

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 819**

51 Int. Cl.:
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00992538 .9**
96 Fecha de presentación: **29.11.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1265650**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

54 Título: **COMPOSICIONES DE POLÍMEROS QUE CONTIENEN COLOIDES DE SALES DE PLATA.**

30 Prioridad:
15.12.1999 US 461846

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:
C.R. BARD, INC.
730 CENTRAL AVENUE
MURRAY HILL NEW JERSEY 07974, US

72 Inventor/es:
TERRY, Richard

74 Agente/Representante:
Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás

ES 2 376 819 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

Composiciones de polímeros que contienen coloides de sales de plata

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere generalmente a composiciones de polímeros y a su uso para fabricar o recubrir artículos, como dispositivos médicos. Más en concreto la invención se refiere a composiciones antimicrobianas que contienen un polímero y sales oligodinámicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Durante muchos años la plata y las sales de plata se han usado como agentes antimicrobianos. Un uso medicinal temprano de la plata fue la aplicación de soluciones acuosas de nitrato de plata para prevenir la infección ocular en recién nacidos. Las sales de plata, los coloides y los complejos se han usado también para prevenir y controlar la infección. Por ejemplo, la plata metálica coloidal se ha usado tópicamente para conjuntivitis, uretritis y vaginitis.

15 Se ha encontrado también que otros metales, como el oro, el cinc, el cobre y el cesio, poseen propiedades antimicrobianas, tanto en solitario como en combinación con plata. Se ha demostrado que estos y otros metales aportan comportamiento antimicrobiano incluso en cantidades muy pequeñas, una propiedad referida como "oligodinámica".

20 Adicionalmente, la plata se conoce por su uso antimicrobiano con dispositivos médicos, como catéteres, cánulas y endoprótesis. Un planteamiento convencional para obtener dispositivos médicos antimicrobianos es la deposición de plata metálica directamente en la superficie del sustrato, por ejemplo, por recubrimiento por vapor, recubrimiento por pulverización o recubrimiento por haz iónico. Sin embargo, estas técnicas de recubrimiento por deposición sin contacto adolecen de muchos inconvenientes. Algunos de estos inconvenientes son baja adhesión, falta de uniformidad del recubrimiento, y la necesidad de condiciones de procesamiento especiales, como preparación en la oscuridad debido a la sensibilidad a la luz de algunas sales de plata. Un inconveniente especial de estos recubrimientos es que los procedimientos mediante los cuales se forman los recubrimientos no recubren adecuadamente áreas ocultas o confinadas, como la luz interior de un catéter o una endoprótesis. Adicionalmente, estos procedimientos producen recubrimientos que son en buena medida como la plata metálica en el sentido de que no liberan plata del recubrimiento y requieren contacto con el recubrimiento para proporcionar acción antimicrobiana. Aunque pueden depositarse altas concentraciones de plata en el sustrato, se libera muy poca plata iónica libre ante la exposición a fluido acuoso. En consecuencia, estos recubrimientos proporcionan sólo una actividad antimicrobiana limitada. Esencialmente retardan la colonización de agentes microbianos en la superficie del dispositivo. Sin embargo, como no liberan suficientes iones de plata en fluidos acuosos, ofrecen una protección escasa o inexistente frente a las bacterias transportadas en el cuerpo durante la inserción del dispositivo y no inhiben la infección en el tejido circundante.

30 Otro procedimiento de recubrimiento plata en un sustrato implica deposición o electrodeposición de plata desde la solución. Algunos de los inconvenientes de estos procedimientos son baja adhesión, baja captación de plata en el sustrato, necesidad de preparación de la superficie y altos costes laborales asociados con las operaciones de inmersión multietapa requeridas habitualmente para producir los recubrimientos. Los problemas de adhesión se han abordado mediante la inclusión de agentes de deposición y agentes de estabilización, como metales de oro y platino, o mediante la formación de complejos químicos entre un compuesto de plata y la superficie del sustrato. Sin embargo, la inclusión de componentes adicionales aumenta la complejidad y el coste de producción de dichos recubrimientos.

40 En muchos dispositivos médicos, se prefiere tener un recubrimiento lubricante en el dispositivo. Los recubrimientos lubricantes ayudan a la inserción del dispositivo, reducen el traumatismo en los tejidos y reducen la adhesión de bacterias. Otro inconveniente de los procedimientos convencionales que aplican plata y otros metales directamente en la superficie de un dispositivo médico para el cual se desea también un recubrimiento lubricante es que debe aplicarse un segundo recubrimiento lubricante al dispositivo sobre el recubrimiento antimicrobiano, lo que añade coste y tiempo a la fabricación.

45 Algunos de estos recubrimientos liberan, en grados variables, iones de plata en la solución o el tejido alrededor del sustrato. Sin embargo, la activación de dichos recubrimientos requiere a menudo condiciones que no son adecuadas para su uso con implantes médicos, como catéteres, endoprótesis y cánulas. Estas condiciones incluyen abrasión de la superficie del recubrimiento, calentamiento a una temperatura superior a 180°C, contacto con peróxido de hidrógeno y tratamiento con una corriente eléctrica.

50 Otro planteamiento convencional para obtener dispositivos médicos antimicrobianos es la incorporación de plata, sales de plata y otros compuestos antimicrobianos en el material de sustrato polimérico a partir del cual se forma el artículo. Puede incorporarse físicamente un metal oligodinámico en el sustrato polimérico según una diversidad de formas. Por ejemplo, una solución líquida de una sal de plata puede sumergirse, pulverizarse o extenderse sobre el polímero sólido, por ejemplo, en forma de granzas, antes de la formación del artículo polimérico. Alternativamente, puede mezclarse una forma sólida de la sal de plata con una resina polimérica finamente dividida o licuada, que a continuación se moldea en el artículo. Además, el compuesto oligodinámico puede mezclarse con monómeros del material antes de la polimerización.

60 En este planteamiento existen varias desventajas. Una de estas desventajas es que se requieren cantidades mayores del material oligodinámico para proporcionar actividad antimicrobiana eficaz en la superficie del dispositivo. Una segunda desventaja es que es difícil producir artículos que permitan la liberación del material oligodinámico ya que los polímeros de la mayoría de los dispositivos absorben poca agua, o ninguna, para ayudar a la difusión y liberación del material oligodinámico, lo que da como resultado artículos que proporcionan sólo un efecto antimicrobiano limitado.

Otro planteamiento adicional para obtener dispositivos médicos antimicrobianos es la incorporación de agentes

5 oligodinámicos en un recubrimiento polimérico que a continuación se aplica a la superficie del artículo. Normalmente, se incorpora un agente oligodinámico en la solución del recubrimiento en forma de una solución o una suspensión de partículas del agente oligodinámico. Algunos de los problemas asociados a este planteamiento son baja adhesión del recubrimiento al sustrato, sedimentación y aglomeración de las partículas oligodinámicas y actividad antimicrobiana inadecuada con paso del tiempo.

10 La sedimentación de partículas del agente oligodinámico tiene lugar como consecuencia del tamaño y la densidad de las partículas. La sedimentación de las partículas a partir de dichas soluciones puede causar cambios impredecibles en la concentración del agente oligodinámico en la composición. Estos cambios en la concentración iónica dan lugar a varios inconvenientes para la producción de productos comerciales. En primer lugar, los cambios impredecibles en la concentración del agente oligodinámico hacen difícil producir una composición que tenga una concentración específica de iones antimicrobianos y, así, una eficacia en particular. Adicionalmente, estos cambios hacen difícil producir múltiples lotes de la composición que tengan la misma concentración antibacteriana. Además, la concentración de los iones antimicrobianos puede afectar a otras propiedades de la composición, como sus propiedades adhesivas y de lubricación. La consistencia de la actividad antimicrobiana es esencial en la producción de dispositivos médicos.

15 Otro problema asociado con suspensiones de partículas es la aglomeración de las partículas. La aglomeración de partículas produce tamaños de partícula mayores que aumentan la sedimentación de partículas de la solución. Adicionalmente, la aglomeración de partículas en suspensiones y soluciones del recubrimiento puede producir partículas en el recubrimiento que son suficientemente grandes para ser perceptibles al tacto en la superficie recubierta. A los artículos producidos mediante el uso de dichos recubrimientos se les asocia una comodidad reducida del paciente y, por tanto, no son deseables.

20 Muchos investigadores han intentado superar estos problemas. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.592.920 para Murtfeldt y col. desvela un procedimiento que intenta superar los problemas de sedimentación y aglomeración en la técnica a través del uso de un metal pulverizado que tenga un tamaño de partícula de 30 micrómetros o menos. El recubrimiento de la patente de Murtfeldt muestra, sin embargo, varias desventajas. Por ejemplo, el recubrimiento de Murtfeldt muestra baja adhesión que se supera mediante el uso de los siguientes procedimientos. En primer lugar, la patente de Murtfeldt recomienda el pretratamiento del catéter para lixiviar los compuestos no deseables que interfieren en la adhesión del recubrimiento a la superficie del catéter. En segundo lugar, la patente de Murtfeldt recomienda el uso de un compuesto puente, o cebador, para fijar el recubrimiento a la superficie del catéter para aumentar la adhesión. Así se añade una etapa de fabricación adicional a la fabricación de un dispositivo recubierto. Además de estas desventajas, es probable que el procedimiento usado para fabricar y recubrir los catéteres en Murtfeldt produzca los problemas de sedimentación y aglomeración incluso con el uso de plata que tenga tamaños de partícula menores.

