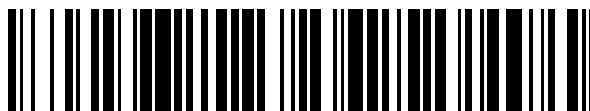


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 524**

51 Int. Cl.:

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/22 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 17/00 (2006.01)

A61L 17/10 (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08004219 .5**

96 Fecha de presentación: **07.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **1967217**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **PRODUCTO MÉDICO-TÉCNICO ANTIMICROBIANO, PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN.**

30 Prioridad:
09.03.2007 DE 102007012253

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

73 Titular/es:
**AESULAP AG
AM AESULAP-PLATZ
78532 TUTTLINGEN, DE y
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg**

72 Inventor/es:
**Odermatt, Erich;
Berndt, Ingo;
Tiller, Jörg y
Ho, Chau Hon**

74 Agente: **Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

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).

ES 2 375 524 T3

DESCRIPCIÓN

Producto médico-técnico antimicrobiano, procedimiento para su fabricación y utilización

5 [0001] La invención se refiere a un producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana, un procedimiento para su fabricación, así como la utilización de la dotación antimicrobiana como biocida en productos médico-técnicos.

10 [0002] Las exigencias permanentemente crecientes en los últimos años para estándares higiénicos conducen particularmente en el sector de la medicina a una necesidad considerable de materiales antimicrobianos. Puesto que los materiales de consumo usuales, por ejemplo madera, cerámica, plástico, vidrio o acero no poseen por sí mismos características antimicrobianas, éstos deben hacerse antimicrobianos.

15 [0003] Un planteamiento potente para ello se basa en los llamados sistemas activos de contacto, donde los materiales se proveen de tal manera con una modificación antimicrobiana, que los microorganismos son matados con el contacto con el material modificado, sin liberar, en contraposición a los sistemas de liberación igualmente usuales, nada más que un compuesto antimicrobiano existente de forma limitada. Los sistemas activos de contacto consisten frecuentemente en polímeros antimicrobianos injertados, particularmente polímeros policatiónicos con amonio, piridinio, biguanidina, sulfonio o grupos de fosfonio. Sin embargo, la aplicación de los polímeros sobre el material en cuestión requiere no con poca frecuencia modificaciones de superficies costosas. Así, se conoce por ejemplo del documento US 2004/0171978 A1, que para la inmovilización de la polilisina sobre una superficie de polímero se realiza en primer lugar una sulfonización de la superficie. Además algunos sistemas activos de contacto son sólo limitadamente operativos para aplicaciones médicas a causa de las propiedades tóxicas de algunos polímeros antimicrobianos.

25 [0004] En el sector médico y clínico existen sin embargo altas exigencias de biotolerancia de materiales, particularmente de aquellos que están destinados para una aplicación quirúrgica. Frecuentemente resta por lo tanto únicamente un pequeño margen entre eficacia antimicrobiana y biotolerancia del material en cuestión.

[0005] Tarea de la presente invención es por lo tanto, proporcionar productos médico-técnicos, por una parte con alta eficacia antimicrobiana y por otra parte con alta biotolerancia.

30 [0006] En el documento WO 2004/056404 se describe una combinación de nanopartículas de metal y macromoléculas en forma de un biopolímero policatiónico, que puede comprender entre otros también poli-ε-lisina. La Poli-ε-lisina tiene ciertamente una buena capacidad de unión para metales en forma de nanopartícula, como por ejemplo la plata. Sin embargo, la combinación no se puede apenas disolver en solventes orgánicos, particularmente en solventes orgánicos no-polares, por lo que se complica la elaboración. Algo similar resulta del documento WO 2004/056403.

40 [0007] En una solicitud de patente más antigua y no publicada DE 10 2005 044 360.5 se propone modificar ácidos poliamínicos anfífilicamente, para hacerlos solubles en solventes orgánicos no-polares y particularmente la combinación de ácido poliamínico y nanopartículas de metal. De tal modo se lograron buenos resultados. Se desea sin embargo mejorar estos resultados, particularmente en lo que se refiere a la capacidad de absorción en nanopartículas de metal.

45 [0008] Esta tarea se resuelve a través de un producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana o biocida de un material complejo de nanopartículas de metal y macromoléculas, donde las macromoléculas están formadas al menos en parte de un ácido poliamínico, que está modificado particularmente anfífilicamente.

50 [0009] Es objeto de la invención un producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana de un material complejo de nanopartículas de metal y macromoléculas, donde las macromoléculas están formadas al menos en parte de ácidos poliamínicos modificados anfífilicamente, que contienen unidades de aminoácidos, que a parte de los grupos funcionales insertados en el enlace de péptidos, muestran al menos otro grupo funcional y al menos una parte de estos grupos están modificados con sustancias con radicales hidrófobos sobre uniones covalentes.

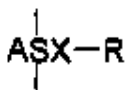
55 [0010] La particularidad de la invención respecto a la solicitud más antigua no publicada, se encuentra en que los radicales hidrófobos están ligados a los ácidos poliamínicos por reacción de sustancias portadoras de al menos un grupo epoxi con el al menos otro grupo funcional y/o con al menos un grupo amino de un bloque de aminoácidos portador de al menos un grupo amino como grupo funcional adicional bajo mantenimiento de una función amínica.

60 [0011] En la solicitud más antigua publicada DE 10 2005 044 360.5 el enlace de los radicales hidrófobos a los grupos funcionales adicionales de los ácidos poliamínicos se realiza por acople de cloruros de ácido particularmente cloruros de ácidos grasos. De ello surgen como grupos de enlace ésteres, tioésteres y particularmente amidas. El consumo condicionado por ello de grupos funcionales condiciona una disminución de la capacidad de absorción en nanopartículas de metal. Por ello se elige un sector de modificación que produzca una solubilidad satisfactoria en solventes orgánicos no polares (p.ej. Tolueno) y por otro lado garantice una capacidad suficiente capacidad de absorción para partículas de metal.

65 [0012] Según la invención está previsto por otro lado, perjudicar lo menos posible al grupo funcional en su función. Por

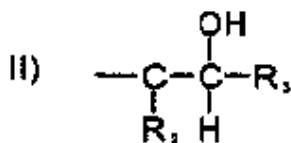
ello se sustituye un átomo de hidrógeno u otro radical sustituible del grupo funcional, únicamente por una sustancia portante de radical hidrófobo. De esta manera se perjudica lo menos posible el carácter del grupo.

- 5 [0013] La sustancia portante de radical hidrófobo puede estar unida de la siguiente forma con un bloque de aminoácidos portador de al menos otro grupo trifuncional I)



donde AS es el bloque de aminoácidos de los ácidos poliamínicos.

- 10 [0014] X es -O-, -S-, -COO- y particularmente -N(R₁)-, donde R₁ es un radical alifático, una parte de un anillo heterocíclico y particularmente H. R es el radical hidrófobo. Éste puede ser un radical alifático con 8 hasta 24 átomos de carbono. Preferiblemente el radical R tiene la siguiente fórmula



- 15 R₂ es un radical hidrófobo, particularmente alifático, con 1 hasta 10 átomos de carbono y particularmente hidrógeno.

R₃ es un radical hidrófobo, particularmente alifático con 8 hasta 24 átomos de carbono



- 20 donde R₄ es un radical hidrófobo, particularmente alifático con 8 hasta 24 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado.

[0015] En la sustitución según la fórmula II se trata de una sustitución en el grupo funcional adicional por una sustancia hidrófoba portadora de un grupo epoxi, particularmente una con un grupo epoxi terminal.

- 25 En una sustitución según una combinación de las formulas II y III se trata de una sustitución epóxica bajo aplicación de un éter glicídico. Es preferible tal sustitución para la modificación, dado que el glicidil éter por una parte es fácil de producir y por otra parte es posible una degradación biológica por glicerina y un alcohol. La unión epóxica puede ser también de un diepóxido, particularmente de un diéter de diglicidilo.

- 30 [0016] Bajo dotación antimicrobiana o biocida en el sentido de la presente invención debe entenderse una dotación, que evita el crecimiento celular y/o proliferación de microorganismos, particularmente de gérmenes (microorganismos dañinos), y/o provoca la destrucción de colonias de microorganismos existentes, particularmente colonias de gérmenes o biopelículas.

