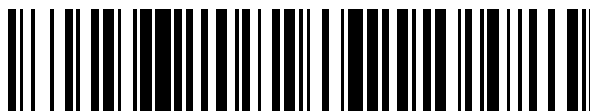


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 336**

51 Int. Cl.:

C09D 5/14	(2006.01) A61L 31/08	(2006.01)
C08J 7/06	(2006.01) A61L 31/16	(2006.01)
C08J 7/18	(2006.01) A61L 15/18	(2006.01)
A01N 59/16	(2006.01) A61L 15/46	(2006.01)
A01N 25/22	(2006.01)	
A01N 25/34	(2006.01)	
A61L 27/30	(2006.01)	
A61L 27/54	(2006.01)	
A61L 29/10	(2006.01)	
A61L 29/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08783307 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2178990**

54 Título: **Composición de revestimiento fotoestable antimicrobiana**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 935259 P

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

28.08.2015

73 Titular/es:

**COVALON TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)
405 BRITANNIA ROAD EAST SUITE 106
MISSISSAUGA, ONTARIO L4Z 3E6, CA**

72 Inventor/es:

**VYACHESLAV, DUDNIK;
YAKEEMOVICH, NATALI;
DITIZIO, VALERIO y
DICOSMO, FRANK**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 336 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 de revestimiento fotoestable antimicrobiana.

5 Campo de la Invención

La invención se refiere a un revestimiento fotoestable. En particular, la invención es una composición fotoestable antimicrobiana usada para revestir una diversidad de materiales médicos. La invención también contempla métodos para fabricar dicha composición, métodos para formar revestimientos sobre materiales médicos y materiales
10 médicos revestidos con la composición de revestimiento.

Antecedentes de la invención

A lo largo de esta solicitud, se citan entre paréntesis diversas referencias para describir más completamente el
15 estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

Se han añadido uno o más agentes antimicrobianos, tales como ácido acetohidroxámico y fosfato de magnesio amonio hexahidrato a un revestimiento polimérico de superficie como se desvela, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.788.687.

20 Se sabe que la plata tiene propiedades antimicrobianas generales dirigidas contra una amplia gama de bacterias y hongos y se ha usado durante muchos años en ámbitos clínicos y en dispositivos médicos que incluyen revestimientos para catéteres, manguitos, implantes ortopédicos, suturas, amalgamas dentales y apósitos para heridas. Se ha demostrado que la plata reduce la incidencia de infección relacionada con el uso de dichos
25 dispositivos. Se han usado aleación de plata y óxido de plata para revestir catéteres urinarios y son un tanto eficaces para prevenir infecciones del tracto urinario.

El uso general de plata como profiláctico frente a una infección no ha encontrado una extensa aplicación debido a los problemas asociados con el inadecuado revestimiento de las superficies de los dispositivos. Dichos problemas
30 incluyen: una solubilidad deficiente de la plata metálica y los óxidos de plata; una corta semivida; una unión rápida de los iones de plata; una inactivación por proteínas; inactivación y decoloración mediada por la luz; y una lenta liberación de los iones de plata del complejo metálico. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, la plata catiónica incolora puede fotorreducirse a plata metálica con una decoloración oscura posterior. La decoloración subsiguiente de la plata iónica cuando se reviste sobre dispositivos médicos da como resultado una decoloración no
35 deseable del material o la superficie del dispositivo.

El documento U.S. 4.646.730 desvela apósitos de hidrogel de polivinilpirrolidona (PVP)/sulfadiazina de plata, donde el gel está formado utilizando irradiación de haz de electrones para reticular la PVP. La fotoestabilización del componente de plata se realiza añadiendo trisilicato de magnesio al gel y también añadiendo peróxido de hidrógeno
40 y/o ácido poliacrílico.

El documento U.S. 6.468.521 desvela una composición de plata estabilizada en la que el compuesto de plata es un complejo con una amina primaria, secundaria o terciaria y el complejo se asocia a un polímero hidrófilo.

