

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 590**

51 Int. Cl.:

A61L 2/238 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)
C08K 3/00 (2006.01)
C08K 3/10 (2006.01)
C08L 79/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006 E 06800232 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1912683**

54 Título: **Composición antimicrobiana**

30 Prioridad:

25.07.2005 US 188444

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

20.05.2014

73 Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. Route 22
08876-0151 Somerville, New Jersey , US

72 Inventor/es:

ROTHENBURGER, STEPHEN J. y
MING, XINTIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 461 590 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

Composición antimicrobiana.

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición antimicrobiana estabilizada que comprende (a) compuestos de amonio policuaternario polimérico y (b) uno o más metales antimicrobianos; y al uso de un compuesto de amonio policuaternario polimérico para mejorar la estabilidad de una composición antimicrobiana que comprende uno o más metales antimicrobianos. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición antimicrobiana estabilizada que comprende compuestos de amonio policuaternario polimérico y compuestos de plata específicos. La presente invención también se refiere a apósitos para heridas, apósitos quirúrgicos y otros dispositivos médicos que utilizan tales composiciones antimicrobianas estabilizadas.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Cada año, los pacientes se someten a un gran número de procedimientos quirúrgicos en los Estados Unidos. Los datos actuales muestran que aproximadamente se realizan veintisiete millones de procedimientos por año. Las infecciones postoperatorias o de sitios quirúrgicos ("ISQ") se producen en aproximadamente del dos al tres por ciento de todos los casos. Esto representa más de 675.000 ISQ cada año.

Siempre que se usa un dispositivo médico en un ámbito quirúrgico se crea un riesgo de infección. El riesgo de infección aumenta espectacularmente para dispositivos médicos invasivos o implantables, tales como catéteres intravenosos, injertos arteriales, derivaciones intratecales o intracerebrales y dispositivos protésicos, que crean un portal de entrada de patógenos mientras están en contacto íntimo con tejidos y fluidos corporales. La aparición de ISQ está frecuentemente asociada a bacterias que colonizan el dispositivo médico. Por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundante pueden entrar en el sitio quirúrgico y unirse al dispositivo médico. Las bacterias pueden usar el dispositivo médico implantado como ruta para rodear tejido. Tal colonización bacteriana sobre el dispositivo médico puede conducir a infección y morbilidad y mortalidad al paciente.

Se han desarrollado varios procedimientos para reducir el riesgo de infección asociado a dispositivos médicos invasivos o implantables que incorporan agentes antimicrobianos en los dispositivos médicos. Tales dispositivos proporcionan deseablemente niveles eficaces de agente antimicrobiano mientras que está siendo usado el dispositivo. Por ejemplo, los dispositivos médicos pueden contener un agente antimicrobiano tal como plata.

La actividad antimicrobiana de los compuestos de plata es una propiedad muy conocida que se ha utilizado durante muchos años. Más particularmente, los efectos antimicrobianos se producen por iones plata que son liberados de, por ejemplo, compuestos de plata tales como nitrato de plata y sulfadiazina de plata. El nitrato de plata en concentraciones del 0,5-1 % (peso/volumen) en agua muestra propiedades desinfectantes y se usa para prevenir infecciones en quemaduras o para la profilaxis de conjuntivitis neonatal. La sulfadiazina de plata es un complejo de plata, en el que tanto la molécula de sulfadiazina como el ión plata tienen un efecto antibacteriano. La sulfadiazina de plata se usa intensamente en el tratamiento de heridas, en particular para quemaduras. Las combinaciones de plata-proteína son otras formulaciones antisépticas que se han usado en bajas concentraciones, por ejemplo, en colirios.

Agentes antimicrobianos basados en compuestos de plata también se usan en diversos dispositivos médicos. Un ejemplo de tal aplicación es el uso en los apósitos para heridas comercializados por Johnson & Johnson bajo el nombre comercial Actisorb®, que es un apósito de tela de carbón vegetal activado. Otro ejemplo es los apósitos para heridas comercializados bajo el nombre comercial EZ-Derm por Genetic Laboratories, que es una piel de cerdo modificada impregnada con un compuesto de plata soluble previsto para el tratamiento de quemaduras. Adicionalmente, el documento EP 272 149 B1 desvela un apósito médico del tipo "hidrocoloide" que contiene, por ejemplo, cloruro de plata como compuesto antiséptico.