- 35 [0017] Según una forma de realización del producto médico-técnico la dotación antimicrobiana en forma de un material complejo con características antimicrobianas está prevista al menos en una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento. La dotación antimicrobiana está presente preferiblemente al menos en una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento. Preferiblemente la dotación antimicrobiana se extiende sobre la superficie total del producto médico-técnico. El producto médico-técnico dotado de tal manera se caracteriza ventajosamente por la existencia de un enlace adhesivo estable suficiente entre la dotación y la superficie del material del producto, de manera que impide por ejemplo un despegado, particularmente despegado por agua o barrido, de la dotación del producto recubierto y por consiguiente se garantiza una prevención a medio plazo, a largo plazo y de manera eficaz del producto médico-técnico contra la colonización microbiana, particularmente una vez efectuada la aplicación. El enlace adhesivo puede basarse en fuerzas de atracción electroestáticas, unión de puentes de hidrógeno y/o interacciones lipófilas, particularmente fuerzas Van-der-Waals.

- 50 [0018] Adicionalmente o alternativamente a la forma de realización descrita puede estar previsto según la invención, que el material complejo se encuentre dentro del producto. Esto puede ser especialmente ventajoso, cuando el material del producto médico-técnico es un polímero o también otro material cuyo procedimiento de fabricación permite la introducción del material complejo en el interior del producto. De esta manera se puede lograr una eficacia antimicrobiana uniformemente repartida del producto médico-técnico.

[0019] En otra forma de realización cada nanopartícula de metal está rodeada de al menos un ácido poliamínico, con lo que cada nanopartícula de metal está rodeada preferiblemente por todos los lados en forma de envoltura por al menos

un ácido poliamínico. Preferiblemente la parte polar, particularmente cargada, del ácido poliamínico está orientada hacia las nanopartículas de metal y permite por los heteroátomos o agrupamientos de heteroátomos situados en la parte polar, por ejemplo nitrógeno y/o átomos de oxígeno, uniones coordinativas o donativas a las nanopartículas de metal. Según la invención, de esta manera las nanopartículas de metal se pueden cargar positivamente de manera parcial. El ácido poliamínico modificado representa una matriz para las partículas de metal sobre el producto médico-técnico.

[0020] Los ácidos poliamínicos pueden ser preferiblemente homoácidos o heteroácidos poliamínicos, de los cuales los homoácidos poliamínicos son especialmente preferidos. En los heteroácidos poliamínicos se prefieren aquellos que portan una proporción alta de grupos aminos como grupo funcional adicional.

También en los homoácidos poliamínicos son preferibles aquellos con grupos aminos, puesto que los grupos aminos favorecen el enlace de la partícula de metal. Los ácidos poliamínicos pueden consistir en aminoácidos natural y/o sintéticamente existentes, prefiriéndose los aminoácidos naturalmente existentes, particularmente ácidos- α aminocarboxílicos, particularmente ácidos- α aminocarboxílicos con configuración L. Preferiblemente una parte de los aminoácidos son al menos aminoácidos trifuncionales. Bajo un aminoácido trifuncional en el sentido de la presente invención debe ser entendido un aminoácido que adicionalmente al grupo carboxilo y α -amínico presenta otro grupo funcional orgánico, particularmente otro grupo carboxilo, hidróxilo, tiól, guanidina o amínico, preferiblemente otro grupo amino. Preferiblemente los ácidos poliamínicos contienen al menos un aminoácido portador de un grupo básico, ácido y/o con contenido de azufre. En grupo con contenido de azufre puede ser particularmente tiol y/o grupos de tioéter. De forma especialmente preferida los ácidos poliamínicos contienen al menos un aminoácido del grupo comprendiendo cisteína, metionina, triptófano, histidina, arginina, lisina, ornitina, ácido aspártico, ácido de glutamina y sus derivados. Preferiblemente al menos un 50% de las unidades de aminoácidos de los ácidos poliamínicos son dichos aminoácidos, prefiriéndose particularmente ornitina y lisina. Los aminoácidos restantes pueden ser aminoácidos sin grupos funcionales adicionales, particularmente alanina, valina, leucina, isoleucina y/o fenilalanina.

[0021] El ácido poliamínico puede mostrar una estructura lineal. La estructura lineal permite una disposición densa alrededor de las nanopartículas de metal a estabilizar, donde la disposición se estabiliza particularmente a través de fuerzas electroestáticas, uniones de puente de hidrógeno y/o interacciones lipófilas, particularmente fuerzas Van-der-Waals.

[0022] En una otra forma de realización preferida de la invención los ácidos poliamínicos presentan una estructura ramificada, preferiblemente una estructura hiperramificada. En la fabricación de los ácidos poliamínicos también puede tener lugar una reticulación interna. La estructura ramificada y/o reticulada permite particularmente una disposición compacta alrededor de las nanopartículas de metal a estabilizar. Los ácidos poliamínicos ramificados poseen al menos en parte estructura globular, a través de la cual se aumenta particularmente la estabilización de las nanopartículas de metal. La estructura ramificada de los ácidos poliamínicos provoca además de manera ventajosa una fragilidad reducida del material complejo del producto según la invención. Por consiguiente los ácidos poliamínicos ramificados y/o reticulados aumentan de manera preferida las características de creación de películas de material complejo. También pueden existir diferentes ácidos poliamínicos en mezcla.

[0023] En una forma de realización preferida de la invención las macromoléculas consisten en ácidos poliamínicos. Además, los ácidos poliamínicos están formados con ventaja particular exclusivamente de aminoácidos con al menos otro grupo funcional. A su vez, se prefieren ácidos poliamínicos que consisten exclusivamente en unidades de aminoácidos en el estado no modificado, en los que el al menos otro grupo funcional es un grupo nucleófilo, particularmente uno grupo amino.

[0024] Como otros grupos funcionales son especialmente preferidos grupos aminos primarios. Éstos se transforman en la sustitución según la invención en grupos aminos secundarios. Dichos grupos aminos secundarios contribuyen a la unión de metal, puesto que las muy buenas capacidades de unión de grupos aminos primarios apenas se ven afectadas por la transformación en grupos aminos secundarios. De manera correspondiente, en una forma de realización especialmente preferida de la invención al menos el 50 % de los grupos aminos funcionales de los ácidos poliamínicos son grupos primarios.

[0025] Según una forma de realización preferida del producto médico-técnico, el ácido poliamínico es polilisina, particularmente poly- α -lisina (P-oli-alfa-lisina) y/o poli-s-lisina (poli-epsilon-lisina). Tanto la poli- α -lisina como también la poli- ϵ -lisina presentan características antimicrobianas, donde la poli- ϵ -lisina en contraposición de la poli- α -lisina es más biocompatible y por lo tanto especialmente preferida.

[0026] El ácido poliamínico no modificado, particularmente la polilisina, del producto según la invención tiene preferiblemente un peso molecular en el área de 500 hasta 1 000 000 g/mol, particularmente 3000 hasta 100 000 g/mol. El respectivo área de peso molecular deseado se puede ajustar a través del tipo de fabricación del ácido poliamínico.

[0027] En el producto médico-técnico según la invención, el ácido poliamínico está modificado anfífilicamente con una sustancia con al menos un radical hidrófobo, particularmente con uno con al menos un radical alifático. Una modificación de este tipo sirve por una parte para aumentar en la solución una estabilización de las nanopartículas de metal y el blindaje recíproco de los ácidos poliamínicos coordinantes de las nanopartículas y por otra parte para lograr una buena

solubilidad en solventes orgánicos, particularmente no polares. De esta manera se puede impedir la aparición de nanopartículas mayores, particularmente en forma de agregados. Además puede ser evitada la formación de agregados de ácidos poliamínicos. Preferiblemente después de la modificación del ácido poliamínico el radical hidrófobo está orientado hacia fuera, particularmente en dirección contraria de las nanopartículas de metal. La estructura de nanopartículas de metal y de ácidos poliamínicos anfífilicamente modificados así obtenida, se puede denominar como estructura *Core Shell* (partículas carcasa del núcleo), donde los ácidos poliamínicos que rodean directamente a las nanopartículas de metal representan el núcleo y la sustancia hidrófoba representa la carcasa de la estructura. Bajo anfifilicidad en el sentido de la presente invención debe ser entendida la característica de una unión, que presenta debido a su estructura molecular características tanto hidrófilas como también lipófilas. Un complejo con una estructura de *Core Shell* se conoce particularmente del documento DE 103 23 597 A1, que consiste esencialmente en polietilenimina anfífilicamente modificada.

[0028] Una gran ventaja de la invención se encuentra en que el grado de sustitución de los ácidos poliamínicos dentro del marco de modificación con las sustancias hidrófobas se puede mantener en límites amplios y con ello, conforme a lo anteriormente mencionado, se logra una alta capacidad de absorción en nanopartículas de metal. Normalmente el grado de sustitución en la modificación se encuentra en el marco de 10 hasta 80% referido al otro grupo funcional existente en el ácido poliamínico no modificado.