45 Los documentos U.S. 4.906.466 y 5.413.788 desvelan composiciones de plata antimicrobianas en las que la fotoestabilidad se mejora por el uso de óxido de titanio.

El documento U.S. 6.669.981 desvela métodos para mejorar la fotoestabilidad de la plata que comprenden una solución orgánica que contiene plata en la que la plata se fotoestabiliza posteriormente mediante tratamiento con
50 amoniaco, sales de amonio, cloruros y/o peróxidos.

Nomiya y col. (Inorganic Chemistry: 39: 3301-3311, 2000) desvelan la síntesis de complejos de plata soluble en agua-ácido pirrolidín carboxílico (plata-PCA) con actividad antimicrobiana. El material producido de este modo muestra decoloración causada por la fotorreducción del complejo plata-PCA.

55 Los documentos JP 2001335405 y JP 2000256365 describen compuestos que forman un complejo fotoestable con plata. El más eficaz fue un complejo de plata-ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico (plata-PCA). Sin embargo, la fotorreducción y la decoloración del complejo siguen siendo un problema.

El documento WO 2005/049101 describe una composición de revestimiento fotoestable antimicrobiana que comprende una sal de plata y un tinte, tal como, por ejemplo, azul de metileno, violeta de cristal o verde brillante, verde de malaquita y violeta de etilo.

- 5 Aún existe la necesidad de desarrollar un complejo de plata hidrófilo que impida la decoloración fotoinducida del complejo plata-PCA sobre la superficie de dispositivos médicos, tales como catéteres, apósitos para heridas y similares.

Resumen de la Invención

10

La presente invención es una composición de revestimiento fotoestable antimicrobiana. La composición de revestimiento comprende una sal de plata combinada con ácido pirrolidín carboxílico (PCA) y tinte, en la que el tinte es verde brillante. La composición de revestimiento de la invención impide la decoloración fotoinducida, no tiñe el tejido y puede aplicarse a la superficie de una diversidad de materiales médicos.

15

Se definen aspectos adicionales de la invención en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción Detallada de la Invención

- 20 La composición de revestimiento de la invención comprende iones de plata que se complejan con ácido pirrolidín carboxílico (plata-PCA). Este complejo puede sintetizarse y aislarse en forma de polvo de color blanco de sal de plata. La concentración de complejo en la solución puede estar en el intervalo de 1 a 20 mM. Puesto que la solubilidad máxima de plata-PCA en agua es aproximadamente 300 mM, se entiende por un experto en técnica que la concentración de complejo puede variar algo de 1 a 20 mM según se desee. En algunos aspectos de la invención, se desean aproximadamente 5 mM del complejo para obtener efectos antimicrobianos deseables. En otros aspectos, 1 mol de nitrato de plata por 2 moles de PCA proporciona resultados deseables; sin embargo, pueden usarse otras proporciones para obtener el complejo plata-PCA.

- 30 Pueden proporcionarse cationes de plata a partir de sales de plata solubles, tales como, pero sin limitación, nitrato de plata, acetato de plata, lactato de plata y mezclas de los mismos, y formar un complejo con PCA en solución. Las concentraciones de sal de plata están en el intervalo de 1 mM a 20 mM, y la concentración de PCA debería ser de aproximadamente dos veces la concentración de sal de plata para la solución usada para preparar el complejo de plata/PCA sólido. El tinte se añade en una concentración de 0,02 mM a 2 mM en la solución final que contiene el complejo de plata.

35

El tinte para su uso en la presente invención es un tinte de triarilmetano catiónico, verde brillante, que están disponible en el mercado en Sigma-Aldrich, Estados Unidos. El tinte se añade al complejo de plata-PCA para absorber luz en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 550-680 nm e intervalos de aproximadamente 380-450 nm y para proteger el complejo de iones de plata de una reducción química no deseada y cambios de color posteriores.

