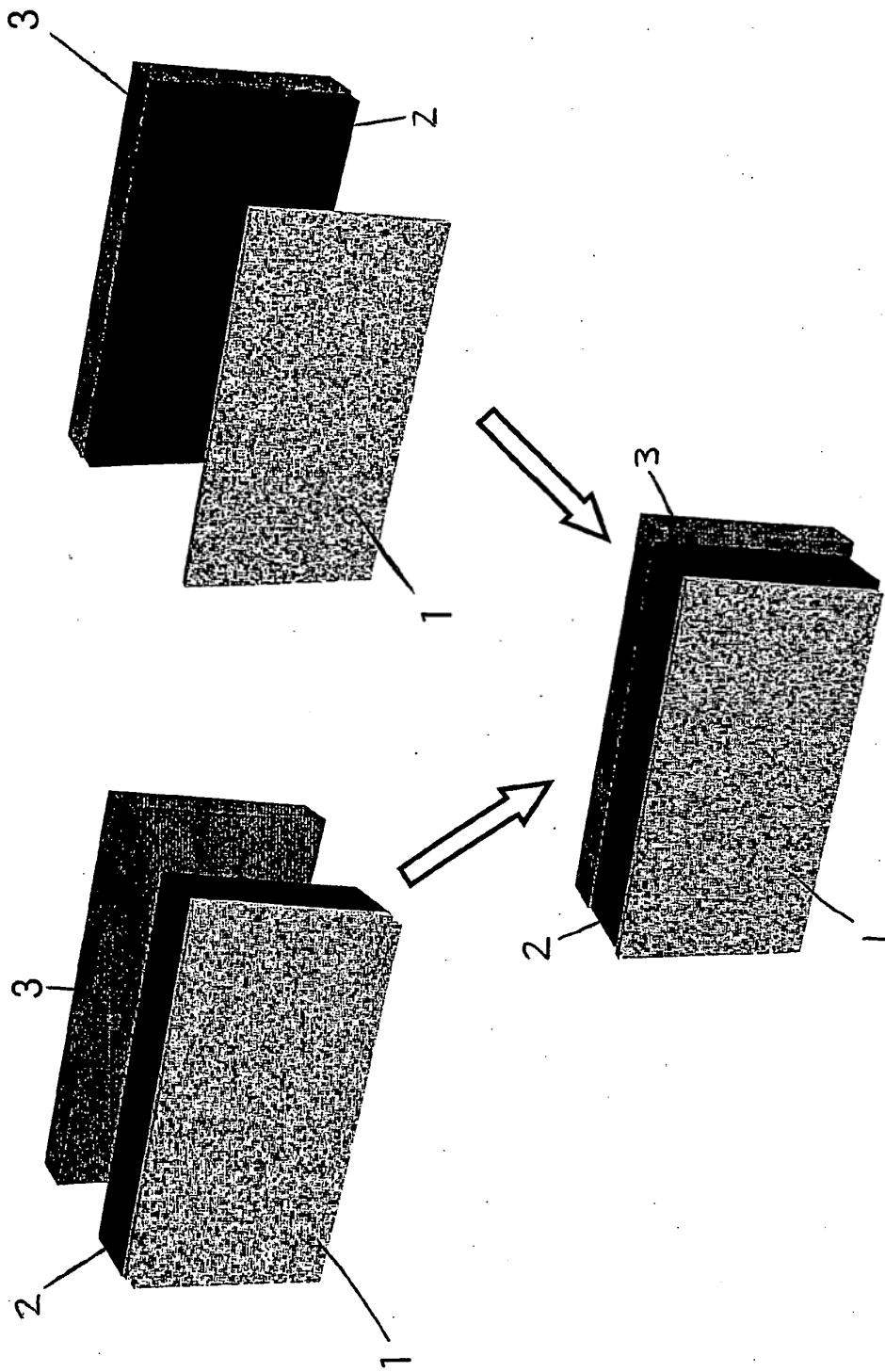


FIGURA1

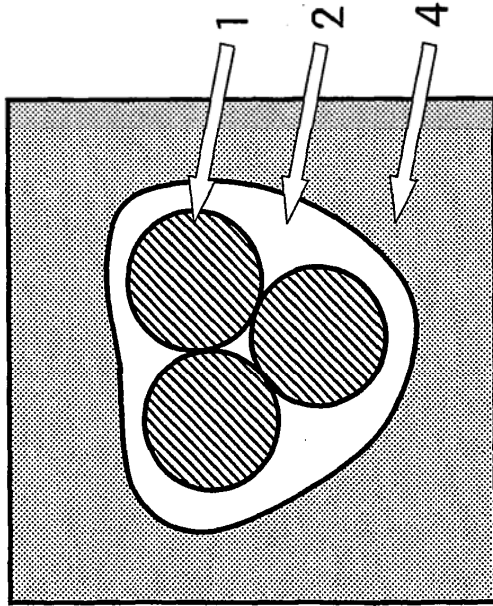


FIGURA 2