Un inconveniente importante si se usan compuestos de plata que liberan iones plata para fines antimicrobianos es las manchas oscuras que resultan sobre el tejido o piel que se pone en contacto con el compuesto de plata o la formulación o dispositivo médico que tiene el compuesto de plata incorporado sobre el mismo o en el mismo. Se ha informado que tal tinción da pigmentación de la piel, comúnmente denominada argiria.

Aunque los compuestos de plata son conocidos por ser agentes antimicrobianos eficaces, tales compuestos pueden también producir cambios no deseados en propiedades físicas de formulaciones o dispositivos médicos que tienen tales compuestos de plata incorporados sobre los mismos o en ellos mismos, tanto antes de como durante el uso de la formulación o dispositivo médico. Se reconoce comúnmente que las formulaciones o dispositivos médicos que contienen compuestos de plata se decolorarán en presencia de una fuente de energía, por ejemplo, luz y/o calor, o irradiación. Por ejemplo, la esterilización por radiación puede conducir a un cambio de color no satisfactorio de una formulación tal como una crema o un gel, o un dispositivo médico que tiene un compuesto de plata incorporado sobre el mismo o en el mismo.

Se han desvelado composiciones basadas en metales antimicrobianos fotoestables en la patente de EE.UU. nº 6.468.521, en la que el compuesto de plata se describe como un complejo entre los iones plata y una alquilamina inferior primaria, secundaria o terciaria o aminoalcohol. Esta referencia desvela que este complejo es estable en presencia de polímeros hidrófilos durante la esterilización y retiene su actividad antimicrobiana, sin dar lugar a oscurecimiento o decoloración del apósito durante el almacenamiento. Sin embargo, no es deseable utilizar alquilaminas inferiores o aminoalcoholes para aplicaciones médicas, ya que las alquilaminas inferiores o aminoalcoholes generalmente son conocidos por ser compuestos irritantes y moderadamente tóxicos que tienen numerosos posibles efectos secundarios. Además, la propia alquilamina inferior no es un agente antimicrobiano eficaz.

Una posible solución al problema planteada por el uso de una alquilamina inferior descrita en la patente de EE.UU. nº 6.468.521 es el uso de compuestos de amonio policuaternario polimérico y un metal antimicrobiano para formar una composición antimicrobiana estabilizada que es estable contra la decoloración tras la exposición a luz y/o calor y contra la pérdida de actividad antimicrobiana.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos son conocidos por ser menos tóxicos y menos irritantes que las aminas monoméricas (Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, vol. II, Parte B, 4ª ed. 1994). Un beneficio adicional del uso de compuestos de amonio policuaternario polimérico y un metal antimicrobiano para formar una composición antimicrobiana estabilizada es que los compuestos de amonio cuaternario polimérico son por sí mismos conocidos por ser agentes antimicrobianos eficaces. Por ejemplo, polyquaternium 1 demuestra actividad antimicrobiana significativa contra una amplia variedad de microorganismos, mientras que alquilaminas inferiores tales como monoetanolaminas carecen de espectacular actividad antimicrobiana (Disinfection, Sterilization, and Preservation 4ª ed. 1991. S. Block ed. Lea & Febiger. pág 225, 232, 233, 313). Por tanto, la composición antimicrobiana estabilizada descrita en el presente documento posee dos agentes antimicrobianos activos en comparación con el único agente antimicrobiano descrito en la patente de EE.UU. nº 6.468.521.

No ha habido informes hasta la fecha sobre el uso de una combinación de (a) compuestos de amonio policuaternario polimérico, y (b) un metal antimicrobiano, que se ha descubierto que es estable tras la exposición a luz y/o calor, mientras que posea actividad antimicrobiana potenciada. Más específicamente, el uso de la composición antimicrobiana estabilizada descrita en el presente documento sola, en una formulación, o conjuntamente con un dispositivo médico, previene la formación de compuestos de plata solubles o insolubles de color moderadamente oscuro (por ejemplo, óxidos de plata) y la decoloración resultante de la formulación o dispositivo médico que tiene la composición antimicrobiana incorporada sobre el mismo o en el mismo.