40

- La composición de revestimiento de la invención se fabrica generalmente en un aspecto mezclando la fuente de plata con el PCA para formar un complejo que después se seca para formar un polvo de sal de plata. A éste se le añade la solución de tinte. Después, se sumerge cualquier material deseado, o la composición se aplica sobre el mismo según se desee durante un tiempo suficiente para proporcionar un revestimiento. Por ejemplo, el material médico puede sumergirse en la composición durante segundos hasta varios minutos. Además, el material médico puede sumergirse en la composición o la composición puede aplicarse de otro modo al material médico tal como mediante pulverización para un ejemplo no limitante. También está dentro del alcance de la invención aplicar de nuevo la composición de revestimiento a un sustrato de material médico ya revestido según se desee tantas veces como se desee. Después, el material médico revestido se seca.

50

- La composición de revestimiento de la invención puede usarse para tratar una diversidad de materiales médicos, por tratar se refiere a revestir o impregnar si se usan materiales absorbentes de agua para permitir la entrada de la solución de plata/PCA más allá de regiones superficiales como se entenderá por un experto en la técnica. Los materiales médicos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en, pero sin limitación, materiales hidrófilos y materiales poliméricos. Los materiales hidrófilos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en, pero sin limitación, gasa de algodón, tubos poliméricos, tales como catéteres urológicos, drenajes de heridas, injertos vasculares, tubos endotraqueales, catéteres de hemodiálisis, revestimientos de tejidos compuestos por proteínas y carbohidratos. Los materiales revestidos de este modo son fotoestables lo que facilita el mantenimiento de la plata

55

en el estado iónico. Los materiales poliméricos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en dispositivos médicos seleccionados entre el grupo que consiste en, pero sin limitación, catéteres, drenajes de heridas, tubos endotraqueales y otros conductos de flujo de líquido poliméricos y materiales laminados poliméricos.