[0029] Preferiblemente el radical alifático de la sustancia presenta de 8 hasta 24, particularmente de 12 hasta 20, preferiblemente 16 y/o 18, átomos de carbono. El radical alifático puede ser preferiblemente un sustituyente alquilo, alqueno y/o alquino, donde se prefieren sustituyentes alquilo, particularmente no ramificados. De esta forma, los sustituyentes alquilo, particularmente sustituyentes alquilo de cadena larga y preferiblemente no-ramificados, permiten en el área de la carcasa de la estructura de *Core Shell*, una yuxtaposición más densa o más compacta una a la otra de las cadenas alquilo y una interacción atractiva con el producto medicinal. En solución orgánica los sustituyentes alquilo aíslan las partículas las unas de las otras y de esta manera impiden una aglomeración.

[0030] Según la invención la sustancia para la modificación anfífilica es al menos una sustancia biocompatible. Para la modificación anfífilica del ácido poliamínico, la sustancia se presenta de una forma activa, particularmente como epóxido. Además, puede ser preferible según la invención, que la sustancia se presente como mezcla de diferentes sustancias.

[0031] Los éteres de glicidilo, particularmente aquellos con radicales alifáticos, son especialmente adecuados como sustancias para la modificación. Por una parte son producibles más fácilmente. Por otra parte también, también se pueden transformar más fácilmente con el ácido poliamínico. También, conforme a lo anteriormente mencionado, su degradación está exenta de problemas.

[0032] Sustancias particularmente adecuadas para la modificación son hexadecil glidicil éter y octadecil glicidil éter.

[0033] En casos especiales también es posible efectuar adicionalmente a una modificación con epóxido, una con cloruros de ácidos grasos.

[0034] Según una forma de realización especialmente preferida del producto según la invención, la modificación anfífilica del ácido poliamínico con la sustancia se basa en uniones covalentes, particularmente en uniones amínicas. Preferiblemente las aminas secundarias están formadas a partir de los grupos aminos libres del ácido poliamínico y grupos epóxidos de la sustancia. En el caso de la poli- ϵ -lisina los grupos aminos libres son grupos α -amínicos del ácido poliamínico. El producto médico-técnico se caracteriza preferiblemente por el hecho de que la proporción de grupos aminos libres de ácido poliamínico después de la modificación anfífilica del ácido poliamínico se encuentra entre 0,5 y menos de 50%, particularmente entre 10 y 40%, particularmente entre 20 y 40%, preferiblemente en aprox. 27%, referido a los grupos aminos libres originarios del ácido poliamínico particularmente de la polilisina.

[0035] Según otra forma de realización especialmente preferida del producto médico-técnico, los ácidos poliamínicos están reticulados, particularmente a través de un ácido carbónico polifuncional, preferiblemente ácido cítrico. La reticulación se basa preferiblemente en la formación de uniones covalentes, particularmente uniones de amidas, donde las uniones de amidas están formadas por la condensación entre grupos aminos del ácido poliamínico y grupos de ácidos, particularmente grupos de carboxilos de los componentes reticulantes. La reticulación del ácido poliamínico es especialmente ventajosa, puesto que de esta manera después de la modificación anfífilica del ácido poliamínico reticulado existen estructuras esféricas, particularmente estructuras cerradas de *Core Shell*, y los grupos funcionales, particularmente grupos carboxilos de los componentes reticulantes aumentan el número de posibles puntos de coordinación para las nanopartículas de metal en el polímero. Una reticulación es particularmente ventajosa con ácidos poliamínicos lineales. De esta manera se pueden mejorar las cualidades de complejidad de las nanopartículas de metal. También se pueden mejorar a través de la reticulación, las cualidades determinadas del material complejo biocida, particularmente sus cualidades de formación de películas. En ácidos poliamínicos ramificados también existen estructuras esféricas sin reticulación.

[0036] Preferiblemente la proporción de grupos aminos libres del ácido poliamínico después de la reticulación del ácido

- poliamínico, particularmente con ácido cítrico, se encuentra entre 25 y menos de 50%, particularmente entre 30 y 45%, preferiblemente entre 35 y 43%, referido a la cantidad total originaria de grupos aminos de los monómeros de ácidos amínicos necesarios para la fabricación del ácido poliamínico, preferiblemente monómeros de lisina. Preferiblemente una polilisina reticulada con 5 mol-% de ácido cítrico presenta respecto a los monómeros de lisina empleados, particularmente poli- ϵ -lisina, una proporción de grupos aminos libres de aprox. 43% y una polilisina reticulada respecto a los monómeros de lisina empleados, con 10 mol-% de ácido cítrico, particularmente poli- ϵ -lisina, una proporción de grupos aminos libres de aprox. 35%, referido a la cantidad total originaria de los monómeros de lisina utilizados para la fabricación del ácido poliamínico.
- [0037] En otra forma de realización preferida la proporción de grupos aminos libres del ácido poliamínico después de la modificación anfifílica del ácido poliamínico reticulado se encuentra entre 15 y 35%, particularmente entre 25 y 35%, preferiblemente en aprox. 30%, referido a la cantidad total originaria de grupos aminos utilizada de los monómeros de aminoácidos utilizados para la fabricación del ácido poliamínico, preferiblemente monómeros de lisina. En una forma de realización especialmente preferida, una polilisina, particularmente poli- ϵ -lisina, reticulada con 5 mol-% de ácido cítrico, presenta respecto a los monómeros de lisina empleados, después de la modificación anfifílica, una proporción de grupos aminos libres de aprox. 32%, y una polilisina, particularmente poli- ϵ -lisina, reticulada con 10 mol-% de ácido cítrico respecto a los monómeros de lisina empleados, después de la modificación anfifílica una proporción de grupos aminos libres de aprox. 26%, referido a la cantidad total originaria de grupos aminos de los monómeros de lisina utilizados para la fabricación del ácido poliamínico. La reticulación se puede realizar ventajosamente también con epóxidos multifuncionales, particularmente con diepóxidos alifáticos, donde el grupo epóxido está dispuesto de forma terminal, cosa que en general es preferible en los epóxidos. La reticulación con epóxidos tiene a su vez la ventaja de que los grupos funcionales son poco afectados en su función a través del almacenamiento epóxico. Además, el reticulante epóxico puede contribuir también por la existencia de un radical hidrófobo a la hidrofobización del ácido poliamínico entre ambos grupos epóxidos, es decir, otra modificación. También es pensable, efectuar la modificación exclusivamente a través de una reticulación hidrofóbica, p.ej. con éteres de diglicidilo hidrófobos alifáticos con 8 hasta 24 átomos de carbono. Los epóxidos, particularmente los diepóxidos, con una unión doble en cis central, pueden contribuir especialmente a la solubilidad en solventes orgánicos debido a su configuración.
- [0038] En el caso de la nanopartícula de metal se puede tratar según la invención de nanopartículas de oro, de plata, de cobre o de zinc, de las cuales se prefieren las nanopartículas de plata. Ventajosamente las nanopartículas de metal presentan un diámetro de 0,5 a 20 nm, particularmente 1 hasta 20 nm, preferiblemente 1 hasta 14 nm.
- [0039] Preferiblemente las nanopartículas de plata, que están estabilizadas por ácidos poliamínicos modificados anfifílicamente, particularmente polilisina, preferiblemente poli- ϵ -lisina, presentan un diámetro de aprox. 6 nm, particularmente después de reducción con ácido ascórbico. En algunos casos sin embargo, puede ser preferible que las nanopartículas de plata presenten un diámetro más pequeño, particularmente de aprox. 4 nm. Esto es posible por ejemplo con una reducción mediante el reductor LiBHET_3 .
- [0040] Según otra forma de realización preferida las nanopartículas de plata, que están estabilizadas por ácidos poliamínicos reticulados modificados anfifílicamente, particularmente polilisina, preferiblemente poli- ϵ -lisina, particularmente por de ácido cítrico, presentan un diámetro de aprox. 10 nm (5 mol-% de ácido cítrico respecto a los monómeros de lisina empleados) o aprox. 8 nm (10 mol-% de ácido cítrico respecto a los monómeros de lisina empleados). Esto se puede lograr por ejemplo por la reducción con ácido ascórbico.
- [0041] En algunos casos puede ser deseable, que las nanopartículas de metal, particularmente nanopartículas de plata, del material complejo, muestren un diámetro en el área de 2,5 a 3,5 nm. Esto puede ser logrado por ejemplo por la aplicación de polilisina, preferiblemente de poli- ϵ -lisina. Preferiblemente la polilisina está modificada y reticulada con ácido cítrico. De esta manera, las nanopartículas de metal pueden presentar un diámetro de aprox. 3,1 nm, en el caso de una estabilización por la polilisina, la cual es reticulada con 5 mol-% de ácido cítrico respecto a los monómeros de lisina empleados. En el caso de la utilización de polilisina, que esté reticulada con 10 mol-% de ácido cítrico respecto a los monómeros de lisina empleados, las nanopartículas de metal pueden presentar un diámetro de aprox. 2,7 nm.
- [0042] Según la invención, puede estar previsto además, que el producto médico-técnico sea un implante temporal o permanente para el cuerpo humano o animal. Aquí, los implantes dotados antimicrobicamente son preferiblemente catéteres, implantes de articulaciones, endoprótesis, tornillos, clavos y placas. Los implantes pueden consistir en metales o en aleaciones de metales. Como otros materiales para los implantes se tienen en consideración particularmente materiales sintéticos. Los implantes se pueden usar por ejemplo para la reparación de fracturas. Los implantes pueden ser además redes, preferiblemente redes para hernias. Como otros implantes preferidos se tienen en consideración particularmente prótesis vasculares, parches, materiales de sutura, membranas, así como láminas, por ejemplo para la profilaxis de adherencia. Según la invención, se prefiere además que los implantes puedan ser bandas de incontinencia así como implantes textiles en general. Como implantes textiles se tienen en consideración particularmente tejidos, género de punto, género de punto, redes, nidadas y fieltros. La dotación biocida de estos implantes posibilita también la introducción de éstos en regiones corporales infectadas gravemente o con riesgo de infección, puesto que los implantes mismos contribuyen de forma antimicrobiana a través de la dotación y de esta manera ayudan a una reducción de una infección existente o potencial.