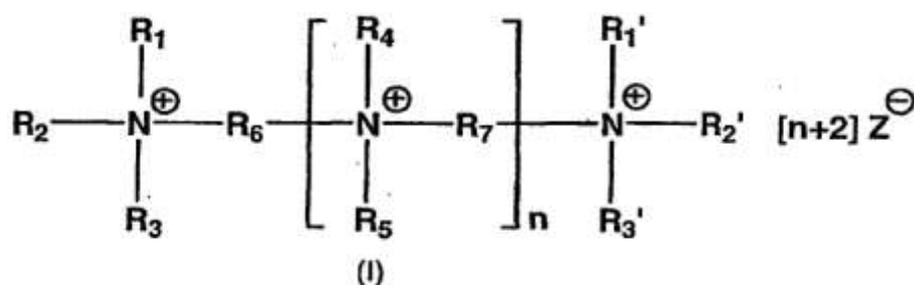
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describe una composición antimicrobiana estabilizada que comprende (a) compuesto de amonio policuaternario polimérico, y (b) uno o más metales antimicrobianos, en forma de al menos un compuesto de plata. La composición antimicrobiana puede usarse como composición antimicrobiana independiente, en una formulación tal como una crema o un gel, o en combinación con artículos médicos o dispositivos médicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición antimicrobiana como se explica en la reivindicación 1 y a un uso como se explica en la reivindicación 3. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición antimicrobiana que comprende compuestos de amonio policuaternario polimérico y compuestos de plata, que puede usarse sola, en una formulación o en combinación con dispositivos médicos para conferir propiedades antimicrobianas a la formulación o dispositivo.

Los compuestos de amonio policuaternario polimérico descritos en el presente documento tienen la siguiente fórmula (I):

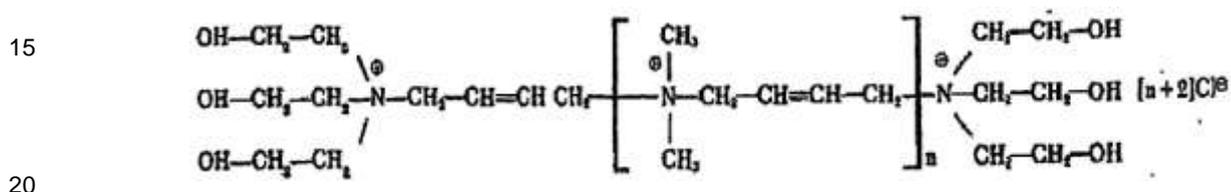


en la que R₁, R₂, R₃, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R₄, R₅ en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo aralquilo o un grupo alquilarilo. Cada grupo alquilo C₁-C₂₀ puede estar sustituido o no sustituido, ser lineal o

ramificado. R_6 y R_7 en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente de $(CH_2)_m$ o $(CH_2)_m-(CH=CH)_m-(CH_2)_m$ en las que $12 \Rightarrow m \geq 1$, $10 \Rightarrow m' \geq 1$ y $150 \Rightarrow n \geq 5$; y Z es un resto aniónico seleccionado de F, Cl, Br, I y COOH.

5 Los compuestos poliméricos de polyquaternium tienen adecuadamente un peso molecular promedio en peso M_w lo más preferentemente de aproximadamente 4600 a 11.000.

10 Un ejemplo particular de tal clase de compuesto polimérico de polyquaternium es polyquaternium-1: poli[1-dimetilamonio-2-butenil]- ω -tris(2-hidroxietil)cloruro de α -4-[1-tris(2-hidroxietil)amonio-2-butenil]amonio (disponible bajo la marca registrada Onamer M[®] de Onyx Chemical Company, Jersey City, N.J.; también conocido como Polyquad[®], una marca registrada de Alcon Laboratories, Inc., Ft. Worth, Tex.; también conocido como polyquaternium-1), que tiene la estructura química descrita en la fórmula (II):



y puede prepararse como el producto de reacción de 1, 4-bis[dimetilamino]-2-buteno (0,9 moles), trietanolamina (0,2 moles) y 1,4-dicloro-2-buteno (1,0 mol) en agua.

25 Los compuestos poliméricos de polyquaternium pueden estar en forma de un concentrado líquido, una sal, o una sal en disolución acuosa. Una forma particularmente útil de los compuestos poliméricos de polyquaternium es cloruro de polyquaternium-1 en disolución acuosa.