- 5 En realizaciones adicionales de la invención, la composición de revestimiento antimicrobiana de la invención puede usarse eficazmente para revestir dispositivos médicos poliméricos tratados con revestimientos hidrófilos como se describe en el documento del Solicitante U.S. 6.808.738. En resumen, esta patente describe que las superficies de polímeros inertes químicamente se modifican permanentemente con un revestimiento obtenido a partir de una mezcla de monómeros que contienen carboxilato y otro comonómero de vinilo, tal como N-vinilacetamida, N-
10 metilvinilacetamida o acrilato de metilo que puede fabricarse lubricado y después puede dotarse adicionalmente de un revestimiento de la presente invención. Como tal, la presente invención proporciona un compuesto polimérico que tiene una superficie revestida de plata-PCA-tinte hidrófila fotoestable que posee las características de las propiedades de lubricidad y antimicrobianas.
- 15 El revestimiento hidrófilo puede proporcionarse en una diversidad de configuraciones para superficies diferentes. Los polímeros químicamente inertes para su uso en la invención son aquellos que se usan y son deseables para fabricar diversos tipos de dispositivos permanentes. Los ejemplos de dispositivos permanentes incluyen, pero sin limitación, implantes, catéteres, endoprótesis vasculares, injertos vasculares, apósitos para heridas, válvulas cardíacas, clavos, pinzas, tubos y similares que pueden usarse en la práctica de la invención. Los polímeros que pueden modificarse
20 superficialmente de acuerdo con la presente invención incluyen todos los sustratos poliméricos, tales como poliuretanos, poliamidas, poliésteres, polietéres, poliorganosiloxanos, polisulfonas, politetrafluoroetileno, polisiloxanos, materiales carbohidratos que incluyen fibras de celulosa, tales como algodón y quitosán; proteínas, tales como gelatina, colágeno, incluyendo combinaciones de polímeros, carbohidratos y proteínas.
- 25 Al proporcionar un revestimiento hidrófilo sobre la superficie de los materiales poliméricos, tales como conductos de flujo de fluido, el método implica específicamente añadir copolímeros hidrófilos obtenidos a partir de monómeros de vinilo, tales como N-vinilacetamida, N-metilvinilacetamida o acrilato de metilo y monómeros que contienen ácido carboxílico a la superficie de sustratos inertes tales como polímeros basados en poli(dimetilsiloxano) (silicona) a través del uso de radiación UV de longitud de onda larga (300-400 nm) y fotoiniciadores en una solución que
30 contiene, por ejemplo, terc-butilperoxibenzoato (TPB), y benzofenona (BP). Las proporciones de los fotoiniciadores pueden ser 1:3; 1:2; 1:1; 2:1 y 3:1, siendo las relaciones preferidas 1:2: 1:1 y mucho más preferida la relación 1:1. En la relación preferida de 1:1 de los fotoiniciadores, la concentración de los fotoiniciadores puede estar en el intervalo de 25 mM-300 mM, siendo el intervalo preferido 100-200 mM y la concentración más preferida 200 mM a concentraciones de 200 mM cada vez (1:1). El método comprende una etapa inicial de polimerización de injerto
35 mediada por radicales libres de ácido acrílico o diversos otros acrilatos y N-vinilacetamida sobre superficies poliméricas revestidas con fotoiniciador situadas en soluciones acuosas de monómero y expuestas a la luz UV (365 nm). Aunque se use luz UV en el presente documento, se aprecia fácilmente por aquellos relacionados con la técnica que pueden usarse fotoiniciadores que absorban la luz y otras longitudes de onda. El fotoiniciador se reviste sobre la superficie del material polimérico seleccionado mediante incubación del material polimérico en una solución
40 etanólica o metanólica de fotoiniciador durante un tiempo suficiente que el fotoiniciador se adherirá a la superficie polimérica. Cualquier medio para proporcionar un material polimérico revestido con fotoiniciador será suficiente en el método de la presente invención; esto se sigue del secado al aire del material polimérico revestido por fotoiniciador. Un experto en la técnica puede apreciar que el nivel de injerto puede controlarse mediante el ajuste de las concentraciones de fotoiniciador y monómero, así como la duración de la irradiación. La variación de tiempo de la
45 irradiación UV puede estar en el intervalo de 1-15 min, siendo el intervalo preferido 2-10 min y el tiempo de irradiación UV mucho más preferido es de 6 min.

En resumen, la composición de revestimiento de la presente invención puede proporcionarse sobre cualquier tipo de material médico ya sea hidrófilo o polimérico. Además, el material médico puede tener ya un revestimiento hidrófilo
50 sobre el mismo, como se describe en el presente documento y en la patente de Estados Unidos 6.808.738 del Solicitante.

Ejemplos

55 Ejemplo 1 <no según la invención>- Síntesis del complejo de plata-ácido pirrolidín carboxílico (complejo Ag-PCA):

1. Fabricar una solución de AgNO₃ 0,5 M y PCA 1 M en agua destilada
2. Valorar con NH₄OH a pH = 5,0
3. Verter en un embudo de filtración y filtrar a través de un papel de filtro de 0,45 µm.

4. Secar el polvo de color blanco (preferiblemente en oscuro).
5. El rendimiento con respecto a la plata es del 96 %.

Ejemplo 2 - Revestimiento de Fibras de Algodón

5

Se revistieron vendajes de gasa de algodón con complejo de plata-PCA (Ag-PCA) y verde brillante. Aunque se presentan ciertas duraciones, se conoce bien por los expertos en la técnica que un aumento o descenso en la duración presentada es suficiente para realizar la realización de la presente invención.

10

1. Complejo de plata-PCA y verde brillante: Se disolvieron 2,4 g/l en agua destilada.
2. Una gasa de algodón se sumergió en la solución durante 1 segundo a 60 minutos, más preferiblemente de 10 segundos a 10 minutos, y mucho más favorablemente de 1 min a 5 min.
3. La muestra se enrolló entre dos rodillos de caucho para extraer por presión la solución no absorbida.
4. La muestra se lavó durante 1 min en agua destilada y se prensó para eliminar el exceso de agua.
5. La muestra se secó a temperatura ambiente.