35 La patente de EE.UU. nº 4.849.223 para Pratt y col. intenta superar la sedimentación y aglomeración de las partículas de esta invención usando soluciones que contienen altas concentraciones de sólidos de polímeros o monómeros y que, así, son viscosos. La suspensión de las partículas en soluciones de recubrimiento de alta viscosidad que contienen sólidos ricos en polímeros es un procedimiento común para reducir la sedimentación y aglomeración de las partículas. Los recubrimientos hechos mediante este procedimiento son habitualmente muy gruesos y, como consecuencia, a menudo no son uniformes. Los recubrimientos gruesos son también más costosos, se secan más lentamente que los recubrimientos finos y son más difíciles de fabricar. Los recubrimientos de la patente de Pratt también muestran baja adhesión. Para aumentar la adhesión, la patente de Pratt recomienda usar materiales de recubrimiento que sean similares al sustrato que se recubrirá, con pretratamiento de la superficie del sustrato antes de aplicar la composición del recubrimiento, o aplicando una capa de recubrimiento adicional entre el sustrato y el recubrimiento.

45 La patente de EE.UU. nº 5.019.096 para Fox, Jr. y col. desvela un procedimiento para aumentar la actividad antibacteriana de la plata incorporando una cantidad sinérgica de clorhexidina y una sal de plata en un polímero de formación de matriz. El polímero es de tal forma que permite liberar el agente antimicrobiano durante un periodo de tiempo extendido. Fox, sin embargo, se basa en la dispersión de las partículas de plata en las soluciones del recubrimiento y será susceptible a problemas asociados con la sedimentación y aglomeración de las partículas.

50 La patente de EE.UU. nº 4.677.143 para Laurin y col. desvela un procedimiento para potenciar la liberación de los iones metálicos antimicrobianos desde la superficie de un dispositivo incorporando el metal antimicrobiano en un aglutinante que tiene una constante dieléctrica baja que recubre o forma el dispositivo. La naturaleza del aglutinante permite que las partículas formen estructuras de tipo cadena entre sí. Estas estructuras de tipo cadena permiten que las partículas de la superficie se disuelvan para proporcionar una dosis inicial del agente antimicrobiano y crear una ruta para que las partículas interiores lleguen a la superficie para proporcionar dosis adicionales del agente antimicrobiano con el tiempo. Laurin, sin embargo, también depende de la dispersión de las partículas de plata en las soluciones del recubrimiento y es susceptible a problemas asociados con la sedimentación y aglomeración de las partículas.

55 La patente de EE.UU. nº 4.933.178 para Capelli desvela un recubrimiento de polímero que contiene una sal de metal oligodinámico de una sulfonilurea. La patente de Capelli intenta mejorar la solubilidad y estabilidad del metal antimicrobiano en el recubrimiento y proporcionar la liberación sostenida del agente antimicrobiano añadiendo un ácido carboxílico a la composición del recubrimiento. Los ácidos carboxílicos en particular y las proporciones en las que se mezclan determinan la velocidad de liberación del agente antimicrobiano a partir de la composición de recubrimiento del polímero.

65 La patente de EE.UU. nº 5.848.995 para Walder desvela la producción de fase sólida de polímeros que contienen AgCl como agente antimicrobiano. En el procedimiento de Walder, las granzas de polímero sólido se humedecen primero en una solución de nitrato de plata que es absorbido en las granzas. A continuación, las granzas se lavan, se secan y se humedecen con una solución de un cloruro de sodio. Los iones cloruro de la sal son absorbidos en la matriz del polímero de las granzas en las que reaccionan con el nitrato de plata para formar cloruro de plata. A

continuación las granzas se lavan, se secan y se procesan fundidas. Las composiciones de la patente de *Walder* están limitadas a polímeros hidrófilos, deben termoconformarse y no contienen otras sales de plata para proporcionar múltiples velocidades de liberación, u otros agentes oligodinámicos o medicinales para potenciar la eficacia antimicrobiana.

5 Se describen artículos con una capa fina de plata metálica en los documentos US-5.320.908 y DE-3.026.258-A1.

10 Por tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar un procedimiento para hacer los artículos, como los dispositivos médicos, resistentes a la infección, no sólo en la superficie del artículo sino también en el tejido circundante. Existe también una necesidad en la técnica de composiciones que pueden incorporarse en artículos para proporcionar actividad antimicrobiana. Además, existe la necesidad de composiciones que pueden emplearse como recubrimientos para artículos que muestran adhesión mejorada. Existe también la necesidad de composiciones que superen los problemas de solubilidad, sedimentación y aglomeración de las composiciones oligodinámicas convencionales y que muestren una liberación potenciada y sostenida de agentes oligodinámicos.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 En términos generales, la presente invención comprende composiciones antimicrobianas según se define en las reivindicaciones que en un primer aspecto proporcionan la ventaja de la sedimentación y aglomeración reducidas mediante la producción de un tamaño de partícula mínimo de las sales oligodinámicas en las composiciones. El uso de coloides en las composiciones permite también la incorporación de cantidades más altas de iones antimicrobianos sin las dificultades asociadas con las suspensiones usadas en la técnica anterior.

20 Las composiciones de la presente invención proporcionan la ventaja de variar la cinética de liberación para los iones oligodinámicos activos debido a las diferentes solubilidades en agua de las diferentes sales de las composiciones. Esta cinética de liberación variable permite una liberación inicial de iones oligodinámicos que proporciona actividad antimicrobiana inmediatamente después de la inserción, seguido por una liberación extendida continua de los iones oligodinámicos de la composición, para dar como resultado una actividad antimicrobiana sostenida en el tiempo.

25 La presente invención se refiere en un aspecto a las composiciones que comprenden un polímero y un coloide que contienen una pluralidad de sales metálicas oligodinámicas que comprenden sales que tienen diferentes solubilidades en agua. En una forma de realización desvelada, el polímero es un polímero hidrófilo. En otra forma de realización desvelada, el polímero es un polímero hidrófobo, mientras que en otra forma de realización más, el polímero es una combinación de estos dos tipos de polímeros.

30 En una forma de realización desvelada, la invención comprende una o más sales de plata como agente oligodinámico. En otra forma de realización, la composición contiene opcionalmente sales adicionales de otros metales oligodinámicos, como cinc, oro, cobre, cerio y similares. En otra forma de realización más, la composición opcionalmente comprende sales adicionales de uno o más metales nobles para promover la acción galvánica. En otra forma de realización adicional, la composición opcionalmente comprende sales adicionales de metales del grupo del platino como platino, paladio, rodio, iridio, rutenio, osmio y similares. Las composiciones contienen opcionalmente otros componentes cualesquiera que proporcionan propiedades beneficiosas a la composición o mejoran la eficacia antimicrobiana de la composición.

40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir estas composiciones antimicrobianas. El procedimiento comprende la formación de coloides de agentes oligodinámicos en soluciones, dispersiones o combinaciones de soluciones y dispersiones de polímeros. Los términos "composición de polímero" y "solución de polímero" se usan indistintamente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones y ambas significan cualquier solución, dispersión de polímero o combinación de soluciones y dispersiones de polímeros. El coloide puede formarse primero y a continuación añadirse a la composición de polímero o puede formarse *in situ* en la composición de polímero. Preferentemente, el coloide se forma *in situ* en la composición de polímero.

45 El procedimiento de formación de los coloides comprende la combinación de dos o más sales, en el que al menos una de las sales es la sal de un agente oligodinámico. Estas sales se referirán en la presente memoria descriptiva como sal A y sal B. La sal A comprende uno o más agentes oligodinámicos. La sal B comprende una o más sales que pueden reaccionar con la sal A para formar un coloide. Las sales A y B pueden combinarse en cualquier cantidad y en cualquier orden. Sin embargo, se prefiere que la sal A esté presente en una cantidad estequiométrica o en exceso cuando se compara con la sal B.

50 Opcionalmente, pueden añadirse componentes adicionales a las composiciones antimicrobianas de la presente invención. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, agentes oligodinámicos adicionales, sales solubles adicionales, sales que proporcionan acción galvánica y cualquier otro componente que proporcione a las composiciones propiedades beneficiosas o potencie la actividad antimicrobiana de las composiciones. Dichos componentes incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, antibióticos y otros agentes medicinales.

60 En una forma de realización desvelada, la composición antimicrobiana de la invención se produce formando una solución, dispersión, o combinación de soluciones y dispersiones de uno o más polímeros. Después, se añade una solución que comprende la sal A a la composición de polímero. A continuación, se añade una solución que comprende la sal B a la composición de polímero para precipitar sal o sales coloidales finas del o los agentes oligodinámicos. Cuando el agente oligodinámico es una sal metálica, el catión metálico de la sal A reacciona con el anión de la sal B para formar una sal menos soluble que precipita como un coloide fino. Se añade la sal B a la composición de polímero en una cantidad suficiente para reaccionar con algunas o la totalidad de las sales A. Opcionalmente, se añaden a continuación otras sales en cantidades para que reaccionen con parte o la totalidad de la cantidad residual de la sal A.