30 Los metales antimicrobianos, en particular compuestos de plata, son especialmente potentes contra un amplio espectro de microorganismos. El compuesto de plata citado en el presente documento es un compuesto que comprende un ión plata, ligado a otra molécula mediante un enlace covalente o no covalente con el potencial para oxidarse para formar óxido de plata. El compuesto de plata de la presente invención está seleccionado de sales de plata formadas por iones plata con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acéticos y ácidos grasos) o ácidos inorgánicos, específicamente de sulfadiazina de plata ("AgSD"), carbonato de plata ("Ag₂CO₃"), desoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata ("AgNO₃"), para-aminobenzoato de plata, para-aminosalicilato de plata, acetilsalicilato de plata, plata-ácido etilendiaminatetraacético ("Ag-EDTA"), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

40 En un conjunto particular de realizaciones no limitantes, la presente invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende un complejo de compuestos de amonio policuaternario polimérico con uno o más metales antimicrobianos como se describe en el presente documento. El término "complejo" como se usa en el presente documento se refiere a una mezcla íntima a escala molecular, preferentemente con enlace iónico o covalente entre el metal antimicrobiano y los compuestos de amonio policuaternario polimérico. El complejo comprende preferentemente una sal formada entre los compuestos de amonio policuaternario polimérico e iones del metal antimicrobiano, pero también puede comprender agrupaciones de metales y/o metal coloidal, por ejemplo, producidas por la exposición del complejo a la luz.

50 En una realización, la composición antimicrobiana está en forma de una disolución acuosa u orgánica del compuesto de amonio policuaternario polimérico y el metal antimicrobiano, que puede utilizarse en aplicaciones médicas directamente sobre tejido y piel, es decir, para el tratamiento de quemaduras.

55 En otra realización, la composición antimicrobiana estabilizada comprende (a) compuestos de amonio policuaternario polimérico, (b) un metal antimicrobiano como se describe en el presente documento, que puede incorporarse en una formulación, independiente de cualquier dispositivo médico o aplicación específica. Las formulaciones de la composición antimicrobiana pueden estar de forma líquida (por ejemplo, disoluciones) o sólida (por ejemplo, polvos), y pueden comprender el compuesto de amonio policuaternario polimérico en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 5 % en peso y el metal antimicrobiano en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 5 % en peso con respecto al peso total de la formulación.

60 Más preferentemente, la formulación puede comprender el compuesto de amonio policuaternario polimérico en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % en peso y el metal antimicrobiano en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % en peso con respecto al peso total de la formulación. Por ejemplo, las formulaciones que tienen la composición antimicrobiana pueden estar en forma de crema o gel y pueden aplicarse directamente a una herida.

65 En otro conjunto de realizaciones no limitantes, la composición antimicrobiana puede incorporarse sobre o en

dispositivos médicos. Los términos “incorporar”, “incorporado” o “que incorpora”, como se usan en el presente documento, se refieren a combinar la composición con el dispositivo médico por medios físicos o químicos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, impregnar, sumergir, empapar o recubrir un dispositivo médico con una disolución acuosa u orgánica de la composición antimicrobiana o preparar el dispositivo médico añadiendo la composición antimicrobiana al material del que está hecho el dispositivo médico. Los dispositivos médicos que pueden tratarse se fabrican tanto a partir de como se recubren o se tratan con un polímero biomédico e incluyen, pero no se limitan a, microcápsulas, apósitos, implantes, cierres de heridas, grapas, mallas, sistemas de administración de fármacos controlados, cubiertas para heridas, rellenos, suturas, adhesivos de tejidos, sellantes de tejidos, hemostáticos absorbibles y no absorbibles, catéteres que incluyen catéteres urinarios y catéteres vasculares (por ejemplo, catéteres vasculares periféricos y centrales), tubos de drenaje de heridas, injertos arteriales, parches para tejido blando (tales como parches para tejido blando de politetrafluoroetileno (“PTFE”)), guantes, derivaciones, prótesis endovasculares, catéteres traqueales, apósitos para heridas, suturas, alambres guía y dispositivos protésicos (por ejemplo, válvulas del corazón y DAVI). La presente invención puede aplicarse adicionalmente a artículos médicos que han sido preparados según las patentes de EE.UU. n.º 3.839.297; 4.027.676; 4.185.637 y 4.201.216.