15

Ejemplo 3 - Revestimiento de catéteres de Foley de silicona

20

Proceso 1: El proceso es como se describe en el documento 6.808.738 del solicitante para preparar una superficie de catéter hidrófila. Los catéteres producidos de este modo pueden revestirse con la solución plata-PCA-verde brillante de acuerdo con la presente invención.

25

Proceso 2: Los catéteres se sumergen en una solución de fotoiniciador compuesta por 200 mM cada vez de benzofenona y terc-butilperoxibenzoato durante 1-10 min, preferiblemente 1 min. Los catéteres se secan y se sumergen en una solución de 200 mM de ácido acrílico y 50 mM de N-vinilacetamida con purga constante usando gas nitrógeno durante 10 minutos; tiempos menores o más tiempo asignado a esta etapa es suficiente para demostrar la realización de la invención. Las muestras en solución se irradian con luz UV (365 nm) durante 5 minutos, menos o más tiempo también es eficaz, para el injerto superficial de los monómeros a las superficies de silicona. Los catéteres se lavan en etanol y se transfieren a una solución de base Trizma (pH 9; 10-100 mM). Los catéteres tratados de este modo se sumergen en una solución de acetato de plata 2,5 mM, ácido pirrolidín carboxílico 5 mM y 0,04 mM de tinte verde brillante. Posteriormente, los catéteres se transfieren a una solución de base Trizma (pH 8.5; 1-10 mM), finalmente se aclaran en agua desionizada y se secan.

30

El tiempo de residencia de los catéteres en cada una de las soluciones anteriores puede variarse de 1-30 min, siendo preferible 5-15 minutos y mucho más preferible 12 minutos. Sin embargo, se entenderá fácilmente por aquellos relacionados con la técnica que la reducción o el aumento de la duración en cada estación también son realizaciones de la presente invención.

35

Ejemplo 4 - Revestimiento de Catéteres Venosos Centrales

40

Proceso 1:

Los catéteres se sumergen en una solución de fotoiniciador compuesta por 200 mM cada vez de benzofenona y terc-butilperoxibenzoato durante 1-10 min, preferiblemente 1 min. Los catéteres se secan y se sumergen en una solución de 200 mM de ácido acrílico y 50 mM de N-vinilacetamida con purga constante usando gas nitrógeno durante 10 minutos; tiempos menores o más tiempo asignado a esta etapa es suficiente para demostrar la realización de la invención. Las muestras en solución se irradian con luz UV (365 nm) durante 5 minutos, menos o más tiempo también es eficaz, para el injerto superficial de los monómeros a las superficies de silicona. Los catéteres se lavan en etanol y se transfieren a una solución de base Trizma (pH 9; 10-100 mM). Los catéteres tratados de este modo se sumergen en una solución de acetato de plata 2,5 mM, ácido pirrolidín carboxílico 5 mM y 0,04 mM de tinte verde brillante. Posteriormente, los catéteres se transfieren a una solución de base Trizma (pH 8.5; 1-10 mM), finalmente se aclaran en agua desionizada y se secan.