[0043] En otra forma de realización los productos médico-técnicos son instrumentos médicos, particularmente tijeras, tenazas y grapas quirúrgicas, así como catéteres o sondas y otros instrumentos, particularmente para intervenciones invasivas mínimas. En este sentido, el ya mencionado enlace adhesivo de la dotación antimicrobiana con la superficie del producto médico-técnico es de particular ventaja, puesto que por ejemplo los instrumentos medicinales anteriormente nombrados están sometidos a una utilización mecánica especialmente alta, particularmente por fricción y barrido. La adherencia de la dotación antimicrobiana con la superficie del producto se provoca particularmente por interacciones lipófilas, preferiblemente fuerzas Van-der-Waals, particularmente de los radicales hidrófobos dirigidos al lado opuesto de las nanopartículas de metal, particularmente radicales alifáticos de cadena larga de la sustancia.

[0044] Los productos médico-técnicos según la presente invención pueden ser además productos como por ejemplo tubos de drenaje, materiales de sutura o apósitos. El material del producto médico-técnico según otra forma de realización preferida es un metal o una aleación de metal, particularmente titanio, acero inoxidable, magnesio, tántalo o una aleación de éstos, de los cuales magnesio y/o tántalo son preferibles debido a su biotolerancia y reabsorbibilidad.

[0045] En otra forma de realización el material del producto médico-técnico es un polímero no reabsorbible o al menos un polímero reabsorbible en parte. Así, el polímero no reabsorbible puede ser una poliolefina, particularmente polietileno y/o polipropilenos, un poliéster, particularmente tereftalato de polietileno y/o tereftalato de polibutileno, una poliamida, particularmente poliamida-6 o poliamida-6,6, o una fibra natural, particularmente seda o lino. Preferiblemente el polímero al menos reabsorbible en parte es un polímero completamente reabsorbible. El polímero reabsorbible puede ser particularmente un polímero sobre la base de los monómero de láctido, glicólido, trimetilencarbonato, para-dioxanona, ϵ -caprolactona y/o hidroxibutirato, preferiblemente en forma de un co- y/o terpolímero. Según otra forma de realización un producto médico-técnico, cuyo material no es reabsorbible, con al menos un polímero reabsorbible en parte, preferiblemente completamente reabsorbible, puede ser recubierto particularmente con un polímero de los anteriormente mencionados, para de esta manera influir o regular la duración de entrada de líquidos, particularmente de líquidos corporales, a la dotación antimicrobiana.

[0046] En otra forma de realización, el material del producto médico-técnico es un material cerámico. Ventajosamente puede tratarse de un material cerámico reabsorbible, particularmente hidroxilapatita o fosfato tricálcico.

[0047] Según otra forma de realización, el producto presenta poros, preferiblemente poros interconectantes. Esto puede ser especialmente ventajoso, puesto que de esta manera hay a disposición una superficie ampliada para la dotación antimicrobiana. Por consiguiente, se puede aplicar, y en el caso del sistema de poros interconectante, introducir, una cantidad mayor de biocida o material complejo antimicrobiano en el producto a equipar.

[0048] El producto es ventajosamente esterilizable y se presenta particularmente en forma esterilizada. Como métodos de esterilización se tienen en consideración todos los métodos conocidos por el experto, particularmente irradiación, esterilización por calor, esterilización por vapor, fumigación con óxido de etileno y esterilización por plasma, que preferiblemente no perjudican la estructura química y/o las características antimicrobianas del material complejo particularmente presente en forma de una estructura de *Core Shell*. El producto médico-técnico según la invención se presenta en el estado de empleo preferiblemente de forma estéril.

[0049] El objeto de la invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de un producto médico-técnico, en el que el material complejo, particularmente en forma de una solución, se aplica desde fuera sobre el producto no dotado. En la solución se encuentran las nanopartículas de metal, particularmente nanopartículas de plata, preferiblemente, según una de las formas de realización anteriores, de manera estabilizada. La fabricación de una solución de este tipo se realiza preferiblemente a partir de ácidos poliamínicos particularmente modificados anfífilicamente y reticulados. Los polímeros de *Core Shell* fabricados de esta forma son disueltos en un disolvente orgánico y cargados a través de adición de una composición de metal con el ión de metal correspondiente. La solución fabricada de esta manera contiene iones de metal estabilizados por ácidos poliamínicos modificados anfífilicamente y particularmente reticulados y/o ramificados, y se adecua particularmente para la dotación antimicrobiana de productos médico-técnicos, especialmente para la dotación de los productos médico-técnicos ya mencionados. Preferiblemente, sin embargo, los iones metálicos de la solución estabilizados de esta forma sin embargo se reducen en presencia de un reductor adecuado, particularmente vitamina C, borhidruro de sodio, LiHBEt_3 o un aldehído, a nanopartículas de metal elementales. En el caso de la utilización de LiHBEt_3 (Li: litio, H: hidrógeno, B: boro y Et: etilo) como reductor, especies de litio boro derivados del mismo pueden conducir a una reticulación y con ello a una agregación de los ácidos poliamínicos modificados anfífilicamente y particularmente reticulados. Consecuentemente y particularmente por su biotolerancia, es especialmente preferida la utilización de vitamina C como reductor. Curiosamente, también se observó en el material complejo según la invención, particularmente en el material complejo modificado por epóxidos una autorreducción de los iones metálicos, de modo que se puede renunciar a la utilización de un reductor. Como disolventes orgánicos se pueden utilizar diversos alcoholes, particularmente isopropanol o propanol, o disolventes aromáticos, por ejemplo tolueno o xileno, así como mezclas de éstos.

[0050] Puede ser preferible además, la aplicación del material complejo antimicrobiano sobre el producto a dotar como sustancia sólida, por ejemplo, por chisporroteo, o en forma de una fusión o un aerosol.

- [0051] Preferiblemente, el material complejo antimicrobiano se aplica sobre la superficie del producto no dotado en un procedimiento de inmersión. El material complejo antimicrobiano puede además aplicarse y/o introducirse en el producto no dotado por hinchado. Para la dotación antimicrobiana de por ejemplo, materiales de sutura, redes o bandas, puede ser preferible aplicar el material biocida complejo desde fuera sobre el producto no dotado por el método de paso a través del tejido. Además, el material biocida complejo se puede aplicar sobre el producto no dotado con técnicas conocidas por el experto, como técnicas de vaciado, de extendido, de acuñación y de pulverización, particularmente compresión, laminado o raspado.
- [0052] Según otra forma de realización se aplica adicionalmente un material al menos reabsorbible en parte, preferiblemente un material completamente reabsorbible, preferiblemente un polímero, particularmente en forma de una solución, sobre la superficie del producto. Así, puede ser preferible que el producto según la invención después un revestimiento superficial con el material complejo antimicrobiano, sea provisto en un segundo procedimiento de revestimiento con una segunda capa de un polímero reabsorbible. Preferiblemente, se aplica como segunda capa un co-y/o terpolímero reabsorbible, particularmente a base de láctido, glicólido, trimetilencarbonato, hidroxibutirato, para-dioxanona y/o ϵ -caprofacton. Como materiales reabsorbibles también se adecuan alcoholes grasos, ceras y sales de ácidos grasos, particularmente estearato. Como disolvente pueden utilizarse alcoholes, ésteres alifáticos, cetonas o disolventes aromáticos, de los cuales se prefiere el etilacetato. También es posible que el polímero reabsorbible se aplique sobre el producto después un tratamiento de superficie del producto médico-técnico, particularmente después de una activación de plasma.
- [0053] Alternativamente a ello, el polímero al menos reabsorbible en parte, preferiblemente completamente reabsorbible, y el material complejo antimicrobiano pueden aplicarse conjuntamente sobre el producto médico-técnico a dotar en un proceso de revestimiento. Esto es especialmente ventajoso, dado que un proceso de revestimiento único es más económico.
- [0054] Es posible también, que se aplique sobre el producto a dotar un revestimiento de cerámica y/o de metal, particularmente según una de las dos formas de realización descritas por último, p.ej., por vaporización con plasma.
- [0055] Es además objeto de la invención un procedimiento para la fabricación de un producto médico-técnico, en el que el material complejo, particularmente en forma de una solución, adicionalmente o alternativamente a las formas de realización precedentes, se añade al material del producto durante su fabricación o se almacena en este después de la fabricación del producto por hinchado. A través de la adición al material del producto se puede lograr una distribución uniforme del material complejo antimicrobiano dentro del producto médico-técnico, así como sobre su superficie o por lo menos en capas cerca de la superficie del producto. En relación a otros detalles, particularmente en lo que concierne a la solución, así como a formas de adición alternativa del material complejo antimicrobiano al material del producto médico-técnico, particularmente como sustancia sólida o en forma de una fusión o un aerosol, se remite a la descripción ya mencionada.
- [0056] En otra forma de realización ventajosa, el material complejo antimicrobiano se mezcla con el material de producto, y a continuación se le da la forma del producto deseado, particularmente extruido, hilado, prensado, laminado, vertido o soplado. De forma especialmente preferida se hila una mezcla de polímeros y material complejo antimicrobiano en material de hilo, el cual según el tipo del polímero utilizado se puede trabajar, particularmente entrelazar, tejer o entretejer en un material reabsorbible o no reabsorbible o en un producto textil.
- [0057] La presente invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de al menos un ácido poliamínico, especialmente para la fabricación del producto según la invención, por polimerización de aminoácidos con al menos una proporción de aminoácidos trifuncionales en fase líquida, donde los aminoácidos se polimerizan sin utilización de grupos de protección. La polimerización, que en el sentido más estricto es una policondensación, se puede realizar después de la activación previa de los aminoácidos o sin activación a temperatura elevada. A continuación se describen diferentes procedimientos de polimerización. Estos pueden conducir a diferentes beneficios y diferentes ácidos poliamínicos (lineal, ramificado, estéricamente puro, racemiforme, de bajo peso molecular, de alto peso molecular).
- [0058] En una forma de realización del procedimiento según la invención se utilizan disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos para la puesta a disposición de la fase líquida. Ventajosamente, la polimerización de los aminoácidos se realiza en al menos un disolvente, seleccionado del grupo comprendiendo dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), diclorometano, tetrahidrofurano (THF), tolueno, xileno y acetato de etilo.
- [0059] En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos se activan a través de al menos una sustancia, preferiblemente una sustancia orgánica. Con ventaja particular se usa como sustancia una unión nitrogenada. Preferiblemente los aminoácidos se convierten por reacción con la sustancia en productos intermedios especialmente reactivos (intermedios), particularmente en ésteres activo, y por consiguiente se activan. Los aminoácidos activados de esta forma pueden reaccionar con grupos nucleófilos, particularmente con grupos aminos, de otros aminoácidos. Por ello se puede realizar la polimerización de los aminoácidos al ácido poliamínico en condiciones

de reacción especialmente beneficiosas, particularmente a temperatura ambiente. Con tales condiciones beneficiosas, se mantiene la estereoquímica de los aminoácidos.

[0060] En una forma de realización especial del procedimiento según la invención, los aminoácidos son activados por al menos una sustancia del grupo comprendiendo carbodiimidas, N-hidroxisuccinimida (NHS), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) y derivados derivados de ellos. Los aminoácidos también pueden ser activados por la reacción con pentaclorofenol y/o pentafluorofenol. Como carbodiimidas se pueden usar particularmente 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o dicitclohexilcarbodiimida (DCC). La utilización de EDC puede ser particularmente preferida por su buena hidrosolubilidad. Así por ejemplo, el derivado de isourea resultante tras polimerización exitosa y derivado EDC se puede eliminar de la fórmula reactiva particularmente mediante pasos de limpieza sencillos, particularmente por una extracción acuosa. En otra forma de realización puede ser útil la activación de los aminoácidos para la polimerización por DCC.

[0061] En algunos casos el potencial de activación de las carbodiimidas, particularmente de DCC, no es suficiente para una polimerización satisfactoria, puesto que los productos intermedios activados por la carbodiimidas se pueden desactivar por ejemplo particularmente por reacciones secuenciales. Estas reacciones secuenciales no deseadas pueden ser particularmente reacciones de transposición, por que los intermediarios activados, particularmente ésteres activos, se convierten en productos desactivados, particularmente compuestos de amidas, antes de que se puedan polimerizar al ácido poliamínico deseado. En tales casos puede ser útil según la invención, activar los aminoácidos a través de carbodiimidas, particularmente DCC, y otra sustancia adicional. Preferiblemente la otra sustancia reacciona con los productos intermedios activados formados por las carbodiimidas y los aminoácidos, con formación de nuevos preferiblemente reactivados productos intermedios, particularmente bajo formación de ésteres activos. Los productos intermedios más activos fabricados de esta manera, reaccionan especialmente rápido con los grupos aminos de los aminoácidos empleados para la polimerización. De esta manera se puede evitar de forma particularmente ventajosa una desactivación de productos intermedios activos. Particularmente es posible por consiguiente la fabricación de un ácido poliamínico, por ejemplo un ácido poliamínico con un GP deseado (grado de polimerización).

[0062] En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos se activan por dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida (NHS).

[0063] En una otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos se activan por dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-Hidroxibenzotriazol (HOBT).

[0064] Los aminoácidos también pueden ser activados por cloruro de tionilo (SOCl_2) en DMF como disolvente, con lo que la activación se realiza preferiblemente a través de una transformación con DMF-catalizado con cloruro de tionilo (SOCl_2).

[0065] Los aminoácidos también pueden ser polimerizados por calentamiento en fase líquida (p.ej. agua). Se lleva a cabo con especial ventaja mediante el calentamiento una reacción de condensación entre los grupos aminos y carboxilos de los aminoácidos bajo disociación de agua y conformación de enlaces amídicos. La reacción de condensación se lleva a cabo particularmente a una temperatura (temperatura de reacción) de entre 100 y 170 °C, particularmente entre 110 y 160 °C. El enlace de los monómeros-aminoácidos se realiza particularmente durante un periodo de 8 hasta 96 horas, preferiblemente durante aprox. 96 horas. Ventajosamente, la reacción se puede llevar a cabo a diferentes temperaturas, particularmente con dos temperaturas diferentes. De forma especialmente ventajosa la polimerización se puede llevar a cabo con temperaturas de aprox. 160 °C y aprox. 120 °C. Preferiblemente la formulación de reacción se conduce en primer lugar a una temperatura de aprox. 140 °C y se mantiene durante aprox. 48 horas a esa temperatura. A continuación, la formulación de reacción se enfría preferiblemente a una temperatura de aprox. 110 °C y se mantiene a esa temperatura durante otras aprox. 48 horas. Preferiblemente se utilizan como concentraciones iniciales para los aminoácidos concentraciones de entre 2 y 20 mol/l, particularmente de entre 5 y 17 mol/l, preferiblemente una concentración de aprox. 15 mol/l.

[0066] También puede ser preferible según la invención, que los aminoácidos se activen por sililación, particularmente por reacción con hexametildisilazano (HMDS). Con la sililación surgen aminoácidos sililados, con que los heteroátomos de los aminoácidos se unen como mínimo parcialmente de forma covalente con grupos sililos, particularmente con grupos trimetilsililos. Los aminoácidos activados de esta manera se pueden polimerizar para dar ácido poliamínico.

[0067] Un método de fabricación adecuado y preferido es la fabricación fermentativa de los ácidos poliamínicos, particularmente de polilisina, con ayuda de bacterias. De esta manera pueden ser producidos ácidos poliamínicos estéricamente puros en condiciones beneficiosas.

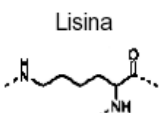
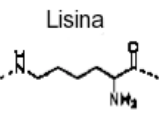
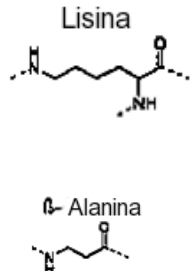
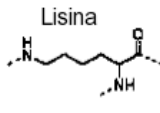
[0068] Los ácidos poliamínicos fabricados se pueden depurar particularmente por filtración y/o diálisis. En ácidos poliamínicos catiónicos, particularmente policatiónicos, se realiza la purificación con ventaja particular con ayuda del llamado método CMC (carboximetilcelulosa).

En el método CMC los ácidos poliamínicos forman con la carboximetil celulosa polianiónica soluble en ambiente acuoso-básico agregados estables preferiblemente insolubles. Estos agregados se pueden segregar por filtración del ambiente

acuoso y particularmente ser lavados a menudo a voluntad. Por consiguiente se pueden eliminar todas las impurezas. La liberación de los ácidos poliamínicos de los agregados insolubles se realiza preferiblemente por la acidificación en ambiente acuoso, puesto que de esta manera la carboximetil celulosa protonada (CMC) permanece insoluble y los ácidos poliamínicos pasan a solución. Eventualmente con la aplicación del método CMC se puede renunciar a la fase de diálisis para la limpieza de los ácidos poliamínicos. Por elección adecuada del parámetro, particularmente del valor pH de la concentración, de la velocidad de adición y del tipo de la carboximetil celulosa utilizada, se puede lograr que aminoácidos individuales y oligómeros del ácido poliamínico no formen ningún agregado con CMC y pueden ser eliminados ventajosamente por los pasos de lavado. Preferiblemente con ayuda de los procedimientos según la invención descritos anteriormente, se reconstituyen ácidos poliamínicos ramificados, particularmente hiperramificados, particularmente homoácidos poliamínicos, preferiblemente poli-s-lisina. Respecto a otros detalles se hace referencia a la descripción precedente.

[0069] En la siguiente tabla se presenta una vista general de diferentes posibilidades de fabricación de ácidos poliamínicos con el ejemplo de homo- y heteropolilisina.

[0070] Vista general de las polimerizaciones de lisina

	1.) Policondensación clásica	2.) Polimerización mediante EDC	3.) Polimerización mediante DCC/NHS	4.) Polimerización mediante CDI
Monómero insertado	Lisina o Lisina*HCl/NaOH	Lisina*HCl	Lisina /Alanina	Lisina
Medio de reacción	Agua	Agua	Acetato de etilo	Acetato de etilo
Temperatura de reacción (tiempo)	160 °C (2d)/120 °C (2)	RT (7 d)	RT (10 d)	RT (4 d)
Reactivo de activación [Equ.]	-	1-Etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida [3.0]	Diciclohexil-carbodiimida [1.4], N- Hidroxi-succinimida [3.7]	Carbonildiimidazol [2.6]
Tratamiento	Diálisis	Diálisis	Filtración, Extracción de Soxhlet, Diálisis	Filtración, Diálisis
Unidades de monómeros (UM) de los polímeros sintetizados				

[0071] El ácido poliamínico es modificado anfífilicamente en fase líquida. Para la producción de la fase líquida se tienen en consideración particularmente disolventes orgánicos o mezclas, particularmente butanol terciario. Preferiblemente el ácido poliamínico se calienta y se suspende en fase líquida p.ej. de butanol terciario. A esta solución o suspensión de ácido poliamínico a modificar, se añade el epóxido previsto para la modificación anfífilica. La reacción de modificación se realiza preferiblemente a temperaturas en el área de 30 hasta 80°C, particularmente 40 hasta 60°C y el producto obtenido se depura por diálisis.

[0072] La invención comprende además, la utilización de un material complejo de nanopartículas de metal y de macromoléculas, donde las macromoléculas se forman al menos en parte de un ácido poliamínico y particularmente envuelven a modo de envoltura cada nanopartícula, como biocida en un producto médico-técnico. En cuanto a otras características y detalles se hace referencia a la descripción precedente.

[0073] El producto según la invención presenta características biocompatibles, particularmente de compatibilidad con el tejido, y simultáneamente características antimicrobianas o biocidas extremadamente eficaces, debido a la estructura molecular y la estructura de su dotación. La dotación del material complejo de sustancias propias del cuerpo o de sustancias compuestas por conexiones propias del cuerpo, y/o por sustancias al menos esencialmente tolerables por el cuerpo, garantiza la anteriormente mencionada biotolerancia del producto dotado de forma antimicrobiana.

[0074] Las características antimicrobianas de la dotación se basan tanto en el efecto biocida de las nanopartículas de

metal, particularmente nanopartículas de plata, así como también en el efecto biocida del ácido poliamínico, particularmente de la poli-ε-lisina. La reunificación de estas sustancias con efecto antimicrobiano en forma de un material complejo, condiciona su eficacia alta contra microorganismos o gérmenes particularmente dañinos. Con particular ventaja, se puede conseguir con una estructura de *Core Shell* del material complejo, por una parte la estabilización de la nanopartícula de metal en solventes no polares y con ello impedir una pérdida y una acumulación incontrolable del metal. Por otra parte la cubeta hidrófoba (Shell) de la estructura *Core-Shell* proporciona la adherencia de la dotación particularmente sobre la superficie del producto. De esta manera se puede reducir el riesgo de una liberación incontrolada o también continua del metal al entorno, particularmente al tejido de cuerpo circundante. Por consiguiente a este respecto, se pueden debilitar esencialmente impedir posibles efectos secundarios.

[0075] Otras características de la invención resultan de la descripción que aparece a continuación de formas de realización preferidas por medio de ejemplos. Aquí, las características de la invención pueden estar realizadas de forma individual o en combinación entre sí. Las formas de realización descritas sirven únicamente para la aclaración y para la mejor comprensión de la invención y no deben interpretarse de ninguna manera de forma restrictiva.

Ejemplo 1: producción de ε -poli-L-lisina

[0076] A una solución de 0.200 g de L-clorhidrato de lisina en 4 ml de agua (dest.) a temperatura ambiente se añadieron 0.627 g de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil] hidrocloreuro de carbodiimida en cinco porciones, donde la solución de reacción se removió durante 24 horas entre dos adiciones. Después del final de la polimerización la mezcla reactiva se dializó contra agua (membrana de diálisis con un *Cut-off* de 2000 g/mol) y a continuación se obtuvo el polipéptido. (Rendimiento: 0,016 g [9 %]).

Ejemplo 2: polimerización de L-lisina a través de adición de DCC/NHS

[0077] A una suspensión incolora removida de 200 mg de L-lisina (1.37 mmol, 1.0 equivalente) en 5 ml acetato de etilo se añadieron 566 mg (2.74 mmol, 2.0 equivalente) de dicitohexilcarbodiimida y 316 mg (2.74 mmol, 2.0 equivalente) de N-hidroxisuccinimida (NHS). La suspensión lechosa fue removida durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación fue reducida a través de la eliminación del disolvente hasta el secado. La sustancia sólida resultante se mezcló con 20ml de agua y la suspensión incolora resultante se centrifugó (10 minutos a 4.000 rotaciones por minuto). La sustancia sólida incolora separada se lavó dos veces, cada una con 10 ml de agua. Las fases claras acuosas unidas se redujeron a aprox. 10 ml, con lo que se dio una turbidez. La suspensión resultante se filtró y el producto filtrado fue dializado contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 55 mg de poli-L-lisina incolora (0.43 mmol de unidades de lisina, rendimiento: 33 %).

Ejemplo 3: alternativa al ejemplo 2

[0078] A una suspensión incolora removida de 10.221g L-lisina (0.070 mol, 1.0 equ.) en 180 ml de acetato de etilo se añadieron 24.426 g de dicitohexilcarbodiimida (0.118 mol, 1.7 equ.) y 26.963 g de N-hidroxisuccinimida (0.234 mol 3.4, 3.4 equ.). La suspensión lechosa se removió 10 días a temperatura ambiente y a continuación se redujo hasta el secado por la eliminación del disolvente al vacío. La sustancia sólida resultante se mezcló con 200 ml de agua y la suspensión se filtró y se lavó con respectivamente 100 y 200 ml de agua. Las fases acuosas unidas se redujeron, con lo que se dio una turbidez, y a continuación se liofilizaron. La sustancia sólida anhidra se depuró a continuación durante cinco días por la extracción Soxhlet con etanol. El residuo en la carcasa Soxhlet se secó y se disolvió en agua. Los radicales extraídos de la carcasa fueron eliminados por filtración. La solución acuosa se dializó contra agua (MWCO 2000 g/mol), con lo que el disolvente se renovó en total siete veces tras respectivamente 12 h. De la diálisis se obtuvieron después de la reducción 1.730g de polímero incoloro.

Ejemplo 4: sililación de L-lisina con hexametildisilazano (HMDS)

[0079] Se suspendieron 9.14 g de L-clorhidrato de lisina (0.05 mol, 1.0 equivalente) en 53 ml de hexametildisilazano (41.02 g, 0.254 mmol, 5.1 equivalente) y la suspensión se calentó a 130 °C. Después de 8 horas se obtuvo una solución amarilla. Después de 24 horas la solución se hizo marrón oscuro. Se eliminó el hexametildisilazano restante al vacío (63 °C, 20 mbar) y se obtuvo una masa oleaginosa marrón oscura. Mediante destilación (90 °C, 0.1 mbar) se obtuvieron 5.68 g de aceite incoloro de L-lisina sililada. Con un grado de sililación de 1.9 por molécula de lisina se calculó un rendimiento de 40 % en relación a la L-Lysina empleada.

Ejemplo 5: polimerización de la L-Lisina sililada

[0080] Se calentaron 2.860 mg de la L-lisina sililada (aprox. 0.012 mol de proporción de lisina y aprox. 0.023 mol, 1.0 equivalente, proporción de trimetilsilil) bajo reflujo a 80 °C y se añadieron por goteo 1.0 ml de isopropanol (0.785 g, 0.013 mol, 0.6 equivalente). Se formó lentamente una sustancia sólida naranja en un líquido amarillo claro. Después de 8 horas se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron otros 1.4 ml de isopropanol. Después de una hora se añadieron 2 ml de agua y todo el disolvente así como el hidroxitrimetilsilano resultante se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en agua y se dializó contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 60 mg de polímero amarillento

(aprox. 4 % de rendimiento).

Ejemplo 6: policondensación

5 [0081] Se disolvieron 7.422 g de L-lisina $\cdot$ H₂O (0.045 mol) en 5.0 ml de agua en baño de ultrasonido. A continuación, se eliminó tanta agua en el evaporador rotatorio, hasta que se dio una turbidez, la cual con aire pasó a una solución viscosa clara. Por diferencia de ponderación ocurrió que restaron 3.0 ml de agua como disolvente. La solución acuosa de L-lisina se calentó a 160 °C (temperatura de baño de aceite) bajo reflujo y se removió durante 2 días. A continuación se templó a 120 °C y se removió otros 2 días. Durante la reacción se condujo regularmente por pocos minutos una
10 ligera corriente de nitrógeno a través del dispositivo para eliminar agua. Después de la reacción finalizada se enfrió a temperatura ambiente y la masa naranja muy densa se disolvió en agua y a continuación se dializó contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 2.278 g de polímero (rendimiento: aprox. 37 %).

Ejemplo 7: reticulación de ϵ -poli-L-lisina mediante ácido cítrico

15 [0082] En primer lugar se realizó una polimerización de 0.200 g de L-clorhidrato de lisina (1.00 equivalente) según el ejemplo 1. A continuación, se añadió después de 24 horas desde la última adición de EDC una solución recién preparada de 0.011 g de ácido cítrico (0.055 mmol, 0.05 equivalente) y 0.032 g de EDC-HCL (0.167 mmol, 0.15 equivalente) en 1 ml agua. Para una reticulación más alta se utilizaron con el mismo procedimiento e igual
20 planteamiento 0.021 g de ácido cítrico (0.110 mmol, 0.10 equivalente) y 0.064 g de EDC-HCL (0.334 mmol, 0.30 equivalente).

Ejemplo 8: modificación de ϵ -poli-L-lisina

25 [0083] Se suspendieron 501.5 mg (3.912 mmol UM, 1.00 equ.) de poli- ϵ -lisina (PL) en 30 ml tert-butanol y la suspensión se removió a 50 °C bajo reflujo. Después de 15 minutos se añadieron 1516.0 mg (5.079 mmol, 1.31 equ.) de hexadecil glicidil éter (HGE). La suspensión se removió otras 20 horas a 50 °C. Después de la eliminación del disolvente en el evaporador rotativo, el producto bruto seco se disolvió en 50 ml de isopropanol a 40 °C, y a continuación se dializó contra isopropanol (MWCO 2000 g/mol). De la diálisis se obtuvieron después de la eliminación del disolvente 1067.3 mg
30 del HGE-PL hidrofobamente modificado. En el PL hidrofobamente modificado por HGE, se determinó, a través de la prueba TNBS, donde se evalúa cuantitativamente en busca de grupos aminos, un grado de modificación del 73 % de los grupos aminos libres del PL.

[0084] Con la utilización de 0,43 o 0,83 de HGE equivalente se obtienen grados de modificación de 10 o 47 %.

Ejemplo 9: reticulación y modificación de polilisina producida fermentativamente

[0085] A una solución de 500.3 mg de ϵ -lisina (3.903 mmol UM, -NH₂, 1.00 equ., Chisso Corp., Japón, Lot. D3050804) en 10 ml de agua desionizada, se añadió una solución recién preparada de 38.4 mg de ácido cítrico (0.201 mmol, 0.05 equ.) y 116.1 mg de EDC $\cdot$ HCl (0.604 mmol, 0.15 equ.) en 3 ml de agua desionizada. La mezcla se removió a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces se redujo y liofilizó. El producto bruto (aprox. 3.32 mmol -NH₂, 1.00 equ.) se suspendió en 30 ml de butanol terciario y la suspensión se hirvió a 50 °C bajo reflujo. Después de 15 minutos se añadieron 1301.1 mg (4.359 mmol, aprox. 1.31 equ.) de éter de hexadecilo y de glicidilo y la suspensión se removió otras 20h a 50 °C. Después de la eliminación del disolvente el producto bruto seco se disolvió en
45 50 ml de isopropanol a 40 °C y la solución se dializó a continuación contra isopropanol (MWCO 2000 g/mol). De la diálisis se obtuvo después de la eliminación del disolvente el polímero deseado (ϵ -poli-lisina reticulada con ácido cítrico y modificado por GEHE).

Ejemplo 10: carga del artículo de polímero con nitrato de plata (I) y reducción

50 [0086] Se disolvieron en atmósfera de nitrógeno 10 mg de ϵ -poli-L-lisina modificada en 7,6 ml de tolueno y se añadieron 5,7 mg de AgNO₃ en tres porciones (24 horas de removido después de cada adición). Se obtuvo una solución clara y estable de plata(1)-polímero-tolueno. Se diluyeron 0,1 ml de la solución de plata(1)-polímero-tolueno (contenido: 0,13 mg de polímero, 0,05 mg de AgNO₃) con 2 ml de i-propanol y se mezclaron con 0,03ml de una solución de ácido L-ascórbico de 0,02 M (en i-propanol). La solución se tiñó de amarillo intenso. Alternativamente se pueden diluir 0,1 ml de la solución de plata(1)-polímero-tolueno (contenido: 0,13 mg de polímero, 0,05 mg de AgNO₃) con 2 ml de i-propano y mezclarlos con 0,06 ml de una solución diluida de 0,01 M (M: molaridad) Li[HBET₃] (en THF). La solución se tiñe igualmente de amarillo intenso.

Ejemplo 11: carga del artículo de polímero con nitrato de plata(1) sin reductores

[0087] El HGE-PL del ejemplo 8 se disolvió en atmósfera de argón en tolueno y se añadió nitrato de plata en porciones (AgNO₃). Con ello se pudieron disolver en 50.0 mg de HGE-PL 19.03 mg de nitrato de plata (corresponde a 38.1 % en

peso). La capacidad de absorción de la plata en este caso se aumentó en seis veces en comparación con una modificación con ácidos grasos. Otra ventaja de la modificación HGE consiste en características de autorreducción. En la carga de HGE-PL con nitrato de plata al cabo de algún tiempo las nanopartículas de plata toman un color amarillo hasta castaño. El nitrato de plata puede reducirse en HGE-PL por lo tanto sin adición de reductores. La reducción de la plata iónica en plata neutra se realiza bajo oxidación simultánea del grupo hidróxido formado por el grupo epóxido adyacente a grupos aminos secundarios, al grupo cetogénico. Esta auto-reducción puede ser soportada adicionalmente por el aporte de calor (1 h a 90 °C). La reducción del nitrato de plata se puede acelerar si se desea, también a través de adición de reductores como por ejemplo ácido ascórbico.

Ejemplo 12: fabricación de películas en portaobjetos de vidrio

[0088] Para la fabricación de una película se aplicó una solución de plata (0)- polímero sobre una superficie marcada de aprox. 1 cm² de un portaobjetos de vidrio como modelo de un producto medicinal con una pipeta. El portaobjetos se colocó sobre una placa de calefacción y el disolvente se evaporó. Al mismo tiempo se removió con la pipeta la solución cada vez más concentrada sobre el vidrio, de modo que se formó una película en la zona marcada. El complejo de nanopartículas de metal y ácido poliamínico modificado se puede esterilizar como tal o conjuntamente con el producto medicinal, p.ej. esterilizado por calor (4 horas a 180 °C).

Ejemplo 13: pruebas bacterianas

[0089] Para las pruebas bacterianas se produjeron películas de aprox. 1 cm² sobre portaobjetos de vidrio: 4 µg de plata en 40 µg de polímero o 10 µg de plata en 100 µg de polímero. Para la preparación de las células bacterianas se inocularon 50 ml de medio de cultivo estándar estéril de la compañía Merck con µl 100 de suspensión de células Staphylokokkus Aureus (aprox. 10¹¹ células por ml) en PBS (buffer fosfato salino, pH 7.0) y se incubaron mediante agitación durante 6 horas a 37 °C. Después de centrifugar la suspensión de bacterias, las células se lavaron dos veces con PBS (pH 7.0), luego se resuspendieron con PBS y se diluyeron con PBS a una concentración de 5 x 10⁸ células por ml. La concentración celular se comprobó por absorción a 600 nm. Las películas fabricadas se lavaron en PBS durante 2 minutos y se rociaron con la suspensión de bacterias. A continuación, los portaobjetos se colocaron cada uno en una placa de Petri y se añadieron 25 ml de agar de crecimiento (1.5 % en peso de agar en medio de crecimiento se calentó durante 5 minutos a 100 °C y se enfrió rápidamente a 40 °C). Después se incubaron las placas de Petri a 37 °C. Las películas con una cantidad mínima de plata de 10 µg por cm² impidieron el crecimiento de las células Staphylokokkus Aureus rociadas en más de un 99 %.

REIVINDICACIONES

1. Producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana de un material complejo de nanopartículas de metal y de macromoléculas, donde las macromoléculas están formadas al menos en parte por ácidos poliamínicos modificados anfífilicamente, que contienen unidades de aminoácidos, que además de los grupos funcionales insertados en el enlace de péptidos, muestran al menos otro grupo funcional y al menos una parte de estos grupos está modificada con sustancias portadoras de radicales hidrófobos vía enlaces covalentes, **caracterizado por el hecho de que** los radicales hidrófobos están enlazados por reacción de sustancias portadoras de al menos un grupo epoxi con el al menos otro grupo funcional y/o con al menos un grupo amino de una unidad de aminoácido portadora de al menos un grupo amino como grupo funcional adicional con mantenimiento de una función amina, a los ácidos poliamínicos.
2. Producto médico-técnico según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la dotación está prevista por lo menos en una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento.
3. Producto médico-técnico según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** la dotación está prevista en el interior del producto.
4. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** cada nanopartícula de metal está envuelta en forma de carcasa por al menos un ácido poliamínico modificado.
5. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos son ácidos homo- y/o heteropoliamínicos, particularmente ácidos homopoliamínicos.
6. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos están compuestos por unidades de aminoácidos naturales y/o sintéticas, particularmente por unidades de aminoácidos naturales.
7. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos contienen al menos una unidad de aminoácido básica, ácida y/o con contenido de azufre, particularmente al menos un aminoácido del grupo comprendiendo cisteína, metionina, triptófano, histidina, arginina, lisina, ornitina, ácido aspártico, ácido glutámico y sus derivados, donde preferiblemente al menos un 50 % de las unidades de aminoácidos de un ácido poliamínico están formadas por tales unidades de aminoácidos.
8. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos muestran una estructura lineal.
9. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos son ácidos poliamínicos ramificados, particularmente fuertemente ramificados y/o reticulados.
10. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos están formados exclusivamente por aminoácidos que presentan al menos otro grupo funcional.
11. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos aún no modificados están formados exclusivamente por unidades de aminoácidos, en las que el al menos otro grupo funcional es un grupo nucleófilo, particularmente un grupo amino, y donde el grupo amino es preferiblemente un grupo amino primario, que está transformado en un grupo amino secundario por la adición del radical hidrófobo.
12. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por es el hecho de que** el ácido poliamínico es polilisina, particularmente poli- α -lisina y/o poli- ϵ -lisina, preferiblemente poli- ϵ -lisina.
13. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el ácido poliamínico aún no modificado posee un peso molecular en el área de 500 hasta 1.000.000 g/mol, particularmente de 3.000 hasta 100.000 g/mol.
14. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el ácido poliamínico está modificado anfífilicamente con por lo menos un éter de glicidilo con por lo menos un radical alifático.
15. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el radical hidrófobo es un radical alifático lineal con un número preferiblemente par de átomos de carbono.
16. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el radical hidrófobo, particularmente alifático, presenta 8 hasta 24, particularmente 12 hasta 20, preferiblemente 16 y/o 18 átomos de carbono.

17. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones 14 hasta 16, **caracterizado por el hecho de que** el éter de glidicilo es un hexadecil glidicil éter y/o octadecil glidicil éter.
- 5 18. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el ácido poliamínico aún no modificado presenta una estructura globular, particularmente está ramificada y/o reticulada.
- 10 19. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos están reticulados con un componente reticulante, particularmente con un epóxido polifuncional o un ácido carboxílico polifuncional.
- 20 20. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las nanopartículas de metal son nanopartículas de oro, plata, cobre o zinc, de las cuales se prefieren las nanopartícula de plata.
- 15 21. Producto médico-técnico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las nanopartículas de metal muestran un diámetro de 0,5 a 20 nm, particularmente 1 hasta 20 nm, preferiblemente 1 hasta 14 nm.
- 20 22. Procedimiento para la fabricación del producto médico-técnico según una de las reivindicaciones 1 hasta 21, **caracterizado por el hecho de que** la dotación antimicrobiana, particularmente en forma de una solución, se aplica desde fuera sobre el producto no dotado y/o se introduce en el interior del material del producto durante su fabricación.
- 25 23. Procedimiento para la fabricación de al menos un ácido poliamínico, especialmente para la fabricación del producto médico-técnico según una de las reivindicaciones 1 hasta 21, por polimerización de aminoácidos, que son al menos en parte aminoácidos trifuncionales, en fase líquida, **caracterizado por el hecho de que** los aminoácidos se polimerizan sin utilización de grupos de protección y el ácido poliamínico es modificado anfífilicamente en fase líquida, con lo que se añade a una solución o suspensión del ácido poliamínico a modificar un epóxido previsto para la modificación anfífila.
- 30 24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado por el hecho de que** la polimerización de los aminoácidos se realiza a temperaturas en el área de 80 hasta 200 °C, particularmente de 100 hasta 180 °C, preferiblemente de 140 hasta 160 °C.
- 35 25. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado por el hecho de que** los aminoácidos se activan para la polimerización.
- 40 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 23 hasta 25, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos poliamínicos, particularmente ácidos poliamínicos lineales, se reticulan, particularmente antes de la modificación.
- 45 27. Material complejo de nanopartículas de metal y de macromoléculas, donde las macromoléculas se forman al menos en parte de ácidos poliamínicos modificados anfífilicamente, que además de los grupos insertados en el enlace de péptidos muestran al menos otro grupo funcional y al menos una parte de estos grupos funcionales está modificada con sustancias portadoras de radicales hidrófobos vía enlaces covalentes, **caracterizado por el hecho de que** los radicales hidrófobos están ligados por adición de sustancias portadoras de grupos epoxi al al menos otro grupo funcional y/o con al menos un grupo amino de una unidad de aminoácidos portadora de al menos un grupo amino como grupo funcional adicional con mantenimiento de una función amina, a los ácidos poliamínicos.
28. Uso del material complejo según la reivindicación 27 como biocida, particularmente en un producto médico-técnico.