Los apósitos médicos que pueden tratarse están basados en proteínas o polisacáridos. El polisacárido está seleccionado del grupo que consiste en derivados de celulosa, quitina, quitosanos, galactomananos, alginato y mezclas de los mismos. La proteína está seleccionada del grupo que consiste en colágeno, gelatina y mezcla de los mismos. Ejemplos de tales apósitos basados en polisacáridos comercialmente disponibles incluyen el hemostático absorbible Surgicel®; el hemostático absorbible Surgicel Nu-Knit®; y el hemostático absorbible Surgicel® Fibrillar; apósitos basados en proteínas incluyen gelatina absorbible Surgifoam®; y apósito Promogran® que tiene colágeno y celulosa regenerada oxidada, todos disponibles de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, una división de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, una compañía de Johnson & Johnson. Si el artículo médico es un apósito, tal como el hemostático absorbible Surgicel®, una tela tejida de celulosa regenerada oxidada (ORC), la cantidad de compuesto de amonio policuaternario polimérico sobre el apósito puede ser de aproximadamente 0,001-500 µg/cm², preferentemente de aproximadamente 0,01-100 µg/cm², y la cantidad de metal plata puede ser de aproximadamente 0,001-500 µg/cm², preferentemente 0,01-100 µg/cm². El término “aproximadamente” como se usa en el presente documento indica una variación dentro del 20 por ciento.

La composición antimicrobiana descrita en el presente documento se caracteriza por su efecto de estabilización de iones plata, produciendo así la prevención de la decoloración de tejido o piel a la que se aplica, o la formulación o dispositivo médico sobre o dentro del cual se incorpora. También se ha mostrado que el uso de esta composición estabilizada es eficaz contra un espectro antimicrobiano más amplio de organismos que incluyen, pero no se limitan a, *Tinea pedis*, *Tinea unguium*, *Tinea cruris* o *Tinea capitis*, *S. aureus*, *MRSA*, *MRSE*, *GISA*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *B. cepacia*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *S. pyogenes*, *S. agalacticae*, *E. faecalis*-resistente a vancomicina, *E. faecium*, *C. albicans* y *B. subtilis*, *Salmonella sp.*, *Proteus sp.*, *Acinetobacter sp.* *Aspergillus niger*.

Aunque los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino como que contribuyen a completar la descripción de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de compuesto de plata estabilizado

Disoluciones madre de AgNO₃ al 0,1 % y polyquaternium 1 (Onamer M, Stepan company, Northfield, IL, EE.UU.) al 0,1 % se prepararon en agua destilada, respectivamente. El complejo de plata-polyquat (AgNO₃ - polyquaternium 1) se formó mezclando las dos disoluciones madre a la relación 1:1 y se equilibró durante 24 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. La disolución del complejo de plata-polyquat se aplicó sobre un disco de celulosa blanca (1 cm de diámetro) a 100 ul/disco. Los discos tratados contuvieron 100 ug de nitrato de plata en el complejo de polyquat/disco y se probó para estabilidad a la luz y el calor como se describe en el Ejemplo 5.

Ejemplo 2

El complejo de plata-polyquat se aplicó al hemostático absorbible Surgicel®, una tela tejida de celulosa regenerada oxidada (Ethicon Inc, una compañía de Johnson and Johnson, Somerville NJ, EE.UU.). El hemostático absorbible Surgicel® se cortó en cuadrados de 1 x 1 cm. La disolución del complejo de plata-polyquat preparada en el Ejemplo 1 se aplicó sobre el hemostático absorbible Surgicel® a 50 ul/cm². Cada sección del hemostático absorbible Surgicel® contuvo 50 ug de nitrato de plata (en el complejo de polyquat)/cm² y se probó para estabilidad a la luz en el Ejemplo 5.