45

50

REIVINDICACIONES

1. Una composición de revestimiento fotoestable antimicrobiana que comprende plata compleja y un tinte, en la que dicha plata compleja comprende una sal de plata complejada con ácido pirrolidín carboxílico (PCA) para proteger dicha plata de reacciones de oxidación/reducción posteriores, en la que el tinte es verde brillante, y en la que dicha composición impide la decoloración fotoinducida, no tiñe el tejido y puede aplicarse a la superficie de una diversidad de materiales médicos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha sal de plata se selecciona entre el grupo que consiste en nitrato de plata, acetato de plata, lactato de plata y combinaciones de los mismos.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la que dicha sal de plata está presente en una cantidad de 1 mM a 20 mM y dicho PCA está presente en aproximadamente dos veces la cantidad de la sal de plata.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho tinte está presente en una cantidad de 0,02 mM a 2 mM.
5. Un material médico revestido o impregnado con la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho material médico se selecciona entre un material hidrófilo y un material polimérico.
6. El material médico de la reivindicación 5, en el que dicho material polimérico es un dispositivo seleccionado entre el grupo que consiste en implantes, catéteres, endoprótesis vasculares, apósitos para heridas, válvulas cardíacas, tubos, clavos y pinzas.
7. El material médico de la reivindicación 5, en el que dicho material hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en gasa de algodón, tubos poliméricos, drenajes de heridas, injertos vasculares, tubos endotraqueales, catéteres de hemodiálisis, revestimientos de tejidos compuestos por proteínas y carbohidratos.
8. El material médico de la reivindicación 6, en el que dicho dispositivo tiene un revestimiento hidrófilo sobre el mismo, antes de revestirse o impregnarse con dicha composición.
9. Un dispositivo médico polimérico que comprende el material médico de la reivindicación 8 que tiene un revestimiento hidrófilo fabricado por el método que comprende:
- incubar un material en silicona revestido por fotoiniciador proporcionado como un a dispositivo seleccionado entre el grupo que consiste en implantes, catéteres, endoprótesis vasculares, apósitos para heridas, válvulas cardíacas, tubos, clavos y pinzas con una solución comonomérica acuosa capaz de una polimerización de radicales libres y seleccionada entre el grupo primario que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de 2-carboxietilo, ácido 4-vinilbenzoico, ácido itacónico y mezclas de los mismos, y un grupo secundario que consiste en cualquier monómero de vinilo, en el que el fotoiniciador se selecciona entre el grupo que consiste en terc-butilperbenzoato de p-benzoílo, benzofenona, terc-butilperoxibenzoato, 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona, bencil cetales, benzoínas y sus derivados y mezclas de los mismos;
 - exponer el material de incubación a luz ultravioleta (UV) creando una superficie modificada sobre dicho material; y
 - lavar y secar dicho material con dicha superficie modificada, en el que dicho dispositivo se reviste adicionalmente o se impregna con la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el monómero de vinilo es N-vinilacetamida, N-metilvinilacetamida o acrilato de metilo.
11. Un método para fabricar un material médico revestido fotoestable antimicrobiano, comprendiendo dicho método;
- (a) mezclar una sal de plata con PCA y liofilizar para formar un polvo seco;
 - (b) añadir (a) a una solución verde brillante;
 - (c) sumergir un material médico en (b) durante un tiempo deseado; y

(d) secar dicho material médico.

12. El método de la reivindicación 11, en el que dicha sal de plata está presente en una cantidad de 1 mM a 20 mM, dicho PCA está presente en aproximadamente dos veces la cantidad de sal de plata, y dicho verde brillante está presente en una cantidad de 0,02 mM a 2 mM.

13. El método de la reivindicación 11 o 12, en el que dicha sal de plata se selecciona entre el grupo que consiste en nitrato de plata, acetato de plata, lactato de plata y combinaciones de los mismos.

10 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que dicho material médico se selecciona entre el grupo que consiste en materiales hidrófilos y materiales poliméricos.

15. El método de la reivindicación 14, en el que dichos materiales hidrófilos se seleccionan entre el grupo que consiste en gasa de algodón, tubos poliméricos, drenajes de heridas, injertos vasculares, tubos endotraqueales, 15 catéteres de hemodiálisis, revestimientos de tejidos compuestos por proteínas y carbohidratos.

16. El método de la reivindicación 15, en el que dicho tubo polimérico es un catéter urológico.

17. El método de la reivindicación 15, en el que dichos materiales poliméricos son dispositivos médicos 20 seleccionados entre el grupo que consiste en catéteres, drenajes de heridas, tubos endotraqueales y otros conductos de flujo de líquido poliméricos y materiales laminados poliméricos.