En otra forma de realización desvelada, se añade la sal B a la composición de polímero, seguido por la adición

de un exceso o cantidad estequiométrica de sal A. En otra forma de realización más, las sales A y B pueden combinarse para formar un coloide que se añade a continuación a la composición de polímero.

5 La composición de polímero final formada por estos procedimientos contiene una o más sales coloidales, compuestas por los cationes oligodinámicos de la sal A y los aniones de la sal B y una o más sales solubles, compuestas por los aniones de la sal A y los cationes de la sal B.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende un sustrato y las composiciones antimicrobianas de la presente invención. En una forma de realización desvelada, la composición se emplea en la fabricación del artículo en sí. Así, el artículo final está compuesto por una o más de las composiciones de la presente invención, en solitario o en mezcla con otros componentes poliméricos. En otra forma de realización desvelada, la composición se aplica a un artículo preformado como un recubrimiento. El artículo recubierto puede producirse, por ejemplo, sumergiendo el artículo en la composición o pulverizando el artículo con la composición y a continuación secando el artículo recubierto. En una forma de realización preferida, las composiciones se usan para recubrir dispositivos médicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

15 La composición

En un primer aspecto, la presente invención proporciona composiciones antimicrobianas. Las composiciones comprenden un polímero y un coloide formado por una pluralidad de sales metálicas oligodinámicas que tienen diferentes solubilidades en agua. El término "oligodinámico" según se usa en la presente invención se refiere a cualquier sal metálica que pueda proporcionar actividad antimicrobiana, aun cuando esté presente en cantidades pequeñas.

20 En la presente invención puede emplearse cualquier polímero, incluyendo polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos y mezclas de estos dos tipos de polímeros. Se prefiere el uso de polímeros hidrófilos dado que dichos polímeros tienen beneficios adicionales. Entre estos beneficios se incluye una mayor lubricidad para comodidad del paciente, mayor absorción de fluidos acuosos del cuerpo que ayuda a la liberación de iones oligodinámicos de la composición, inhibición de fijación bacteriana y mejora de la solubilidad para algunas sales metálicas. Los polímeros hidrófilos mejor adecuados a la invención son aquellos que son solubles en agua o en disolventes orgánicos que contienen agua. La capacidad de añadir agua a la composición de polímero sin precipitar el polímero permite la adición de sales solubles en agua directamente a la composición del recubrimiento. El agua facilita la formación de coloides de sal dentro de la composición de polímero. Por este motivo, se prefiere que la solución de polímero contenga del 1 al 50% de agua en peso, más preferentemente del 5 al 30% de agua.

30 Sin embargo, el uso de agua no es limitativo, ya que los coloides de sales pueden formarse también usando alcoholes, disolventes orgánicos o ambos que contienen poca o ninguna agua. Se prefiere el uso de alcoholes y disolventes orgánicos, que contienen del 0 al 1% de agua cuando se emplean polímeros hidrófobos en la presente invención.

35 Los ejemplos de polímeros hidrófilos que pueden usarse para formar las composiciones incluyen, pero no se limitan a, poliuretanos, incluyendo poliuretanos de poliéter, poliuretanos de poliéster, poliuretanoureas y sus copolímeros; polivinilpirrolidonas; polialcoholes vinílicos; polietilenglicoles y sus copolímeros; polipropilenglicoles y sus copolímeros; polioxietilenos y sus copolímeros; poliácido acrílico; poliacrilamida; carboximetilcelulosa; celulosa y sus derivados; dextranos y otros polisacáridos; almidones; guar; xantano y otras gomas y espesantes; colágeno; gelatinas; y otros polímeros biológicos. Los polímeros hidrófilos preferidos son poliuretanos y copolímeros de poliuretano, como poliuretanourea de poliéter.

40 Los ejemplos de polímeros hidrófobos mejor adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, politetrafluoroetileno, policloruro de vinilo (PVC), poliacetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), silicona, poliésteres, poliamidas, poliureas, copolímeros en bloque de estireno, polimetacrilato de metilo, copolímeros de acrílico-butadieno-estireno, polietileno, poliestireno, polipropileno, cauchos naturales y sintéticos, caucho de acrilonitrilo y mezclas y copolímeros de cualquiera de los anteriores. El polímero hidrófobo preferido depende del sustrato que se recubrirá. Los polímeros hidrófobos que son químicamente similares o idénticos al sustrato se usan ventajosamente en solitario o en combinación con polímeros hidrófilos para formar recubrimientos que potencian la adhesión del recubrimiento al sustrato.

50 El coloide de la presente invención comprende una pluralidad de sales metálicas oligodinámicas que tienen diferentes solubilidades en agua. En la exposición del procedimiento que se ofrece a continuación, estas sales se refieren como sal A. Las sales pueden ser diferentes sales del mismo metal oligodinámico o pueden ser sales de diferentes metales oligodinámicos. Los metales oligodinámicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, plata, platino, oro, cinc, cobre, cerio, galio, osmio y similares. El metal oligodinámico preferido es plata.

55 Pueden emplearse sales de otros metales para formar el coloide. En la exposición del procedimiento que se ofrece a continuación, estas sales se refieren como sal B. Estas sales contienen iones catiónicos que incluyen, pero no se limitan a, calcio, sodio, litio, aluminio, magnesio, potasio, manganeso y similares y pueden incluir también cationes de metales oligodinámicos como cobre, cinc y similares. Estas sales contienen aniones que incluyen, pero no se limitan a, acetatos, ascorbatos, benzoatos, bitartratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, folatos, gluconatos, yodatos, yoduros, lactatos, lauratos, oxalatos, óxidos, palmitatos, perboratos, fenosulfonatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, estearatos, succinatos, sulfadiazinas, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, tartratos, tiocianatos, tioglicolatos, tiosulfatos y similares.

60 Las composiciones de la presente invención pueden contener también materiales antimicrobianos adicionales. Por ejemplo, las composiciones pueden contener sales de metales que potencian el efecto antimicrobiano del metal oligodinámico, como los metales del grupo del platino, u otros metales que promueven la acción galvánica.

Las composiciones de la presente invención pueden contener también cualquier combinación de compuestos medicinales adicionales. Dichos compuestos medicinales incluyen, pero no se limitan a, antimicrobianos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes antitrombogénicos, anestésicos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes anticancerosos, sustancias vasodilatadoras, agentes para curación de heridas, agentes angiogénicos, agentes angiostáticos, agentes de refuerzo inmunitario, factores del crecimiento y otros agentes biológicos. Los agentes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de biguanida, como clorhexidina y sus sales; triclosano; penicilinas; tetraciclínas; aminoglucósidos, como gentamicina y TobramicinaTM; polimixinas; rifampicinas; bacitracinas; eritromicinas; vancomicinas; neomicinas; cloranfenicoles; miconazol; quinolonas, como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacino; sulfonamidas; nonoxinol 9; ácido fusídico; cefalosporinas; y combinaciones de dichos compuestos y compuestos similares. Los compuestos antimicrobianos adicionales proporcionan una actividad antimicrobiana mejorada.

Las composiciones pueden contener también componentes auxiliares. Los ejemplos de dichos componentes auxiliares incluyen, pero no se limitan a, agentes de control de la viscosidad y el flujo, antioxidantes, pigmentos convencionales, agentes de liberación aérea o desespumantes y decolorantes. La composición puede contener también convencional tintes y pigmentos para impartir color o radiopacidad o para potenciar la apariencia estética de las composiciones. Las composiciones pueden contener también agentes lubricantes adicionales y otros aditivos que potencien la comodidad del paciente y la salud de los tejidos.

Sin querer estar limitados por el siguiente mecanismo, se cree que muchas de las propiedades ventajosas de las presentes composiciones proceden de las diferencias en la solubilidad de las diferentes sales metálicas presentes en el coloide. Estas diferentes solubilidades de las sales metálicas en el coloide proporcionan cinética de liberación variable para el o los metales oligodinámicos activos. Por ejemplo, con un dispositivo médico compuesto por, o recubierto con, las composiciones de la presente invención, aquellas sales que tengan alta solubilidad en agua serán liberadas del recubrimiento bastante más rápidamente, proporcionando una dosis inicial elevada de actividad antimicrobiana para destruir las bacterias introducidas con la inserción del dispositivo en el paciente. Esta dosis inicial se refiere a veces como "muerte rápida", y esta actividad antimicrobiana se identifica por la capacidad de un dispositivo o composición recubiertos para crear zonas sin crecimiento bacteriano alrededor del dispositivo o composición cuando se coloca en un cultivo bacteriano. Esta prueba se conoce como ensayo de "zona de inhibición". Aquellas sales que tienen solubilidades en agua inferiores se liberarán más lentamente de la composición, con el resultado de una actividad antimicrobiana sostenida o extendida en el tiempo.

La selección de sales que tienen grados diversos de solubilidad en la composición permite adaptar la composición a la aplicación específica del artículo que comprende la composición. En concreto, las composiciones de la invención pueden adaptarse para destruir las bacterias introducidas durante la inserción de un dispositivo médico, tanto en la superficie del dispositivo como en el fluido y el tejido circundantes, por la liberación rápida de sales metálicas antimicrobianas, seguido de inhibición prolongada de migración y crecimiento bacterianos mediante la liberación más lenta de sales antimicrobianas menos solubles en un periodo de tiempo extendido. La capacidad de adaptar la liberación del agente oligodinámico es ventajosa con respecto a las composiciones antimicrobianas convencionales, ya que proporciona actividad antimicrobiana inmediata y sostenida.

Otra ventaja de las composiciones de la presente invención es que la formación de coloides dentro de la composición de polímero produce partículas ultrafinas que poseen un tamaño de partícula mínimo para las sales metálicas. Este tamaño de partícula mínimo retarda la sedimentación y aglomeración. El uso de coloides en la composición permite también la incorporación de cantidades más altas de metal antimicrobiano sin las dificultades asociadas con las suspensiones usadas en la técnica anterior.

Reduciendo o eliminando los problemas asociados con composiciones antimicrobianas convencionales de polímeros, la presente invención proporciona composiciones reproducibles que tienen una concentración iónica antimicrobiana específica con un perfil de liberación iónica antimicrobiana específica que puede adaptarse a través de las combinaciones de sales específicas seleccionadas para proporcionar actividad antibiótica óptima durante un periodo de tiempo extendido. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden adaptarse para liberar el grueso de sus agentes oligodinámicos en 5 días para un dispositivo médico con un uso a corto plazo en el cuerpo, como el drenaje de una herida, o en 30 días para un dispositivo con uso a largo plazo, como un catéter de Foley.

A continuación se describirá la forma de realización de administración adaptada de la invención en términos de una composición de poliuretano que contiene un coloide de sales de plata específicas. Debe entenderse que se trata simplemente de un ejemplo de una forma de realización de la invención y que un experto en la materia, basándose en la presente descripción, podría tomar y elegir sales que tuvieran solubilidades diferentes para proporcionar una composición que tuviera un perfil de liberación adecuado para un fin en particular.

Se forma una solución de recubrimiento a partir de una solución al 4,7% de un copolímero en bloque de poliuretano de poliéter-urea en una mezcla de THF/alcohol en una relación de 75/25 en peso. Se añade una cantidad suficiente de solución de nitrato de plata (AgNO_3) al 10% en agua a la solución de copolímero de TPH para producir una concentración final de plata de aproximadamente el 15%, basándose en el peso de sólidos de recubrimiento en la solución.

Se añaden soluciones acuosas de cloruro de sodio, yoduro de cinc, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio (todas ellas soluciones al 1,0%) a la solución de copolímero en cantidades suficientes para que cada sal reaccione con el 15% del nitrato de plata presente en la composición. Se forman coloides de cloruro de plata, yoduro de plata, citrato de plata, acetato de plata y lactato de plata en la composición final del recubrimiento. La composición del recubrimiento contiene también un 25% de nitrato de plata soluble sin reaccionar, así como los productos de sales de nitrato de plata y nitrato de cinc. Las diferencias en la solubilidad de las diferentes sales en la composición darán como resultado velocidades de liberación diferentes y prolongadas de la plata oligodinámica en la composición del recubrimiento cuando un dispositivo recubierto con la composición se expone al fluido corporal.

5 El nitrato de plata es la más soluble de las sales presentes en la composición y se liberará rápidamente tras la exposición inicial del recubrimiento al fluido corporal. A continuación se liberará el lactato de plata, que tiene una solubilidad menor que el nitrato de plata pero una solubilidad mayor que las otras sales presentes. A continuación se liberarán el acetato de plata, seguido por el citrato de plata y a continuación el cloruro de plata, y, por último, el yoduro de plata de la composición del recubrimiento basándose en sus solubilidades relativas.

10 La liberación inicial y la duración de liberación de los agentes oligodinámicos de la composición depende de varios factores. Estos factores incluyen las solubilidades en agua relativas de las sales particulares formadas en el coloide y la concentración de las sales en el coloide. Esta liberación puede oscilar, por ejemplo, entre unos días y varios meses y puede adaptarse a través de la elección y el número de las sales formadas en la composición para el propósito pretendido del dispositivo que se recubrirá.

Las composiciones de la invención pueden adaptarse también para proporcionar otras propiedades deseadas, como lubricidad superficial. Además, las composiciones pueden contener otros agentes medicinales o beneficiosos por otras razones.

Procedimiento para preparar la composición

15 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir las composiciones de la invención. En términos generales, el procedimiento comprende la formación de coloides de metales oligodinámicos en soluciones de polímero. El coloide puede formarse primero y añadirse a continuación a la composición de polímero o puede formarse *in situ* en la composición de polímero. Preferentemente, el coloide se forma *in situ* en la composición de polímero.

20 El procedimiento de formación de los coloides comprende, por ejemplo, la combinación de dos o más sales, en el que al menos una de las sales es la sal de un agente oligodinámico. Estas sales se referirán como sal A y sal B. La sal A comprende uno o más metales oligodinámicos. La sal B comprende uno o más sales que pueden reaccionar con la sal A para formar un coloide. Las sales A y B pueden combinarse en cualquier cantidad y en cualquier orden. Sin embargo, se prefiere que la sal A esté presente en una cantidad estequiométrica o en exceso cuando se compara con la sal B.

25 Opcionalmente, pueden añadirse componentes adicionales a las composiciones. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, agentes oligodinámicos adicionales, sales solubles adicionales, sales que proporcionan acción galvánica y otros componentes cualesquiera que proporcionan las composiciones con propiedades beneficiosas o que potencian la actividad antimicrobiana de las composiciones. Dichos componentes incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, antibióticos y otros agentes medicinales.

30 En una forma de realización desvelada, la composición se produce formando una solución, dispersión o combinación de soluciones y suspensiones de uno o más polímeros. Después, se añade a la composición de polímero una solución que comprende sal A. A continuación, se añade a la composición de polímero una solución que comprende la sal B para precipitar sal o sales coloidales finas del o los metales oligodinámicos de la sal A. El catión metálico de la sal A reacciona con el anión de la sal B. La sal B se añade a la composición de polímero en una cantidad suficiente para reaccionar con parte o la totalidad de la sal A. Opcionalmente, se añaden a continuación otras sales en cantidades para reaccionar con parte o la totalidad de la cantidad restante de la sal A.

35 En otra forma de realización desvelada, se añade la sal B a la composición de polímero, seguido por la adición de un exceso o cantidad estequiométrica de sal A. En otra forma de realización más, las sales A y B pueden combinarse para formar un coloide que se añade a continuación a la composición de polímero.

40 La composición de polímero final formada por estos procedimientos contiene una o más sales coloidales, compuestas por los cationes oligodinámicos de la sal A y los aniones de la sal B y una o más sales solubles, compuestas por los aniones de la sal A y los cationes de la sal B. Adicionalmente, pueden añadirse otras sales a la composición que no reaccionan en solución pero proporcionan algún efecto beneficioso como estabilización del coloide, modificación de una velocidad de liberación iónica antimicrobiana, promoción de acción galvánica, aumento de la eficacia antimicrobiana, o potenciación de la biocompatibilidad. Además, pueden añadirse otros compuestos a la composición, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes medicinales, lubricantes, agentes nutricionales, antioxidantes, tintes y pigmentos y otros aditivos.

45 Según se observa anteriormente, puede usarse cualquier polímero para formar las composiciones de la presente invención. Cuando se usan polímeros hidrófilos, es preferible que los polímeros sean solubles en agua o en disolventes orgánicos que contienen parte de agua. La capacidad de añadir agua a la composición de polímero sin precipitar el polímero permite la adición de sales solubles en agua directamente a la composición del recubrimiento. El uso de agua en la composición de polímero aumenta la solubilidad de las sales, con el resultado de la formación de coloides estables más finos. Sin embargo, cuando el contenido en agua es muy alto se necesita más tiempo para que las composiciones de recubrimiento se sequen. Por este motivo, la cantidad de agua preferida en las composiciones de polímeros hidrófilos es de aproximadamente el 50% o menos. Dichas concentraciones proporcionan tiempos de secado más rápidos a la vez que mantienen las propiedades beneficiosas proporcionadas por el agua en la composición.

50 En cambio, cuando se usan polímeros hidrófobos ya sea en solitario o en combinación con polímeros hidrófilos, es deseable limitar la cantidad de agua presente en la composición para evitar la precipitación del polímero hidrófobo con el coloide. En dichos casos la cantidad de agua presente en la composición de polímero es preferentemente del 1% o menos. Aunque es posible poner en práctica la invención en ausencia de agua en la composición, es preferible tener presente algo de agua. Así, cuando se emplean polímeros hidrófobos en la presente invención, el contenido en agua preferido de las composiciones de polímeros está entre aproximadamente el 0,1% y el 1% en peso. Es ventajoso emplear sales que son solubles en alcoholes o disolventes orgánicos cuando se emplean polímeros hidrófobos.

Los ejemplos de sales de plata solubles en agua adecuadas para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nitrato de plata, acetato de plata y lactato de plata. Los ejemplos de sales que son solubles en alcoholes y disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, nitrato de plata, yoduro de sodio, lactato de sodio, propionato de sodio, salicilato de sodio, cloruro de cinc, acetato de cinc, salicilato de cinc, tricloruro de oro, tribromuro de oro, cloruro de paladio e hidrógeno-hexacloroplatinato.

Los ejemplos de alcoholes que son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol. Los ejemplos de disolventes orgánicos que puede usarse para formar soluciones de las sales oligodinámicas incluyen, pero no se limitan a, acetona, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo. Estos disolventes orgánicos son especialmente útiles cuando contienen una pequeña cantidad de agua.

También es posible preparar composiciones de polímeros a partir de fluidos supercríticos. El más común de estos fluidos dióxido de carbono licuado.

En una forma de realización preferida, la composición de polímero en que el coloide se forma es una poliuretano-urea de poliéter hidrófila. Este polímero es un producto de una reacción de reticulación sustancialmente no covalente de uno o más dioles, agua y un diisocianato orgánico. Los segmentos de urea del polímero proporcionan resistencia mejorada, viscoelasticidad aumentada y absorción de agua reducida. Estos polímeros normalmente absorben agua en cantidades del 50 al 100% de su peso mientras permanecen fuertes y elásticos.

Los dioles útiles en la formación de estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, poli(oxietileno)glicoles de cadena media y larga que tienen unos pesos moleculares medios en número entre 250 y 20.000. Son ejemplo de dichos dioles los compuestos "Carbowax" comercializados por Union Carbide.

Los diisocianatos orgánicos útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, diisocianato de tetrametileno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de trimetilhexametileno, diisocianato de ácido dimérico, diisocianato de isoforona, diisocianato de dietilbenceno, 1,10-diisocianato de decametileno, 1,2-diisocianato de ciclohexileno, 1,4-diisocianato de ciclohexileno, bis(ciclohexil-4-isocianato) de metileno, diisocianato de 2,4- y 2,6-tolileno, diisocianato de 4,4-difenilmetano, diisocianato de 1,5-naftaleno, diisocianato de dianisidina, diisocianato de tolidina, diisocianato de xilileno y 1,5-diisocianato de tetrahidronaftaleno.

En otra forma de realización preferida, la composición de recubrimiento del polímero comprende una combinación de un poliuretano hidrófilo, un polímero que es similar o idéntico al sustrato de polímero que se recubrirá, y, opcionalmente, otros polímeros que ayudan a la adhesión del recubrimiento y a sus propiedades físicas. En esta composición se preparan coloides antimicrobianos de sales según se desvela anteriormente, con la excepción de que, dependiendo del segundo polímero usado, parte o la totalidad del agua usada para preparar soluciones de sales puede sustituirse por alcoholes u otros disolventes orgánicos para impedir la precipitación del segundo polímero. Otra excepción es que las sales elegidas deben ser solubles en disolventes compatibles con aquellos en que los polímeros son solubles. Como un ejemplo de esta forma de realización preferida, una solución de una poliuretano-urea de poliéter en THF hidrófila puede combinarse con una solución de policloruro de vinilo (PVC) en cloruro de metileno en cantidades iguales. A continuación, puede disolverse nitrato de plata en etanol y añadirse a la solución sin precipitación. El etanol se usa para disolver el nitrato de plata en lugar de agua ya que el PVC tiene una tendencia a precipitar cuando se añade agua a la solución. Finalmente, puede añadirse lentamente a la composición de polímero solución diluida de cloruro de cinc en etanol/agua para producir un coloide fino de cloruro de plata sin precipitación del PVC. La concentración final de agua en el recubrimiento es menor que el 1%. A continuación se usa la solución de recubrimiento para recubrir por inmersión catéteres de PVC. El recubrimiento terminado está bien adherido, es duradero, lubricante cuando se humedece y contiene sales antimicrobianas coloidales.

En otra forma de realización, la composición de polímero comprende un polímero hidrófilo según se define en la solicitud pendiente de tramitación de propiedad común nº serie 09/189.240, registrada el 10 de noviembre de 1998. En general, el polímero es un copolímero de poliuretano-urea-silano preparado a partir de los siguientes ingredientes: (1) uno o más poliisocianatos, (2) uno o más polímeros lubricantes que tienen al menos dos grupos funcionales, que pueden ser el mismo o diferente y que son reactivos con un grupo funcional de isocianato y (3) uno o más silanos organofuncionales que tienen al menos dos grupos funcionales, que pueden ser el mismo o diferente y que son reactivos con un grupo funcional de isocianato y con un sustrato de caucho de silicona. Mientras estos copolímeros pueden prepararse en una diversidad de formas, pueden prepararse preferentemente formando primero un prepolímero a partir del o los poliisocianatos y polímeros lubricantes seguido por la reacción con el o los silanos organofuncionales. Opcionalmente se emplea un catalizador durante la reacción del isocianato con el poliols.

Los isocianatos útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, diisocianato de 4,4'-difenilmetano e isómeros de posición del mismo, diisocianato de 2,4- y 2,6-tolueno (TDI) e isómeros de posición de los mismos, diisocianato de 3,4-diclorofenilo, 4,4'-diisocianato de dicitlohexilmetano (HMDI), diisocianato de 4,4'-difenilmetano (MDI), diisocianato de 1,6-hexametileno (HDI) e isómeros de posición del mismo, diisocianato de isoforona (IPDI) y aductos de diisocianatos, como el aducto de diisocianato de trimetilolpropano y difenilmetano o diisocianato de tolueno.

Los polioles útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles, polioles de poliéster, polioles de poliéter, polioles de aceite de ricino y polioles de poliácido, incluyendo Desmofen A450, Desmofen A365 y Desmofen A160 (disponibles en Mobay Corporation), poli(adipatos de etileno), poli(adipatos de dietilenglicol), dioles de policaprolactona, dioles de copolímeros de poliadipato de policaprolactona, dioles de poli(etilentereftalato), dioles de policarbonato, glicol de éter politetrametilénico, aductos de óxido de etileno de polioxipropilendiolos y aductos de óxido de etileno de polioxipropilentrioles.

Los catalizadores útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, aminas terciarias, como N,N-dimetilaminoetanol, éter N,N-dimetil-ciclohexadieno-bis(2-dimetilaminoetilico), N-etilmorfolina, N,N,N',N',N"-

pentametil-dietileno-triamina y 1-2(hidroxipropil)imidazol y catalizadores metálicos, como estaño, octoato estannoso, dilaurato de dibutil-estaño, dilaurato de dioctil-estaño, mercaptida de dibutil-estaño, acetilacetato férrico, octoato de plomo y dirricinoleato de dibutil-estaño.

5 Los silanos útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, N-beta-(aminoetil)-gamma-aminopropil-trimetoxisilano y diamino-alcoxisilanos, como N-(2-aminoetil)-3-aminopropilmetil-dimetoxisilano.

10 Estos polímeros tienen preferentemente desde el 7 al 12% en peso de silano basándose en el peso del polímero completo. La proporción preferida entre grupos funcionales de isocianato y alcohol u otros grupos funcionales de reactivos de isocianato es de 1,1:1 a 2:1. La viscosidad de la solución de polímero es una función del peso molecular del polímero y del contenido en sólidos de la solución y está controlada por la adición de disolvente a la solución. La solución de copolímero preferida para recubrimiento en inmersión tiene una viscosidad cinemática en el intervalo de aproximadamente 1,5 cS a aproximadamente 20 cS (centistokes) y un contenido en sólidos en un intervalo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 5.

15 En otra forma de realización más, la composición de polímero comprende una solución de un polímero hidrófilo según se define en la patente de EE.UU. nº 5.290.585. El polímero es una poliuretano-polivinilpirrolidona preparada mezclando las cantidades apropiadas de solución de reserva de isocianato, polioliol y polivinilpirrolidona (PVP). Pueden añadirse disolventes adicionales para ajustar la viscosidad y el contenido en sólidos. El contenido en sólidos puede estar en el intervalo del 0,4 al 15% en peso, dependiendo del disolvente usado y otras consideraciones. La proporción estequiométrica entre grupos NCO totales en el isocianato y grupos OH totales en el polioliol puede variar entre 0,75 y 3,0. Preferentemente, el isocianato tiene al menos dos grupos NCO por molécula y el polioliol tiene al menos dos grupos OH por molécula. La proporción entre poliuretano formado *in situ* y PVP está comprendida entre 0,05 y 3,0 en peso.

20 El PVP empleado para formar estos polímeros tiene preferentemente un peso molecular medio entre aproximadamente 50.000 y 2,5 millones de dalton. Los polímeros PVP específicos preferidos son Kollidon 90, Luviskol K90, Luviskol K80 y Luviskol K60, todos disponibles en BASF Corp. (Parsippany, N.J.) y Plasdone 90, PVP K90 y PVP K120, todos disponibles en GAF Corporation.

25 Los isocianatos adecuados para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, isocianato de polimetileno-poliifenilo, diisocianato de 4,4'-difenilmetano e isómeros de posición de los mismos, diisocianato de 2,4-tolileno e isómeros de posición de los mismos, diisocianato de 3,4-diclorofenilo, isocianato de isoforona y aductos o prepolímeros de isocianatos, como el prepolímero de isocianato disponible como Vorite 63 de CasChem, Inc. (Bayonne, N.J.). Otros ejemplos de poliisocianatos útiles en la presente invención son los recogidos en el ICI Polyurethanes Book, de George Woods, publicado por John Wiley and Sons, Nueva York, Nueva York (1987).

30 Los polioliolos útiles para formar estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, polioliolos de poliéster, polioliolos de poliéter, polioliolos de poliéter modificados, polioliolos de poliéster-éter, polioliolos de aceite de ricino y polioliolos de poliacrilato, incluyendo Desmofen A450, Desmofen A365 y Desmofen A160 disponibles en Mobay Corporation (Pittsburgh, Pa.). Los polioliolos preferidos incluyen aceite de ricino y derivados de aceite de ricino, como DB oil, Polycin-12, Polycin 55 y Polycin 99F disponibles en CasChem, Inc. Los dioles preferidos incluyen, pero no se limitan a, Desmofen 651A-65, Desmofen 1300-75, Desmofen 800, Desmofen-550 DU, Desmofen-1600U, Desmofen-1920D y Desmofen-1150, disponibles en Mobay Corporation y Niax E-59 y otros disponibles en Union Carbide (Danbury, Connecticut).

35 Los disolventes adecuados para su uso en la formación de estos polímeros son aquellos que son capaces de disolver el isocianato, el polioliol y la polivinilpirrolidona sin reaccionar con ninguno de estos componentes. Los disolventes preferidos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, dibromometano, cloroformo, dicloroetano y dicloroetileno.

40 Cuando se va a usar una composición que contiene esta solución polimérica como recubrimiento, el recubrimiento se somete a curado, después de la aplicación al sustrato, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 23,9°C (75°F) a aproximadamente 176,7°C (350°F) durante un periodo en el intervalo de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 72 horas.

45 A continuación se describirá adicionalmente el procedimiento de la invención en términos de la formación de un coloide de cloruro de plata a partir de nitrato de plata y cloruro de sodio en una solución de recubrimiento de polímero de poliuretano. Debe entenderse que se trata simplemente de un ejemplo de una forma de realización preferida de la invención y que en la presente invención puede emplearse cualquier polímero o combinación de polímeros y cualquier mezcla de sales que formen un coloide dentro de la solución de polímero.

50 En primer lugar, se prepara una solución al 4,7% de un copolímero en bloque de poliuretano de poliéter-urea en una mezcla de THF/etanol en una proporción en peso de 75/25. Se añade una cantidad suficiente de solución al 10% de nitrato de plata (AgNO₃) en agua a la solución TPH de copolímero para producir una concentración final de plata de aproximadamente el 15%, basándose en sólidos de recubrimiento en la solución. A continuación se añade lentamente una solución acuosa de cloruro de sodio (NaCl) al 1,0% a la solución con agitación en una cantidad suficiente para reaccionar con el 50% del AgNO₃. El NaCl reacciona con el AgNO₃ para producir una suspensión coloidal de la sal débilmente soluble en agua, AgCl, y la sal soluble, NaNO₃, a partir de la mitad del AgNO₃. La cantidad de agua en la solución de recubrimiento final es de aproximadamente el 30% del peso total del disolvente. La concentración de polímero final en la solución de recubrimiento es del 3,3%, basándose en los pesos del disolvente y el polímero.

60 A continuación un catéter de Foley de látex de 16 Fr puede recubrirse con la composición sumergiéndolo en la solución de composición, retirándolo a una velocidad controlada y secándolo usando procedimientos estándar. El recubrimiento terminado contiene tanto el AgNO₃ soluble en agua y, por tanto, de liberación rápida como el AgCl insoluble en agua y, por tanto, de liberación lenta.

Usos de la composición

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un artículo de fabricación. En una forma de realización preferida, la composición antimicrobiana puede usarse como un recubrimiento en un artículo preformado para proporcionar actividad antimicrobiana a la superficie del artículo y al entorno que rodea al artículo a través de la liberación continua de iones oligodinámicos. Cualquier artículo puede recubrirse con las composiciones antimicrobianas de la presente invención. La composición es adecuada especialmente para la producción de dispositivos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, catéteres, cánulas, endoprótesis, hilos de guía, dispositivos de implantes, lentes de contacto, DIU, cámaras de bombas peristálticas, sondas endotraqueales, sondas de alimentación gastroenteral, derivaciones arteriovenosas, preservativos, oxigenador y membranas renales, guantes, tomas de marcapasos y vendajes de heridas.

En una segunda forma de realización, la composición antimicrobiana puede prepararse como una solución rica en sólidos y usarse en solitario o mezclada con otros polímeros para formar el artículo en sí. Los polímeros que son útiles para formar los artículos de la invención incluyen, pero no se limitan a, caucho natural y sintético, especialmente caucho de látex, caucho de acrilonitrilo, plastisol de PVC, PVC, poliuretanos, silicona, policarbonatos, acrilatos, poliamidas, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, poliacetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), poliésteres, poliamidas, poliureas, copolímeros en bloque de estireno, polimetacrilato de metilo, copolímeros de acrílico-butadieno-estireno, poliestireno, celulosa y derivados y copolímeros de cualquiera de los anteriores.

Como ejemplos no limitativos, las composiciones de la invención pueden mezclarse en caucho de látex para la fabricación de catéteres, guantes y otros productos de látex sumergidos mediante procedimientos de inmersión de forma estándar y los plastisoles de vinilo pueden mezclarse con composiciones de la invención para proporcionar dispositivos de PVC antimicrobianos y susceptibles de inmersión. Así, el artículo final puede estar compuesto por una o más de las composiciones de la presente invención en mezcla con otros componentes poliméricos.

Alternativamente, las composiciones de la invención pueden formularse en composiciones de recubrimiento ricas en sólidos que pueden usarse para fabricar por inmersión una diversidad de dispositivos médicos, como catéteres, endoprótesis, guantes, preservativos y similares.

Mediante otro procedimiento, las composiciones de la invención pueden secarse y procesarse en fusión, por ejemplo, mediante moldeo por inyección y extrusión. Las composiciones usadas para este procedimiento pueden usarse en solitario o compuestas con cualquier otro material procesable en fusión para moldeo y extrusión de artículos antimicrobianos.

Las composiciones antimicrobianas de la invención se recubren preferentemente en artículos preformados. Cuando se usan como recubrimiento, las composiciones pueden aplicarse por cualquier medio, incluyendo los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse por cepillado o pulverizarse sobre el artículo, o el artículo puede sumergirse en la composición. Por ejemplo, el artículo puede sumergirse en la solución de polímero antimicrobiana a una velocidad de aproximadamente 0,254 a 2,032 metros por minuto (mpm) (10 a 80 pulgadas por minuto (ipm)), preferentemente de aproximadamente 1,016 mpm (40 ipm). Se permite que el artículo permanezca en la solución de polímero antimicrobiana durante un periodo de aproximadamente 0 a 30 segundos, preferentemente aproximadamente 5 a 15 segundos. A continuación se retira el artículo a una velocidad de aproximadamente 0,254 a 2,032 metros por minuto (mpm) (10 a 80 pulgadas por minuto (ipm)), preferentemente de aproximadamente 0,381 a 0,762 mpm (15-30 ipm). Una vez que el artículo se ha recubierto con el copolímero de la invención, se deja secar al aire durante un periodo de al menos aproximadamente 10 minutos antes de completar el secado en un horno durante un periodo de aproximadamente 5 a 60 minutos a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 a 100°C. Preferentemente, el secado en horno tiene lugar durante un periodo de aproximadamente 15 minutos a una temperatura de aproximadamente 50°C. El artículo recubierto puede secarse opcionalmente con una corriente de aire caliente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 5 a 60 minutos para eliminar el disolvente residual.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que no deben entenderse en ningún modo como limitaciones impuestas en el ámbito de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Para formar la solución de recubrimiento, se preparó una solución al 4,7% de un copolímero en bloque de poliuretano de poliéter-urea fabricado por Tyndale Plains-Hunter Ltd. (TPH) en una mezcla de THF/alcohol en una proporción en peso de 75/25. Se añadió una cantidad suficiente de solución al 10% de nitrato de plata (AgNO_3) en agua a la solución de copolímero de TPH para producir una concentración final de plata de aproximadamente el 15%, basándose en el peso de los sólidos de recubrimiento en la solución. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio (NaCl) al 1,0% a la solución en una cantidad suficiente para reaccionar con el 50% del AgNO_3 para producir un coloide de la sal débilmente soluble en agua, AgCl , a partir de la mitad del AgNO_3 en la solución de recubrimiento. La solución de NaCl se añadió lentamente a la solución de polímero y la solución empezó a enturbiarse con la formación del AgCl coloidal fino. La cantidad de agua en la solución de recubrimiento final fue de aproximadamente el 30% del peso total del disolvente. La concentración final de polímero en la solución de recubrimiento fue del 3,3%, basándose en los pesos del disolvente y el polímero.

A continuación se recubrió un catéter de Foley de látex de 16 Fr sumergiéndolo en la solución de recubrimiento, retirándolo a una velocidad controlada para controlar el grosor del recubrimiento y secando el recubrimiento del catéter usando procedimientos estándar. El recubrimiento terminado contenía tanto el AgNO_3 soluble en agua y, por tanto, de liberación rápida como el AgCl insoluble en agua y, por tanto, de liberación lenta.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que se usó una solución al 1,0% de cloruro de cinc en lugar de la solución al 1,0% de cloruro de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de cloruro de plata y nitrato de cinc a partir de la mitad del nitrato de plata en la solución de recubrimiento. Se añadió cloruro de cinc en una cantidad de la mitad de la cantidad de NaCl añadida en el Ejemplo 1 dado que un mol de cloruro de cinc reacciona con 2 moles de nitrato de plata.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que se usó una solución al 1,0% de cloruro de cobre en lugar de la solución al 1,0% de cloruro de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de cloruro de plata y nitrato de cobre a partir de la mitad del nitrato de plata en la solución de recubrimiento. Se añadió cloruro de cobre en una cantidad de la mitad de la cantidad de NaCl añadido en el Ejemplo 1 dado que un mol de cloruro de cobre reacciona con 2 moles de nitrato de plata.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución al 1,0% de cloruro de sodio se sustituyó por una solución al 1,0% de yoduro de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de yoduro de plata y nitrato de sodio a partir de la mitad del nitrato de plata en la solución de recubrimiento. El yoduro de plata es un agente antiinfeccioso local y tiene una solubilidad en agua menor que el cloruro de plata, proporcionando una sal de plata de liberación más lenta que el cloruro de plata.

Ejemplo 5

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución al 1,0% de cloruro de sodio se sustituyó por una solución al 1,0% propionato de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de propionato de plata y nitrato de sodio soluble, junto con el nitrato de plata residual en la solución. El propionato de plata es un antiinfeccioso local y es más soluble en agua que AgCl o AgI, proporcionando una sal de liberación más rápida que el cloruro de plata o el yoduro de plata.

Ejemplo 6

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución al 1,0% de cloruro de sodio se sustituyó por una solución al 1,0% de lactato de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de lactato de plata y nitrato de sodio, junto con el nitrato de plata residual en la solución de recubrimiento. El lactato de plata es un antiinfeccioso local y es más soluble en agua que el propionato de sodio, AgCl o AgI, proporcionando una de las sales de plata de liberación más rápida, aparte del nitrato de plata soluble.

Ejemplo 7

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución al 1,0% de cloruro de sodio se sustituyó por una solución de acetato de sodio, para dar como resultado la formación de un coloide de acetato de plata y nitrato de sodio, junto con el nitrato de plata residual en la solución. El acetato de plata es un antiinfeccioso local que es más soluble en agua que el propionato de sodio, el cloruro de plata o el yoduro de plata, pero menos soluble en agua que el lactato de plata.

Ejemplo 8

Se repitió el procedimiento de cada uno de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, con la salvedad de que la solución de sal se añadió en una cantidad suficiente para reaccionar con el 75% del AgNO_3 .

Ejemplo 9

Se repitió el procedimiento de cada uno de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, con la salvedad de que la solución de sal se añadió en una cantidad suficiente para reaccionar con el 100% del AgNO_3 .

Ejemplo 10

45 Se repitió el procedimiento de cada uno de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, con la salvedad de que la solución de sal se añadió en una cantidad suficiente para reaccionar con el 25% del AgNO_3 .

Ejemplo 11

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución de sal de NaCl se añadió en una cantidad suficiente para reaccionar con el 25% del nitrato de plata. A continuación se añadió una solución al 1,0% de yoduro de sodio en una cantidad suficiente para reaccionar con otro 25% del nitrato de plata para producir una combinación de coloides de cloruro de plata y yoduro de plata a partir del 50% del nitrato de plata.

Ejemplo 12

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que la solución de sal de NaCl se añadió en una cantidad suficiente para reaccionar con el 25% del nitrato de plata para producir el coloide de cloruro de plata débilmente soluble. A continuación se añadió una solución al 1,0% de propionato de sodio en una cantidad suficiente para reaccionar con otro 25% del nitrato de plata para producir el coloide de propionato de plata ligeramente soluble en agua. A continuación, se añadió una solución al 1,0% de acetato de sodio en una cantidad suficiente para reaccionar

con otro 25% del nitrato de plata para producir el coloide acetato de plata algo soluble en agua en combinación con el coloide de cloruro de plata débilmente soluble y el coloide de propionato de plata ligeramente soluble a partir del 75% del nitrato de plata.

Ejemplo 13

5 Se repitió el procedimiento de Ejemplo 12, con la salvedad de que se añadió una cantidad adicional de yoduro de cinc para convertir el 10% del nitrato de plata residual en un coloide de yoduro de plata. Esto produjo un recubrimiento que contenía el 15% de nitrato de plata, el 25% del coloide de acetato de plata algo soluble, el 25% del coloide de propionato de sodio ligeramente soluble, el 25% del coloide de cloruro de plata débilmente soluble y el 10% del coloide de yoduro de plata muy débilmente soluble, junto con los productos de nitrato de sodio y nitrato de cinc solubles.

Según se muestra en los ejemplos anteriores, puede usarse cualquier combinación de sales adicionales en cualquier combinación de diferentes cantidades para convertir parte o la totalidad de las sales solubles metálicas oligodinámicas en sales coloidales insolubles en una composición de polímero.

Ejemplo 14

15 Las sales de plata algo solubles, como lactato de plata o acetato de plata, pueden usarse en solitario o en combinación con el nitrato de plata muy soluble para producir otros compuestos que pueden tener actividad antiséptica. Por ejemplo, el acetato de plata en una fracción molar de 4:1 con cloruro de cinc produce el 50% de coloide de cloruro de plata y la contrasal de acetato de cinc, que es también un antiséptico, y deja el 50% de acetato de plata no reactivo. Análogamente, pueden usarse otras sales de plata en solitario o en combinación para producir múltiples contrasales que tienen actividad antiséptica u otra deseable.

20 Por ejemplo, se repitió el procedimiento del Ejemplo 2 con la salvedad de que se usó una combinación soluble de nitrato de plata, acetato de plata y lactato de plata en lugar de la solución al 10% de nitrato de plata. Cuando se añade el cloruro de cinc, se forma un coloide de cloruro de plata en la composición de polímero y se producen las contrasales solubles nitrato de cinc, acetato de cinc y lactato de cinc. El acetato de cinc y el lactato de cinc proporcionan actividad antiséptica además de la actividad antimicrobiana de las sales de plata. En este ejemplo puede usarse cualquier sal metálica distinta a cloruro de cinc que produzca contrasales con el nitrato, el acetato y el lactato que tengan un efecto deseado, como actividad antiséptica o antimicrobiana. Un ejemplo de dicha sal es cloruro de cobre.

25 Diferentes sales oligodinámicas tienen diferentes solubilidades en agua. Esto permite adaptar la composición para proporcionar un perfil de liberación específico del o los agentes antimicrobianos a partir de la composición. Por ejemplo, puede añadirse cloruro de sodio, yoduro de cinc, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio a una composición del recubrimiento que contenga nitrato de plata para producir un recubrimiento que contenga las sales solubles en agua nitrato de plata y nitrato de cinc, las sales algo solubles en agua lactato de plata (67 mg/ml de agua) y acetato de plata (10 mg/ml de agua), la sal ligeramente soluble citrato de plata (0,3 mg/ml de agua), la sal débilmente soluble cloruro de plata (0,002 mg/ml de agua) y la sal muy débilmente soluble yoduro de plata (0,00003 mg/ml de agua). Ajustando las proporciones de sales que tienen diferentes solubilidades en la composición, puede alterarse la velocidad de liberación del o los agentes oligodinámicos activos para proporcionar un perfil de liberación más corto o más largo en el tiempo.

30 Por ejemplo, se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que además de la solución de sal de NaCl, se añadieron soluciones al 1% de yoduro de cinc, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio, cada una en una cantidad suficiente para reaccionar con el 15% del nitrato de plata, para producir coloides de cloruro de plata, yoduro de plata, citrato de plata, acetato de plata y lactato de plata en la composición final del recubrimiento, junto con el 25% de nitrato de plata sin reaccionar y los productos de sales de nitrato de plata y nitrato de cinc. La diferencia en solubilidad de las diferentes sales de plata producirá velocidades diferentes y prolongadas de liberación de iones de plata en el recubrimiento cuando se expongan al fluido corporal.

Ejemplo 15

45 Para formar la composición del recubrimiento para catéteres de PVC, se preparó una solución al 3,3% de un copolímero en bloque de poliuretano de poliéter-urea fabricado por Tyndale Plains-Hunter Ltd. (TPH) en THF. A continuación se preparó una solución al 3,3% de policloruro de vinilo (PVC) en cloruro de metileno. A continuación se combinaron las dos soluciones en cantidades iguales para proporcionar una proporción de 50/50 en peso de los dos polímeros en solución. A continuación se añadió una cantidad suficiente de solución al 10% de nitrato de plata (AgNO_3) en alcohol a la solución de polímero de TPH/PVC para producir una concentración final de plata de aproximadamente el 5%, basándose en sólidos de recubrimiento en la solución. Se añadió una solución al 1% de cloruro de cinc en una mezcla de 75/25 en peso de etanol/agua a la solución de recubrimiento en una cantidad suficiente para reaccionar con el 50% del AgNO_3 para producir un coloide de la sal AgCl débilmente soluble en agua a partir de la mitad del AgNO_3 . Se añadió lentamente la solución de ZnCl_2 a la solución de polímero con agitación y la solución empezó a enturbiarse con la formación del AgCl coloidal fino. La cantidad de agua en la solución de recubrimiento final fue ligeramente menor que aproximadamente el 1% del peso total del disolvente. A continuación se recubrió una sonda endotraqueal de PVC sumergiéndola en la composición del recubrimiento, seguido de secado usando procedimientos estándar. El recubrimiento terminado contenía tanto el AgNO_3 soluble en agua y, por tanto, de liberación rápida como el AgCl débilmente soluble en agua y, por tanto, de liberación lenta.

Finalmente, se entenderá que las formas de realización preferidas se han desvelado a modo de ejemplo y que los expertos en la materia pueden producir otras modificaciones sin separarse del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 uno o más polímeros; y,
 un coloide que comprende una pluralidad de sales metálicas oligodinámicas que comprenden sales que tienen diferentes solubilidades en agua.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el coloide comprende al menos una sal de plata.
3. La composición según la reivindicación 2 en la que la sal de plata se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de plata, yoduro de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata, propionato de plata, salicilato de plata, bromuro de plata, ascorbato de plata, laurilsulfato de plata, fosfato de plata, sulfato de plata, óxido de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, sulfadiazina de plata, gluconato de plata y combinaciones de los mismos.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el coloide comprende la sal de más de un metal oligodinámico.
5. La composición según la reivindicación 1 en la que las sales metálicas oligodinámicas comprenden lactato de plata, acetato de plata, citrato de plata, cloruro de plata y yoduro de plata.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero comprende uno o más polímeros hidrófilos que son solubles en agua o en un disolvente orgánico que contiene agua, uno o más polímeros hidrófobos, o una combinación de polímeros hidrófilos e hidrófobos.
7. La composición según la reivindicación 6 en la que el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, polivinilpirrolidonas, polialcoholes vinílicos, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polioxietilenos, poliácido acrílico, poliacrilamida, carboximetilcelulosa, celulosa y sus derivados, dextranos, polisacáridos, almidones, guar, xantano y otras gomas, colágeno, gelatinas, polímeros biológicos y mezclas y copolímeros de los mismos.
8. La composición según la reivindicación 6 en la que el polímero hidrófobo se selecciona entre el grupo que consiste en politetrafluoroetileno, policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), silicona, poliésteres, poliamidas, poliureas, copolímeros en bloque de estireno, polimetacrilato de metilo, poliacrilatos, copolímeros de acrílico-butadieno-estireno, polietileno, poliestireno, polipropileno, cauchos naturales y sintéticos, caucho de acrilonitrilo y mezclas, derivados y copolímeros de los mismos.
9. Un artículo de fabricación que comprende un sustrato y un recubrimiento de polímero antimicrobiano en el que el recubrimiento de polímero antimicrobiano comprende:
 uno o más polímeros; y,
 un coloide que comprende una pluralidad de sales metálicas oligodinámicas que comprenden sales que tienen diferentes solubilidades en agua.
10. El artículo según la reivindicación 9 en el que el polímero comprende uno o más polímeros hidrófilos que son solubles en agua o en un disolvente orgánico que contiene agua, uno o más polímeros hidrófobos, o una combinación de polímeros hidrófilos e hidrófobos.
11. El artículo según la reivindicación 10 en el que el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, polivinilpirrolidonas, polialcoholes vinílicos, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polioxietilenos, poliácido acrílico, poliacrilamida, carboximetilcelulosa, celulosa y sus derivados, dextranos, polisacáridos, almidones, guar, xantano y otras gomas, colágeno, gelatinas, polímeros biológicos y mezclas y copolímeros de los mismos.
12. El artículo según la reivindicación 10 en el que el polímero hidrófobo se selecciona entre el grupo que consiste en politetrafluoroetileno, policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), silicona, poliésteres, poliamidas, poliureas, copolímeros en bloque de estireno, polimetacrilato de metilo, poliacrilatos, copolímeros de acrílico-butadieno-estireno, polietileno, poliestireno, polipropileno, cauchos naturales y sintéticos, caucho de acrilonitrilo y mezclas, derivados y copolímeros de los mismos.
13. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en el que el coloide comprende al menos una sal de plata.
14. El artículo según la reivindicación 13 en el que la sal de plata se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de plata, yoduro de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata, propionato de plata, salicilato de plata, bromuro de plata, ascorbato de plata, laurilsulfato de plata, fosfato de plata, sulfato de plata, óxido de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, sulfadiazina de plata, gluconato de plata y combinaciones de los mismos.
15. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en el que el coloide comprende una o más sales de más de un metal oligodinámico.
16. El artículo según la reivindicación 9 en el que las sales metálicas oligodinámicas comprenden lactato de plata, acetato de plata, citrato de plata, cloruro de plata y yoduro de plata.
17. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 en el que el artículo comprende un dispositivo médico.

- 5 18. El artículo según la reivindicación 17 en el que el dispositivo médico comprende un catéter, una sonda endotraqueal, un tubo de traqueotomía, un dispositivo de drenaje de heridas, un apósito para heridas, una endoprótesis, un implante, un catéter intravenoso, un adhesivo médico, una sutura, una derivación, un guante, un preservativo, una lente de contacto, una sonda de gastrostomía, tubos médicos, productos cardiovasculares, válvulas cardíacas, tomas de marcapasos, una guía de ondas o dispositivos de recogida de orina.
19. El artículo según la reivindicación 18 en el que el dispositivo médico es un catéter.
20. Un procedimiento para la fabricación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de:
- 10 a) formación de una solución, dispersión o combinación de lo anterior de uno o más polímeros;
- b) formación en la solución de polímero de un coloide que comprende sales que tienen diferentes solubilidades en agua;
- en el que esa formación del coloide comprende la puesta en contacto de:
- 15 1) una solución de la sal A que comprende una o más sales de uno o más metales oligodinámicos, y
- 2) una solución de la sal B que comprende una pluralidad de sales que reaccionan con la sal A para formar un precipitado coloidal fino.
- 20 21. Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que el polímero se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, polivinilpirrolidonas, polialcoholes vinílicos, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polioxietilenos, poliácidos acrílicos, poliacrilamidas, polisacáridos, derivados de celulosa, gomas, espesantes, colágenos, politetrafluoroetileno, policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), silicona, poliésteres, poliamidas, poliureas, copolímeros en bloque de estireno, polimetacrilato de metilo, copolímeros de acrílico-butadieno-estireno, polietileno, poliestireno, polipropileno, cauchos naturales y sintéticos, caucho de acrilonitrilo, o mezclas y copolímeros de los mismos.
22. El procedimiento según la reivindicación 20 ó 21 en el que el coloide de la etapa (b) se forma por separado y a continuación se combina con la solución de polímero.
- 25 23. El procedimiento según la reivindicación 20 ó 21 en el que el coloide se forma *in situ* en la solución de polímero.
24. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 en el que la sal A comprende sales de metales seleccionados entre el grupo que consiste en plata, platino, oro, cinc, cobre, cerio, galio, paladio, rodio, iridio, rutenio y osmio.
- 30 25. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 en el que la sal B comprende aniones seleccionados entre el grupo que consiste en acetatos, ascorbatos, benzoatos, bitartratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, folatos, gluconatos, yodatos, yoduros, lactatos, lauratos, oxalatos, óxidos, palmitatos, perboratos, fenosulfonatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, estearatos, succinatos, sulfadiazinas, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, tartratos, tiocianatos, tioglicolatos y tiosulfatos.
- 35 26. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25 en el que la sal B comprende cationes seleccionados entre el grupo que consiste en calcio, sodio, litio, cinc, cobre, aluminio, magnesio, potasio y manganeso.
27. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 en el que el coloide formado en la etapa (b) comprende al menos una sal de plata.
- 40 28. El procedimiento según la reivindicación 27 en el que la sal de plata se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de plata, yoduro de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata, propionato de plata, salicilato de plata, bromuro de plata, ascorbato de plata, laurilsulfato de plata, fosfato de plata, sulfato de plata, óxido de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, sulfadiazina de plata, gluconato de plata y combinaciones de los mismos.
29. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28 en el que el coloide formado en la etapa (b) comprende lactato de plata, acetato de plata, citrato de plata, cloruro de plata y yoduro de plata.
- 45 30. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29 en el que el polímero es uno o más polímeros hidrófilos, uno o más polímeros hidrófobos, o una combinación de polímeros hidrófilos e hidrófobos.
31. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29 en el que la solución de polímero se forma disolviendo el polímero en líquidos supercríticos.
32. Un procedimiento para la fabricación de un artículo que comprende las etapas de:
- 50 1) formación de un líquido que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y
- 2) secado del líquido para crear un artículo polimérico sólido.
33. Un procedimiento para la fabricación de un artículo que comprende las etapas de:
- 1) formación de un líquido que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

- 2) secado de la composición; y
- 3) procesamiento de la composición con la aplicación de calor para formar el artículo.
34. Un procedimiento para la fabricación de un artículo que comprende las etapas de:
 - 1) formación de un líquido que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
 - 5 2) formación de la composición formada en la etapa (1) con uno o más polímeros; y
 - 3) procesamiento de la composición formada en la etapa (2) con la aplicación de calor para formar el artículo.
35. Un procedimiento para la fabricación de un artículo que comprende la inmersión de una forma en la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 10 36. Un procedimiento para la fabricación de un artículo que comprende el vertido de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.