Ejemplo 3

El complejo de plata-polyquat se aplicó al apósito Promogran®, un producto de colágeno y celulosa regenerada oxidada (Johnson & Johnson medical, División de Ethicon, Inc. Gargrave, R.U.). El apósito Promogran® se cortó en cuadrados de 1 x 1 cm. La disolución del complejo de plata-polyquat preparada en el Ejemplo 1 se aplicó sobre el

apósito Promogran® a 100 ul/cm². Cada sección del apósito Promogran® contuvo 100 ug de nitrato de plata (en el complejo de polyquat)/cm² y se probó para estabilidad a la luz en el Ejemplo 5.

Ejemplo 4

El complejo de plata-polyquat se aplicó al hidrogel Nu-Gel® (Johnson & Johnson medical, División de Ethicon, Inc. Gargrave, R.U.). El hidrogel Nu-Gel® se cortó en cuadrados de 1 x 1 cm. La disolución del complejo de plata-polyquat preparada en el Ejemplo 1 se aplicó sobre la sección del hidrogel Nu-Gel® a 50 ul/cm². Cada sección de Nu-Gel® contuvo 50 ug de nitrato de plata (en el complejo de polyquat)/cm² y se probó para estabilidad a la luz en el Ejemplo 5.

Ejemplo 5

Comparación de las composiciones de plata estabilizadas sobre dispositivos con plata sola sobre dispositivos contra la decoloración por calor y luz.

La estabilidad contra la luz se determinó exponiendo muestras de los Ejemplos 1-4 a la luz del sol a través de una ventana de cristal durante 1 a 6 horas. La decoloración se determinó por observación visual.

La estabilidad contra el calor se determinó para muestras de los Ejemplos 1-4, que se sellaron cada una en bolsas esterilizables en autoclave y se sometieron a tratamiento térmico a 121 °C durante 60 minutos.

Se prepararon muestras de control ("Plata sola" en la Tabla 1) que contenían la misma cantidad de nitrato de plata que la cantidad de nitrato de plata en el complejo de polyquat, en cada una de las muestras preparadas en el Ejemplo 1-4. Las muestras de control se evaluaron para estabilidad contra la luz y el calor en el modo descrito anteriormente.

El uso del complejo de plata-polyquat estabilizado previno la decoloración como se ilustra por los resultados mostrados en la Tabla 1. Las muestras de control que contuvieron 50 ó 100 ug de AgNO₃ se volvieron marrón oscuro después de una hora de exposición a la luz del sol, mientras que las muestras del Ejemplo 1-4 que contuvieron 50 ug o 100 ug del complejo de plata-polyquat no mostraron cambio de color después de más de 6 horas de exposición de la luz del sol.

Tabla 1. Estabilización con plata contra la decoloración usando Polyquaternium 1 (Onamer M)

Ejemplo	Luz solar		Calor	
	Plata sola	Plata estabilizada	Plata sola	Plata estabilizada
1	Marrón oscuro	Blanco	Marrón	Blanco
2	Marrón amarillo	Blanco	N/A	N/A
3	Marrón oscuro	Blanco	N/A	N/A
4	Marrón oscuro	Blanco	N/A	N/A

Ejemplo 6

Comparación de la eficacia antimicrobiana de composiciones de plata estabilizadas sobre muestras con muestras que tienen plata sola, después de tratamiento térmico y exposición a la luz del sol.

La muestra del ejemplo 1 que se probó en el Ejemplo 5 se evaluó adicionalmente para su eficacia antimicrobiana. Las muestras se colocaron en medio de agar con soja triptica inoculado con aproximadamente 10⁵ ufc de bacterias. Las zonas de inhibición se registraron después de incubarse las placas a 37 °C durante 24 h. La zona de inhibición se definió como la distancia del borde de la muestra al borde claro del césped bacteriano.

Los resultados en la Tabla 2 indican que después de la exposición a la luz del sol o calor, los artículos tratados con la composición de plata estabilizada preservaron la eficacia antimicrobiana, mientras que las muestras de control tratadas con plata sola mostraron eficacia reducida por la misma exposición. Este efecto se mostró por el resultado de la zona de inhibición contra *E. coli* y *E. faecium*. No se observó zona de inhibición contra *E. faecium* sobre muestras que contenían AgNO₃ solo tras la exposición a luz del sol o calor, que indica una pérdida significativa en la eficacia por exposición a la luz del sol y calor. Las muestras que contenían la composición de plata estabilizada no mostraron pérdida de eficacia por la misma exposición, indicada por zonas similares de inhibición antes y después de la exposición.

Tabla 2.

Zona de inhibición (mm)			
Exposición	Decoloramiento	<i>E.coli</i>	<i>E.faecium</i>
<u>Sin exposición</u>			
100 ug de AgNO ₃ en placa (Preparada como "solo plata" en el ejemplo 5)	blanco	3.2	3.0
100 ug de Polyquat en placa	blanco	0	0
100 ug de AgNO ₃ en placa (en complejo de plata poliokat preparada en el ejemplo 1)	blanco	3.8	3.6
<u>Luz solar</u>			
100 ug de AgNO ₃ en placa (Preparada como "solo plata" en el ejemplo 5)	Marrón oscuro	2.1	0
100 ug de Polyquat en placa	blanco	0	0
100 ug de AgNO ₃ en placa (en complejo de plata poliokat preparada en el ejemplo 1)	blanco	3.7	3.4
<u>Calor</u>			
100 ug de AgNO ₃ en placa (Preparada como "solo plata" en el ejemplo 5)	Marrón oscuro	Zona poco clara	0
100 ug de Polyquat en placa	blanco	0	0
100 ug de AgNO ₃ en placa (en complejo de plata poliokat preparada en el ejemplo 1)	blanco	2.8	2.2

Ejemplo 7

Comparación de plata-polyquat estabilizado con plata-aminas monoméricas estabilizadas contra la decoloración por la luz.

Disoluciones madre de AgNO₃ al 0,1 %, tri-hidroximetil-aminometano (Tris, Sigma) al 0,1 % y polyquaternium 1 (Onamer M, Stepan company, Northfield, I, EE.UU.) al 0,1 % se prepararon en agua destilada, respectivamente. Los complejos estabilizados con plata se formaron mezclando las disoluciones madre de nitrato de plata con tanto la disolución madre de polyquaternium 1 como la disolución madre de tri-hidroximetil-aminometano a una relación 1:1 y se equilibraron durante 24 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las disoluciones de complejo estabilizado con plata con tanto polyquaternium 1 como tri-hidroximetil-aminometano se aplicaron sobre discos de celulosa blanca (1 cm de diámetro) a 100 ul/disco. El nitrato de plata solo se aplicó sobre un disco de celulosa blanca separado (1 cm de diámetro) a 100 ul/disco. Todos los discos se expusieron a la luz del sol durante 1 h y la decoloración se observó y se registró.

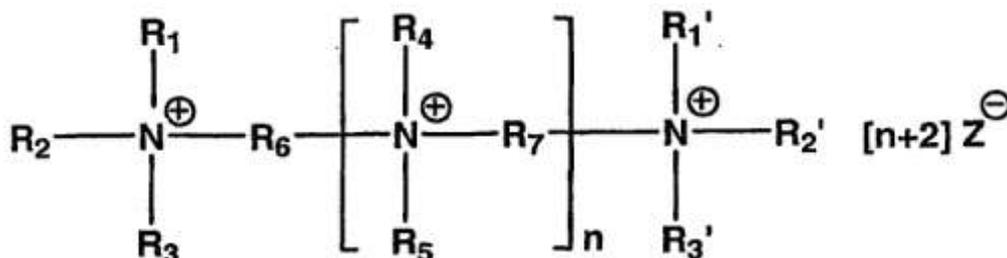
Tabla 3

Ejemplo	Decoloramiento por exposición a luz solar
100 ug de AgNO ₃ en placa (Preparada como "solo plata" en el ejemplo 5)	Marrón oscuro
100 ug de AgNO ₃ en placa (en el complejo de Tris plata y preparado en el Ejemplo 1)	Marrón claro
100 ug de AgNO ₃ en placa (en complejo de plata poliokat preparada en el ejemplo 1)	Blanco

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana en forma de una crema o un gel para aplicación directa a una herida, comprendiendo dicha composición:

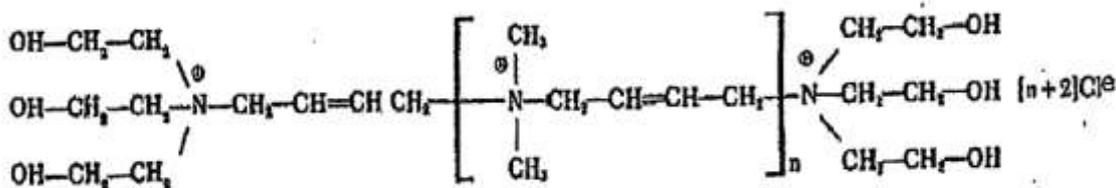
un compuesto de amonio policuaternario polimérico, según la siguiente fórmula:



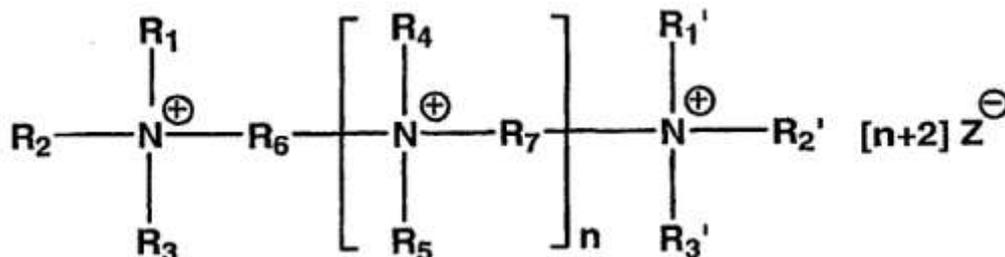
en la que R₁, R₂, R₃, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R₄, R₅ en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo aralquilo o un grupo alquilarilo, y cada grupo alquilo C₁-C₂₀ puede estar sustituido o sin sustituir, ser lineal o ramificado; R₆ y R₇ en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CH₂)_m y (CH₂)_m-(CH=CH)_{m'}-(CH₂)_m; en las que 12 ≥ m ≥ 1, 10 ≥ m' ≥ 1 y 150 ≥ n ≥ 5; y Z es un resto aniónico seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y COOH;

y un metal antimicrobiano en forma de al menos un compuesto de plata, en la que dicha composición comprende del 0,01 % al 1 % en peso de dicho compuesto de amonio policuaternario polimérico y del 0,01 % al 1 % en peso de plata, basado en el peso total de la composición, y en la que dicho al menos un compuesto de plata está seleccionado del grupo que consiste en sulfadiazina de plata ("AgSD"), carbonato de plata ("Ag₂CO₃"), desoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata ("AgNO₃"), para-aminobenzoato de plata, para-aminosalicilato de plata, acetilsalicilato de plata, plata-ácido etilendiaminatetraacético ("Ag-EDTA"), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de amonio policuaternario polimérico es polyquaternium-1, según la siguiente fórmula:



3. Uso de un compuesto de amonio policuaternario polimérico, según la siguiente fórmula:



en la que R₁, R₂, R₃, R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R₄, R₅ en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo aralquilo o un grupo alquilarilo, y cada grupo alquilo C₁-C₂₀ puede estar sustituido o sin sustituir, ser lineal o ramificado; R₆ y R₇ en la fórmula anterior pueden ser idénticos o diferentes, y están seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CH₂)_m y (CH₂)_m-(CH=CH)_{m'}-(CH₂)_m; en las que 12 ≥ m ≥ 1, 10 ≥ m' ≥ 1 y 150 ≥ n ≥ 5; y Z es un resto aniónico seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I y COOH;

para mejorar la estabilidad al calor y/o luz de una composición antimicrobiana que comprende al menos un compuesto de plata antimicrobiano y dicho compuesto de amonio policuaternario polimérico, en el que dicho al menos un compuesto de plata antimicrobiano está seleccionado del grupo que consiste en sulfadiazina de plata ("AgSD"), carbonato de plata ("Ag₂CO₃"), desoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata ("AgNO₃"), para-aminobenzoato de plata, para-aminosalicilato de plata, acetilsalicilato de plata, plata-ácido

etilendiaminatetraacético ("Ag-EDTA"), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que la composición se incorpora sobre o en un dispositivo médico.
5. Uso según la reivindicación 3, en el que dicha composición comprende del 0,01 % al 1 % en peso de dicho compuesto de amonio policuaturnario polimérico y del 0,01 % al 1 % en peso de plata, basado en el peso total de la composición.
- 10 6. Uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto de amonio policuaturnario polimérico es polyquaternium-1, según la siguiente fórmula:

