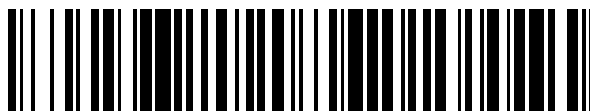


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 359**

51 Int. Cl.:

A01N 25/10	(2006.01)
A01N 59/16	(2006.01)
A01P 1/00	(2006.01)
A61L 17/14	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)
A61L 31/16	(2006.01)
C09D 5/14	(2006.01)
C09D 5/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2006 PCT/US2006/019343**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2006 WO06125125**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2006 E 06760142 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1879450**

54 Título: **Composiciones poliméricas antimicrobianas y sus uso**

30 Prioridad:

19.05.2005 US 132992

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

21.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ERNETA, MODESTO y
DILUCCIO, ROBERT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 618 359 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).

5

Composiciones poliméricas antimicrobianas y sus uso

Descripción

10

CAMPO DE LA INVENCION

15

La presente invención se relaciona en general con las composiciones poliméricas y su uso en la fabricación o el recubrimiento de artículos, como dispositivos médicos. Más específicamente, la invención se relaciona con composiciones antimicrobianas que son complejos de un polímero aniónico con un metal antimicrobiano. Además, la presente invención se relaciona con complejos de poliéster aniónico con plata, que se pueden usar por sí solos o junto con dispositivos médicos. La presente invención también se relaciona con dispositivos médicos que usan dichas composiciones antimicrobianas.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

Cada vez que se usa un dispositivo médico en una cirugía, se genera un riesgo de infección. El riesgo de infección aumenta considerablemente con dispositivos invasivos o implantables, como catéteres intravenosos, injertos arteriales, derivaciones intratecales o intracerebrales y dispositivos protésicos, que crean una puerta de entrada para los patógenos durante su contacto directo con tejidos y fluidos corporales. La aparición de infecciones quirúrgicas a menudo se asocia con bacterias que colonizan el dispositivo médico. Por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundante pueden entrar en la herida quirúrgica y adherirse al dispositivo médico. Las bacterias pueden usar el dispositivo médico implantado como una vía hacia el tejido circundante. Dicha colonización bacteriana en el dispositivo médico puede dar lugar a una infección, morbilidad y mortalidad en el paciente.

30

Se ha desarrollado una serie de métodos para reducir el riesgo de infección asociado con dispositivos médicos invasivos o implantables que incorporan metales antimicrobianos o sales de metal. Dichos dispositivos proporcionan preferentemente niveles efectivos del metal antimicrobiano mientras se usan.

35

Por muchos años se ha usado plata y sales de plata como agentes antimicrobianos en aplicaciones médicas. Dichas aplicaciones médicas incluyen el uso de soluciones acuosas de nitrato de plata para prevenir una infección ocular en los recién nacidos. También se han usado sales de plata para prevenir y controlar infecciones como la conjuntivitis, uretritis y vaginitis. Además, se ha usado plata y sales de plata como agentes antimicrobianos en conjunto con dispositivos médicos, como catéteres, cánulas y endoprótesis. Generalmente, la plata o la sal de plata se deposita directamente sobre la superficie del dispositivo médico a través de técnicas de recubrimiento, como recubrimiento por vapor, por pulverización catódica o por haces de iones.

40

45

Por ejemplo, WO 2004054503A2 y la Patente estadounidense N° 6,878,757 para Roby describen recubrimientos antimicrobianos aplicables a suturas donde el recubrimiento comprende (i) mezclas de copolímeros de caprolactona y estearato de plata (ii) mezclas de copolímeros de épsilon-caprolactona, monómero bioabsorbible y estearoil lactilato de sodio o la sal de plata del estearoil lactilato, respectivamente. En ambas referencias, la sal de plata permanece en forma de sal en la matriz copolimérica y los iones de plata se liberan desde el recubrimiento en un entorno objetivo por solubilización de la sal de plata. A su vez, la solubilidad de la sal de plata es una función de la naturaleza del entorno donde se libera y de factores como la concentración de contra-iones y la fuerza iónica del entorno objetivo.

50

55

La Patente estadounidense N° 6,881,766 para Hain describe las suturas fabricadas a partir de y/o recubiertas con composiciones que incluyen vidrio hidrosoluble. Optativamente, el vidrio hidrosoluble incluye un agente terapéutico, p.ej., plata, para estimular la curación de heridas. En este caso, la plata se puede incorporar en forma de sal de plata inorgánica como óxido de plata, nitrato de plata u ortofosfato de plata. De forma similar a la referencia descrita anteriormente, la liberación de los iones de plata en el entorno objetivo puede depender de la solubilidad de la sal de plata en dicho entorno objetivo. Se ha descubierto que otros metales, como el zinc, cobre, magnesio y cerio, poseen propiedades antimicrobianas, tanto por sí solos como combinados con plata, algunos de los cuales mostraron beneficios sinérgicos de otras combinaciones. Estos y otros metales han demostrado brindar un comportamiento antimicrobiano incluso en cantidades ínfimas.

60

65

Otros métodos de recubrimiento de metales antimicrobianos o sales de metal en un sustrato implican la deposición o electrodeposición del metal o de la sal de metal a partir de la solución. Otras técnicas para incorporar metal en un dispositivo médico incluyen la inmersión, pulverización o pincelado de una solución líquida del metal o de la sal de metal en un polímero, por ejemplo, en forma de precipitado, antes de procesar el dispositivo médico. Por otra parte,

se puede mezclar una forma sólida del metal o de la sal de metal con un polímero o una resina dividida licuada, que luego se moldea en el artículo. Además, el metal o la sal de metal se puede mezclar con monómeros del material antes de la polimerización. Sin embargo, los problemas asociados con dispositivos médicos con metal o sales de metal depositados a través de técnicas de incorporación convencionales incluyen la adhesión deficiente del metal o de la sal de metal en el dispositivo médico y la falta de uniformidad en la concentración del metal o de la sal de metal en todo el recubrimiento. Además, se cree que la deposición o electrodeposición del metal antimicrobiano en un dispositivo médico produce recubrimientos que no liberan el metal fácilmente y, por lo tanto, requieren un contacto directo con microbios en el tejido para tener un efecto antimicrobiano.

Multanen et al. (2000) Urological Research **28** (5), páginas 327-331, describe la adhesión bacteriana a endoprótesis urológicas de polímero ácido L-láctico autoreforzado (*self-reinforced L-lactic acid polymer*, SR-PLLA) no recubiertas y recubiertas con copolímeros de ε-caprolactona/ácido L-láctico mezclados con nitrato de plata. US-A-3942532 describe suturas trenzadas, supuestamente con características de correa mejoradas debido a la aplicación de un éster polimérico de un ácido dibásico y un glicol en la superficie de sutura.

Multanen et al. (2002) Urological Research **30** (4), páginas 227-232, describe la evaluación de las propiedades de biocompatibilidad, encrustación y biodegradación de las endoprótesis Urospiral de ácido poli-L-láctico autoreforzadas recubiertas con copolímeros de caprolactona-L-láctida mezclados con nitrato de plata y ofloxacina.

Multanen et al. (2001) Urological Research **29** (2), páginas 113-117, describe un estudio para evaluar la biocompatibilidad del recubrimiento de nitrato de plata y ofloxacina de las varillas autoreforzadas de ácido poli-L-láctico bioabsorbible.

US 2005/0100574 describe una composición de resina de poliéster antibacteriana que comprende un antibacteriano inorgánico, una resina de poliéster termoplástica y también una resina de poliéster de bajo peso molecular.

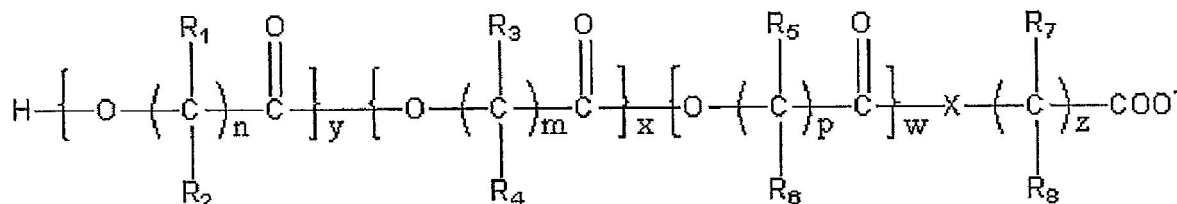
WO 2004/054503 A describe un recubrimiento antimicrobiano para artículos quirúrgicos formados a partir de un copolímero de ε-caprolactona y una cantidad menor de al menos algún otro monómero copolimerizable que también contenga una sal de metal de un ácido graso. WO 96/01231 A describe un tratamiento del agua usando iones de plata como agente antimicrobiano, acompañado de un agente complejante que supuestamente hace la plata más efectiva o más estable o ambas.

US-A-3284417 describe un proceso que supuestamente mejora la producción de poliésteres de lactona empleando diacilato de estaño o tetraacilato estánico como catalizador en la reacción de polimerización. US 2004/0127676 A1 describe un proceso para la preparación de poliésteres que contienen algunas funciones de ácido libre dispuestas en el centro de la cadena a través de la polimerización por apertura de anillo en presencia de un iniciador de cadena.

Por lo tanto, es necesario proporcionar una composición antimicrobiana donde el mecanismo de liberación de los iones de metal en el entorno objetivo no dependa de la solubilización en dicho entorno objetivo. Más específicamente, es necesario que una composición antimicrobiana muestre una actividad inmediata al entrar en contacto con los fluidos del cuerpo humano. Además, es conveniente tener una composición antimicrobiana que se adhiera bien a los dispositivos médicos, así como también dispositivos médicos antimicrobianos que tengan una distribución uniforme de metal o sales de metal.

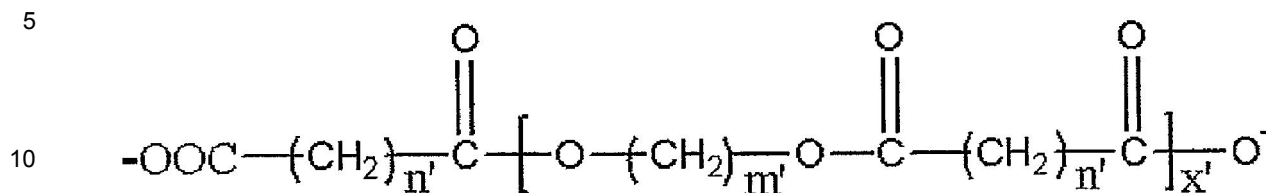
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está orientada a una composición antimicrobiana que comprende: un complejo de un poliéster aniónico con plata, donde el poliéster aniónico se pueda obtener a través de: (A) la polimerización por apertura de anillo de monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador que contenga al menos un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo primario, donde el poliéster aniónico tenga la fórmula:



donde $800 \Rightarrow x + y + w \geq 5$; $y \geq 0$; $x \geq 0$; $w \geq 0$; n, m, p y z oscilan independientemente de 1 a 12; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono; X es -O-; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono o un grupo -

COOH, B) la polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar entre el diol y el diácido sea menos de 1, donde el poliéster aniónico tenga la fórmula:



donde $1 \leq m' \leq 13$; $1 \leq n' \leq 9$; y x' es el grado de polimerización y oscila de casi 4 a casi 50, y donde la cantidad de plata en el complejo es de 0.05% a 50% por peso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención brinda una composición antimicrobiana que comprende un complejo de un polímero aniónico, que es un poliéster aniónico, con un metal antimicrobiano, que es plata, donde el complejo comprende entre un 0.05% a un 50% en peso de plata.

El término "complejo", como se usa aquí, se refiere a una mezcla directa a la escala molecular, preferiblemente con un enlace iónico o covalente entre el metal antimicrobiano y el polímero aniónico. Preferiblemente, el complejo comprende un sal formada entre el polímero aniónico y los iones de metal, pero también puede comprender grupos de metal y/o metal coloidal, por ejemplo, producidos por la exposición del complejo a la luz.

El polímero aniónico descrito aquí es un poliéster aniónico con al menos un grupo ácido carboxílico que puede ser lineal o ramificado.

El poliéster aniónico puede ser absorbible o no absorbible, y se puede sintetizar a través de la polimerización por apertura de anillo de monómeros de lactona alifática. Específicamente, los monómeros de lactona alifática se polimerizan en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador. Por otra parte, el poliéster aniónico se puede sintetizar a través de la polimerización por condensación de un diol con diácido, donde la proporción molar entre el diol y el diácido es menos de 1.

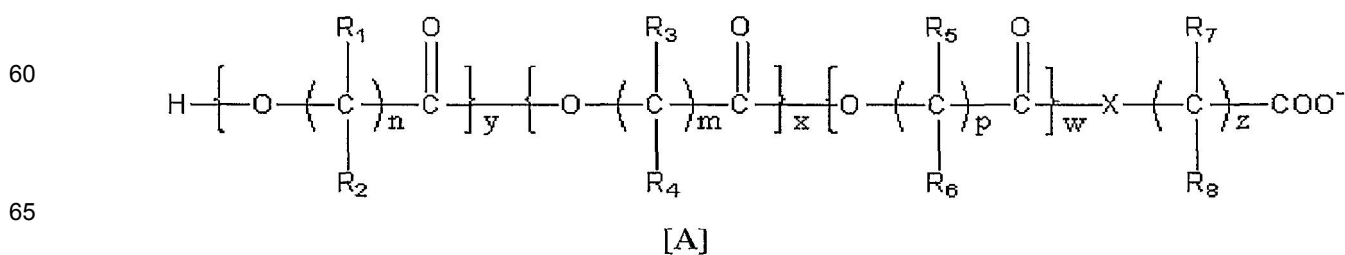
Los monómeros de lactona alifática comunes que se pueden usar para sintetizar el poliéster aniónico descrito aquí, y de los que se derivan las unidades de repetición del poliéster aniónico, se seleccionan a partir del grupo consistente en glicólido, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, épsilon-caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, épsilon-decalactona, pivalolactona, alfa, alfa-dietilpropiolactona, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona y gamma-butirolactona, y sus combinaciones.

Los catalizadores organometálicos incluyen titanatos y circonatos, y preferiblemente compuestos organoestánicos como cloruro de estaño y octoato de estaño.

Los iniciadores son compuestos que contienen al menos un grupo ácido carboxílico y al menos un grupo hidroxilo.

Los iniciadores comunes, adecuados para la síntesis de un poliéster aniónico con grupos ácidos carboxílicos, son ácidos alfa-hidroxis, como el ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico; beta-hidroxiácidos, gamma-hidroxiácidos, delta-hidroxiácidos y epsilon-hidroxiácidos, como el ácido epsilon-hidroxicaproico. Los iniciadores contienen al menos un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo primario, como el ácido glicólico. El grupo alcohol participa rápidamente en una reacción que incorpora al iniciador en la cadena de crecimiento.

En ciertos contextos, el poliéster aniónico puede tener solo un grupo ácido carboxílico. Dichos poliésteres aniónicos están descritos en las Patentes estadounidenses N° 4,201,216 y 4,994,074, el contenido completo que se incorpora aquí por referencia, y generalmente se puede representar por la siguiente fórmula:



donde $800 \Rightarrow x + y + w \geq 5$; $y > 0$; $x > 0$; $w \geq 0$; n, m, p y z oscilan independientemente de casi 1 a casi 12; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado con casi 1 a casi 12 átomos de carbono; X 's 'O'

5 ; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal o ramificado con casi 1 a casi 12 átomos de carbono o un grupo -COOH.

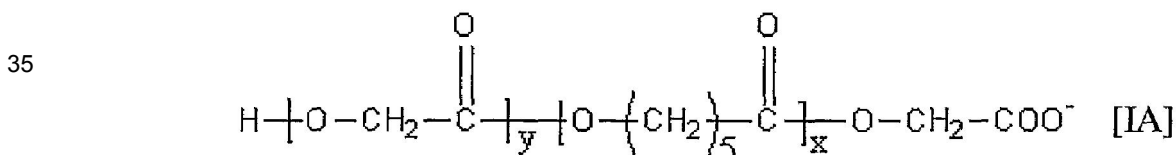
Los poliésteres aniónicos incluyen homopolímeros y copolímeros de lactida y glicólido, es decir, polilactida, poliglicólido y copolímeros de lactida y glicólido entre sí y con otros monómeros reactivos.

10 Los polímeros especialmente preferidos son los copolímeros de lactida y glicólido, que contienen de casi un 15 a un 85% de lactida y tienen una viscosidad inherente de casi 0.5 a 4.0 medido como solución del 0.1 por ciento en hexafluoroisopropanol a 25°C. Estos polímeros son hidrofóbicos, de rápida absorción y solubles en muchos solventes orgánicos comunes como la acetona, cloroformo, tolueno, xileno y 1,1,2-tricloroetano.

15 También es posible producir otros poliésteres aniónicos de manera similar con terpolímeros, tetrámeros y similares, desde componentes básicos sin limitarse a glicólido, lactida y épsilon-caprolactona.

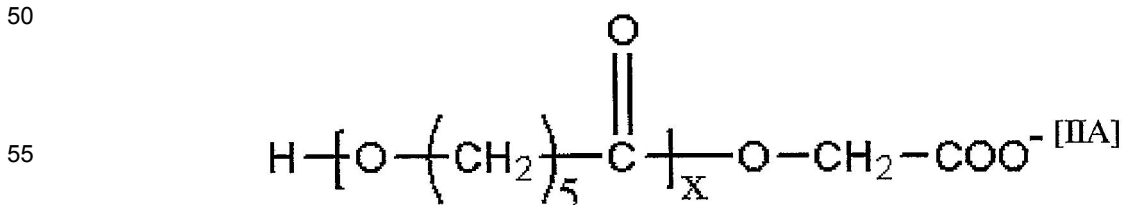
Algunos ejemplos específicos de dichos poliésteres aniónicos están representados por fórmulas IA, IIA e IEA.

20 El poliéster aniónico de la Fórmula IA es un copolímero de épsilon-caprolactona y glicólido que se forma usando ácido glicólico como iniciador y octoato de estaño como catalizador. La polimerización puede llevarse a cabo en un proceso por lotes que permita la formación de un copolímero aleatorio. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la polimerización de tal manera que se permita la formación de un copolímero en semibloque. La proporción del iniciador puede variar para permitir que se obtenga un peso molecular que haga utilizable el copolímero final. El término "proporción del iniciador", como se usa aquí, se refiere al total de moles del monómero dividido por el total de moles del iniciador. Por ejemplo, la proporción del iniciador puede oscilar de casi 5 a casi 600, correspondiente a un peso molecular (M_n) de casi 575 a casi 69,000, respectivamente. Cuando se usa el poliéster aniónico para preparar un recubrimiento sobre un sustrato como un dispositivo médico, la proporción del iniciador puede oscilar de casi 10 a 30, correspondiente a un peso molecular (M_n) de casi 1,150 a casi 3,450, respectivamente. El tamaño del copolímero puede variar considerablemente dependiendo de su última aplicación.



40 α -hidroxi aniónico, ω -carboxi poli(ϵ -caprolactona co-glicólido) donde x oscila de casi 5 a casi 190; y oscila de casi 5 a casi 190; y $x+y \leq 200$.

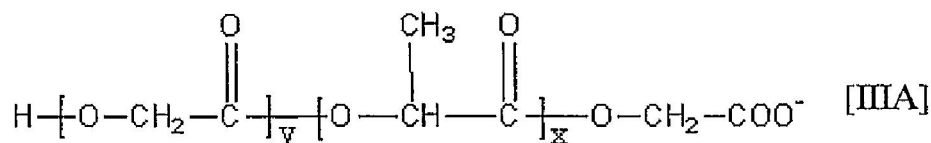
45 El poliéster aniónico representado por la Fórmula IIA es una poli-(ϵ -caprolactona) polimerizada con ácido glicólico como iniciador y finaliza consecuentemente con un grupo ácido carboxílico. Por ejemplo, la proporción del iniciador puede oscilar de casi 5 a casi 600, correspondiente a un peso molecular (M_n) de casi 575 a casi 69,000, respectivamente. Cuando se usa el poliéster aniónico para preparar un recubrimiento sobre un sustrato como un dispositivo médico, la proporción del iniciador oscila de casi 10 a casi 30, correspondiente a un peso molecular (M_n) de casi 1,150 a casi 3,450, respectivamente.



60 α -hidroxi aniónico, ω -carboxi poli(ϵ -caprolactona) donde x oscila de casi 10 a casi 200.

El poliéster aniónico representado por la Fórmula IIIA es un copolímero formado a partir de lactida y glicólido con ácido glicólico como iniciador. La proporción del iniciador oscila de casi 10 a casi 200, lo que corresponde a un peso molecular (M_n) de casi 1,170 a casi 28,800, respectivamente.

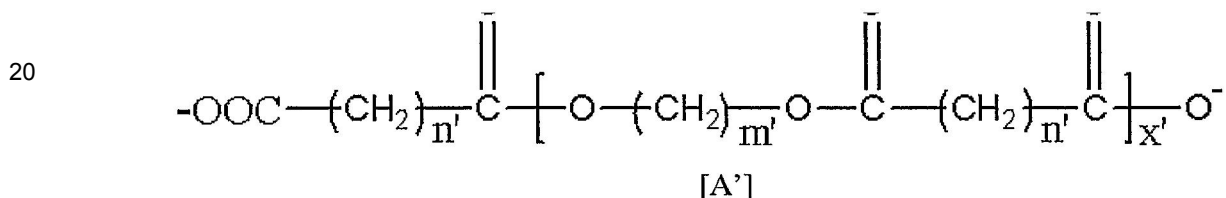
65



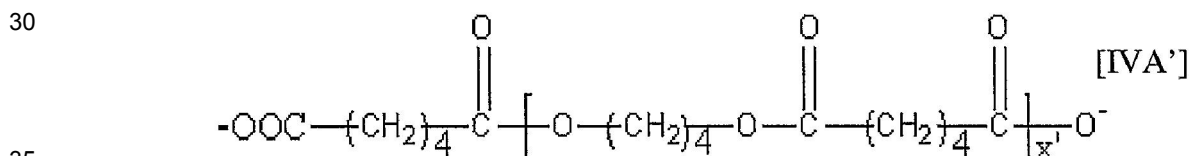
5 α -hidroxi aniónico, ω -carboxi poli(glicólido co-lactida) donde x oscila de casi 5 a casi 190; y oscila de casi 5 a casi 190; y $x+y \leq 200$.

10 Donde la cantidad de grupos ácidos carboxílicos es preferentemente 2 o más, se puede proporcionar un iniciador que provoque que el poliéster aniónico forme, por ejemplo, una estructura ramificada. Algunos ejemplos de dichos iniciadores incluyen, entre otros, ácido tartárico, ácido cítrico y similares. La estructura ramificada puede tener uno o más grupos ácidos carboxílicos en una o más ramificaciones de la estructura del polímero o cadena lateral. Incluso pueden tener la forma de un dendrímero o una estructura en estrella.

15 En un contexto alternativo, el poliéster aniónico puede tener más de un grupo ácido carboxílico, como se representa en la Fórmula A'. Por ejemplo, los copolímeros de ácido adípico y 1,4 butanodiol indicados en la Patente estadounidense N° 3,942,532 pueden sintetizarse en una forma aniónica, como se representa en la Fórmula IVA', que es un poliéster 2 aniónico rico en grupos ácidos carboxílicos y adipato.



25 donde $1 \leq m' \leq 13$; $1 \leq n' \leq 9$; y x' es el grado de polimerización y oscila de casi 4 a casi 50. Un ejemplo específico de dicho poliéster aniónico es el diácido adipato politetrametileno representado por la Fórmula IVA'



35 donde x' oscila de casi 4 a casi 50. El valor de x' depende de la proporción molar entre el diol y el diácido y el grado de la conversión del reactante limitante, donde la proporción molar entre el diol y el diácido es menos de 1.

40 Algunos ejemplos del diol que se pueden usar para sintetizar el poliéster aniónica de la Fórmula IVA' incluyen, entre otros, glicol etileno, glicol propileno, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, nonanodiol, decanodiol, undecanodiol, dodecanodiol o sus mezclas. Algunos ejemplos de diácido incluyen, entre otros, ácido succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebáico o sus mezclas. Los dioles y diácidos, al reaccionar, pueden condensarse para obtener un poliéster adecuado para su aplicación como, por ejemplo, recubrimiento en un sustrato. Los poliésteres de la Fórmula A' pueden tener un peso molecular que oscile de aproximadamente 200 a 10,200, preferentemente de 1,000 a 15,000.

45 Lo metal antimicrobiano (M) a los que se hace referencia aquí Ag. La fuente del metal antimicrobiano en el complejo con el polímero aniónico incluye, entre otros, metales elementales, compuestos metálicos, aleaciones o mezclas

50 La plata es especialmente potente como metal antimicrobiano contra un espectro amplio de microorganismos. Preferentemente, la fuente del metal antimicrobiano en el complejo con el polímero aniónico es plata elemental, aleaciones de plata, un compuesto de plata o sus mezclas. El compuesto de plata al que se hace referencia aquí es un compuesto que comprende un ion de plata unido a otra molécula a través de un enlace covalente o no covalente.

55 Algunos ejemplos de compuestos de plata incluyen, entre otros, sales de plata formadas por un ion de plata con ácidos orgánicos (p.ej., ácidos acéticos y grasos) o inorgánicos, como sulfadiazina de plata ("AgSD"), óxido de plata ("Ag₂O"), carbonato de plata ("Ag₂CO₃"), desoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata ("AgNO₃"), paraaminobenzoato de plata, paraaminosalicilato de plata, acetilsalicilato de plata, ácido etilendiaminotetraacético de plata ("Ag EDTA"), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

60

El complejo de un poliéster aniónico y un metal antimicrobiano se puede formar tratando un poliéster aniónico con una solución de la fuente del metal antimicrobiano.

5 Por ejemplo, el poliéster aniónico puede estar en forma de fibras sólidas, lámina, esponja o tela. En ciertos contextos, el poliéster aniónico es un cambiador de iones. En otros contextos, el poliéster aniónico puede estar en forma de ácido libre, en cuyo caso, por ejemplo, la fuente del metal antimicrobiano puede ser una sal de un ácido débil, por el cual el poliéster aniónico es parcialmente complejado por la sal de metal. Al usar sales de plata de ácidos débiles, por ejemplo, el ion de plata se cambia por un protón en el poliéster aniónico y parte de la sal se convierte en un ácido débil. La mezcla de ácido débil y sal en la solución genera una solución amortiguadora que mantiene un pH relativamente constante y controla el grado de reacción de cambio. Se establece una reacción de equilibrio por la cual los iones de plata se unen a la parte ácida del poliéster y también a las moléculas de sal. Se describen procesos similares en EP-A-0437095, el contenido completo de los cuales se incorporan expresamente aquí por referencia.

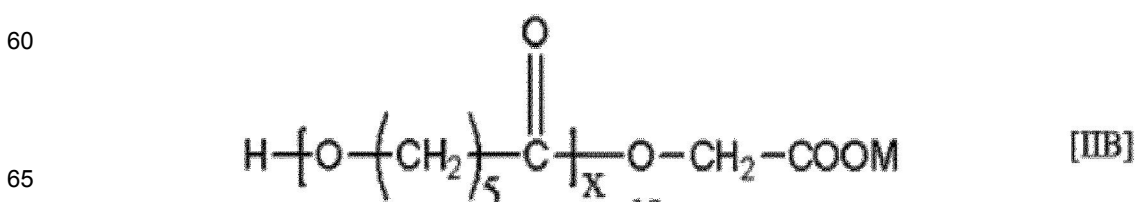
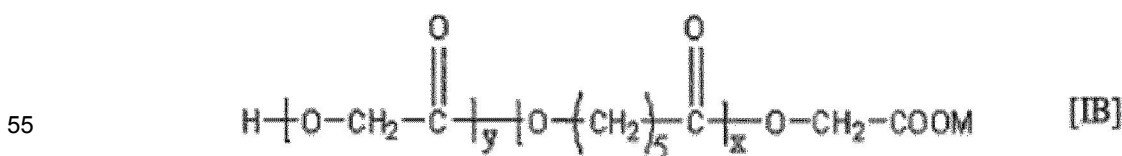
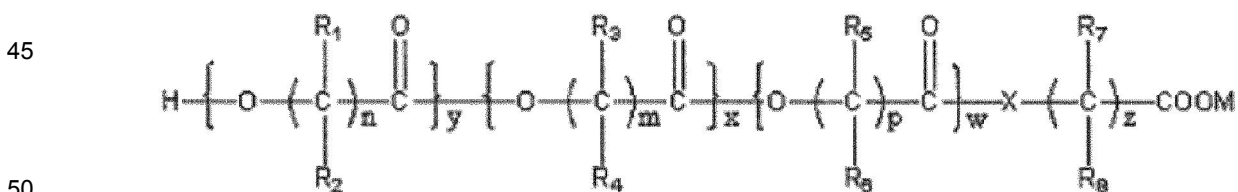
15 La reacción de cambio se puede llevar a cabo en agua o alcohol por sí solos, pero es preferible que se lleve a cabo en mezclas de agua y alcoholes. El uso de una mezcla de agua y alcohol proporciona una buena solubilidad para las sales de ácido débil, y el alcohol mejora la capacidad del poliéster aniónico de crecer durante la reacción de cambio. De este modo, las propiedades físicas (p.ej., la resistencia mecánica inherente) del poliéster aniónico se retienen. El alcohol isopropilo es el alcohol preferido, debido a que muchas de las sales de plata mencionadas anteriormente tienen una buena solubilidad en las mismas en combinación con agua. Preferentemente, la proporción molar entre el alcohol y el agua oscila de casi 9:1 a 1:9.

25 Si la solución se concentra demasiado en alcohol, es posible que algunas sales dejen de ser solubles especialmente si el alcohol es distinto al metanol. Los monoalcoholes o los polialcoholes C2-C12 lineales y ramificados, incluidos, entre ellos, el alcohol de n-propilo y el etanol, son alcoholes adecuados.

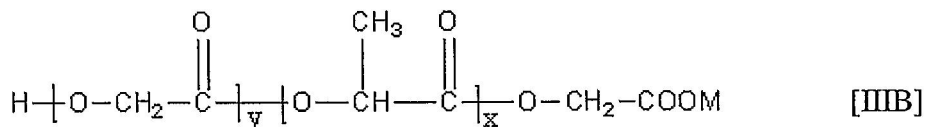
30 La cantidad de sal de metal usada generalmente es casi igual o hasta el doble de la cantidad estequiométrica del contenido de ácido carboxílico del poliéster. Por otra parte, se puede usar una segunda carga de una cantidad estequiométrica de sal de metal si la reacción se recarga con solvente fresco y sal después de que la primera carga alcance un pH constante. Luego se lava el material con pH elevado para retirar el exceso de sal de metal e iones de allí.

35 La presente invención proporciona una composición antimicrobiana, como se define en la reclamación 1, que comprende un complejo de un poliéster aniónico con plata, donde el complejo comprende de un 0.05% a un 50% en peso de plata, y preferentemente de casi un 10% a casi un 40% en peso de plata, más preferentemente de casi un 18% a casi un 35% en peso de plata.

40 Por consiguiente, los complejos de los poliésteres aniónicos descritos anteriormente en las Fórmulas A, A' y IA a IVA y el metal antimicrobiano, se representan así:

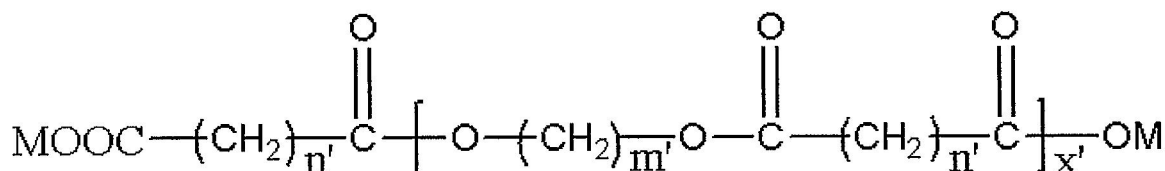


5



10

15

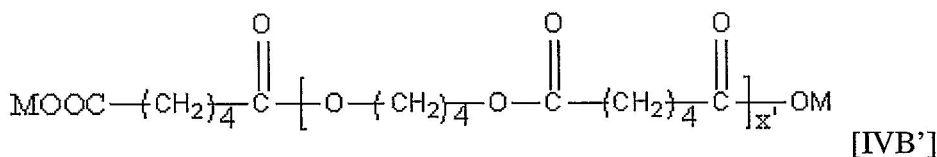


20

[B']

25

30



35

40

La composición antimicrobiana de la presente invención tiene la ventaja de variar la cinética de liberación para los iones de metal antimicrobianos. Esta cinética de liberación variable permite una liberación inicial del metal antimicrobiano que proporciona una actividad antimicrobiana inmediatamente después de su inserción en un entorno acuoso, seguida de una liberación prolongada del metal antimicrobiano de la composición, generando una actividad antimicrobiana sostenida en el tiempo por al menos 12 días.

45

En otro aspecto, la composición antimicrobiana puede contener, optativamente, otros componentes que mejoren la efectividad antimicrobiana de la composición o que de otra manera sirvan como agentes para otros beneficios. Estos componentes incluyen, entre otros, antimicrobianos adicionales, sales adicionales, cualquier otro excipiente o ingredientes activos que proporcionan las composiciones con propiedades beneficiosas o mejora la actividad antimicrobiana de las composiciones. Dichos componentes incluyen, entre otros, agentes antimicrobianos, antibióticos y otros ingredientes activos.

50

Las composiciones antimicrobianas descritas aquí se pueden usar para recubrir los materiales de sustrato. Además, pueden ser parte del recubrimiento que contenga la composición antimicrobiana descrita aquí. Estos recubrimientos pueden comprender una capa única o múltiples capas. En otro contexto, la composición antimicrobiana también se puede aplicar a un artículo preformado o parte de un artículo de fabricación como recubrimiento. El artículo recubierto puede producirse, por ejemplo, introduciendo el artículo en la composición, coextruyendo el artículo, recubriéndolo con cables o pulverizándolo con la composición y luego secándolo.

55

60

La composición antimicrobiana se puede hacer por separado y luego aplicar como recubrimiento en un sustrato como un dispositivo médico. Por otra parte, la composición antimicrobiana se puede hacer in situ, por ejemplo, recubriendo primero un sustrato como un dispositivo médico con un poliéster aniónico seguido por un tratamiento in situ con una sal solubilizada del metal antimicrobiano, impartiendo, de este modo, propiedades antimicrobianas al sustrato. Además, pueden usarse líquidos orgánicos como solventes orgánicos para facilitar la complejación del metal antimicrobiano y el poliéster aniónico.

65

Las composiciones antimicrobianas descritas aquí se usan por sí solas o combinadas con otros recubrimientos poliméricos para proporcionar propiedades ventajosas a la superficie del sustrato. Estas composiciones también se pueden usar para transportar agentes farmacéuticos que, por ejemplo, sean antiinfecciosos, anticoagulantes,

mejoren la cicatrización, sean antivirales, antifúngicos, antitrombogénicos o impartan otras propiedades a los sustratos recubiertos.

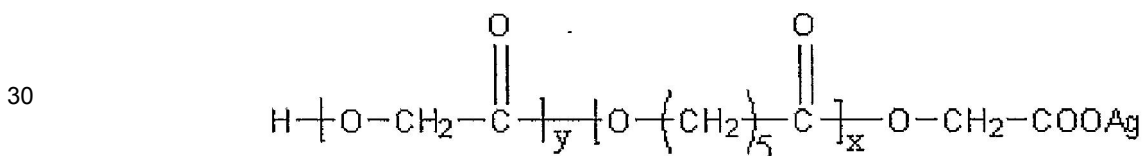
5 Las composiciones antimicrobianas también se usan para inhibir el crecimiento de algas, hongos, moluscos o microbios en las superficies. Las composiciones antimicrobianas descritas aquí pueden usarse también como herbicidas, insecticidas, agentes antivaho, agentes diagnósticos, agentes de de detección y antiincrustantes.

10 Además, en otro aspecto, la presente invención incluye un artículo de fabricación que es un dispositivo médico, el cual comprende las composiciones antimicrobianas descritas aquí. En un contexto, se puede usar la composición antimicrobiana para forman un artículo o una parte del artículo, por ejemplo, por rotación, moldeado, fundición o extrusión.

15 La composición antimicrobiana se puede usar para fabricar un dispositivo médico, incluidos, entre otros, fibra, malla, polvo, microesferas, láminas, esponja, espuma, tela, fibras no tejidas, petates, películas, dispositivos de anclaje de suturas, suturas, materias primas, puntos quirúrgicos, pinzas, placas y tornillos, dispositivos dosificadores de medicamentos, barreras de prevención de metal antimicrobiano con el poliéster aniónico por medios físicos o químicos. En un contexto, el metal antimicrobiano se puede incorporar en el poliéster aniónico antes de formar un sustrato como un dispositivo médico. En otro contexto, el metal antimicrobiano se puede incorporar en el poliéster aniónico después de la formación de un sustrato como un dispositivo médico.

20 Por ejemplo, el poliéster aniónico se puede impregnar con el metal antimicrobiano sumergiendo, empapando, pulverizando o recubriendo un dispositivo médico con un metal antimicrobiano en un ambiente de alcohol acuoso, como se muestra en los Ejemplos 1 a 4.

25 Ejemplo 1



35 Se preparó un poliéster aniónico a través de la polimerización de épsilon-caprolactona y glicólido, usando ácido glicólico como iniciador y un catalizador en las cantidades dadas a continuación:

40	épsilon-caprolactona	1,8209 moles
	glicólido	0.1789 moles
	glicólido ácido	0.0666 moles (Proporción del iniciador 30)
	glicólico catalizador:	Octoato de estaño 0.33 molar en tolueno

45 El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución de 7% de sólidos. Posteriormente, se recubrió por inmersión una sutura poliglactina 910 de tamaño 2/0 y luego se secó al aire. La sutura tenía un recubrimiento de 2.716% en peso.

50 En un frasco cubierto con papel de aluminio, se mezcló 201 gramos de agua desionizada y 8 gramos de isopropanol. Posteriormente, se agregó 1.462 gramos de acetato de plata a la solución de alcohol acuoso y se mezcló con agitador magnético por 1½ horas. Se agregó 20 gramos más de alcohol isopropilo y se mezcló para producir una solución de sal de plata. Se sumergió la sutura poliglactina 910 recubierta de tamaño 2/0 en una alícuota de 50 gramos de la solución de sal de plata a temperatura ambiente por 5 horas. Se lavó la sutura sumergiéndola en agua desionizada y se secó al vacío a temperatura ambiente para hacer que la sutura tuviera la composición antimicrobiana como recubrimiento. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata fue de un 55 34% por peso basándose en el peso del poliéster aniónico.

60 La plata tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) comparada con la E. Coli de 10 ppm, según lo medido en un medio de crecimiento adecuado y lo descrito por Bhargava, H. et al en la American Journal of Infection Control de junio de 1996, páginas 209-218. La CMI de un agente antimicrobiano particular y un microbio específico se define como la concentración mínima de ese agente antimicrobiano que debe estar presente en un medio de crecimiento adecuado para ese microbio, de manera que el medio de crecimiento sea inadecuado para ese microbio, es decir, la concentración mínima para inhibir el crecimiento de ese microbio.

65 Se ve una demostración de esta CMI en el método de difusión con discos de susceptibilidad.

Se aplica un disco de papel filtro, u otro objeto, impregnado con una cantidad preseleccionada de un metal

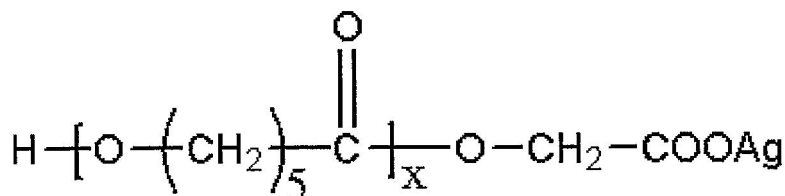
antimicrobiano específico en un medio gelosificado que se inocula con el organismo de ensayo. El metal antimicrobiano se difunde en el medio, y mientras la concentración del metal antimicrobiano sea superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI), ningún microbio susceptible crecerá en o a cierta distancia del disco. Esta distancia se llama zona de inhibición. Suponiendo que el metal antimicrobiano tiene una proporción de difusión en el medio, la presencia de una zona de inhibición cerca de un disco impregnado con un agente antimicrobiano indica que el organismo se inhibe por la presencia del metal antimicrobiano en el medio de crecimiento satisfactorio, el diámetro de la zona de inhibición es inversamente proporcional a la CMI.

Se evaluó la eficacia antimicrobiana a través del ensayo de zona de inhibición, en el que las suturas se cortaron en secciones de 5 cm. Una placa de Petri con agar nutritivo inoculado con casi 10^5 ufc/ml. Se agregó una porción de 20 ml de TSA templado a 47°C en la placa de Petri. Se mezcló cuidadosamente el inóculo con el medio de crecimiento y se colocó la sutura en la placa. La placa inoculada se incubó a 37°C por 48 horas y la zona de inhibición se midió con un calibrador digital.

Se llevó a cabo el ensayo de zona de inhibición en relación con la *E. coli* en un período de dos días.

Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento mostró una zona de inhibición frente a la *E. Coli* de 4,5 mm que se mantuvo por 12 días.

EJEMPLO 2



Se preparó un polímero de policaprolactona con un grupo ácido carboxílico usando ácido glicólico como iniciador y un catalizador en las cantidades dadas a continuación:

épsilon-caprolactona
glicólido ácido
catalizador:

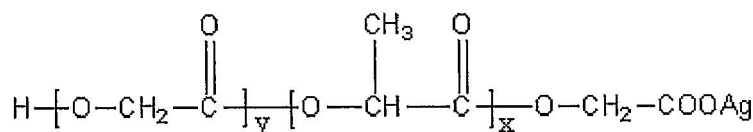
5000 gramos
111.048 gramos
Solución molar de 0.33 de octoato de estaño en tolueno

El poliéster aniónico tuvo un peso molecular $M_w = 6600$ y una viscosidad inherente en HFIP de 0.4 dl/g. El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución de 7% de sólidos. Posteriormente, se sumergió una sutura trenzada de poliéster de tamaño 0 en la solución de poliéster aniónico/acetato de etilo, y luego se evaporó el acetato de etilo. El contenido de recubrimiento de la sutura fue de 2.65% por peso.

Se sumergió la sutura recubierta con poliéster aniónico en isopropanol por 10 minutos. Posteriormente, se sumergió por 6 horas en una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0.943% de acetato de plata y 4.716% de isopropanol. Luego se lavó la sutura con agua desionizada y se secó al vacío para hacer que la sutura tuviera la composición antimicrobiana como recubrimiento. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata fue de un 28% por peso basándose en el peso del poliéster aniónico.

La eficacia antimicrobiana se evaluó por medio de un ensayo de zona de inhibición, como se describe en el Ejemplo 1. Se llevó a cabo el ensayo de zona de inhibición en relación con la *E. coli* en un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento mostró una zona de inhibición frente a la *E. Coli* de 6.8 mm después de 24 horas.

EJEMPLO 3



Se preparó un poliéster aniónico de lactida/glicólico 65/35 usando ácido glicólico como iniciador a una proporción molar de 15 entre el monómero y el iniciador. El catalizador fue una solución molar de 0.33 de octoato de estaño en tolueno. Se usó una proporción molar de monómero / catalizador de 25,000.

Las cantidades de reactivos fueron:

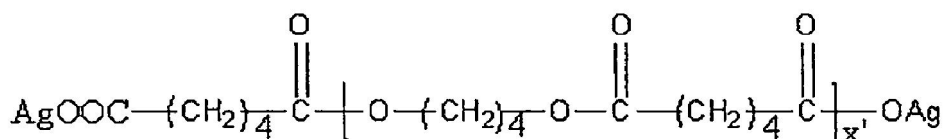
5	L(-) láctida Glicólido Glicólido ácido Catalizador:	1.3 moles 0.7 moles 0.0666 moles Solución molar de 0.33 de octoato de estaño en tolueno
---	--	--

10 Se preparó un revestimiento por dispersión del poliéster aniónico y estearato de calcio en acetato de etilo (4.5% de peso de copolímero y 4.5% de peso de estearato de calcio) con un mezclado de alta velocidad. Se recubrió una sutura poliglactina 910 no recubierta de tamaño 2/0 en la suspensión y se evaporó el acetato de etilo. El contenido de recubrimiento de la sutura fue de 4.07% por peso.

15 Se sumergió la sutura recubierta de poliéster aniónico por 5 horas en una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0.634% de acetato de plata y 12.18% de alcohol isopropilo. Se lavó la sutura con agua desionizada y se secó al vacío para hacer que la sutura tuviera la composición antimicrobiana como recubrimiento. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata fue de un 26.7% por peso basándose en el peso del poliéster aniónico.

20 La eficacia antimicrobiana se evaluó por medio de un ensayo de zona de inhibición, como se describe en el Ejemplo 1. Se llevó a cabo el ensayo de zona de inhibición en relación con la E. coli en un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento mostró una zona de inhibición frente a la E. Coli de 1.7 mm después de 24 horas.

25 EJEMPLO 4



35 Se preparó un poliéster aniónico mediante la reacción de 1,4-butanodiol y ácido adípico en una proporción molar de 0.8 en las cantidades dadas a continuación:

40	Ácido adípico 1,4-butanodiol	1.3745 moles 1.0996 moles.
----	---------------------------------	-------------------------------

45 Posteriormente, se recubre una sutura de poliéster de tamaño 0 con una solución de adipato de politetrametileno en acetato de etilo. El contenido de ácido carboxílico del adipato politetrametileno fue de casi 2 meq/g. Después de la evaporación del acetato de etilo, se sumergió la sutura por 3 horas a temperatura ambiente en una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0.934% de acetato de plata y 7.47% de isopropanol. Se lavó la sutura con agua desionizada y se secó al vacío para hacer que la sutura tuviera la composición antimicrobiana como recubrimiento. El contenido de recubrimiento fue de casi 4.6% por peso. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata fue de un 43% por peso basándose en el peso del poliéster aniónico.

50 La eficacia antimicrobiana se evaluó por medio de un ensayo de zona de inhibición, como se describe 5 en el Ejemplo 1. Se llevó a cabo el ensayo de zona de inhibición en relación con la E. coli en un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento mostró una zona de inhibición de casi 4.3 mm frente a la E. Coli y casi 4.5 mm comparada con el Staphylococcus Aureus.

55 EJEMPLO 5

En este ejemplo, la conversión directa del poliéster aniónico [A o A'] a un complejo de un polímero aniónico con un metal antimicrobiano [B o B'] se logra antes de su aplicación en un sustrato como un dispositivo médico. Se prepararon dos muestras, una Muestra inventiva que usa la tecnología de poliéster aniónico de esta invención y un segundo ejemplo que usa un poliéster no iónico del mismo copolímero.

60 Muestra inventiva

Se sintetizó un poliéster aniónico compuesto de caprolactona / glicólido 90/10 usando un iniciador de ácido glicólico en una proporción molar de 43 entre el monómero y el iniciador. Se preparó una película de la siguiente forma:

65 Se molieron y humedecieron dos gramos de poliéster aniónico con 0.3 gramos de isopropanol. Luego se mezclaron

los sólidos con una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0.0619 gramos de acetato de plata en 10 gramos de agua. Después de dos horas, el complejo del polímero aniónico con plata se recubrió mediante filtración y se secó al vacío a temperatura ambiente. Se colocaron casi 1.5 gramos del complejo en un molde de 0.010" recubierto de teflón. Se llevó el molde a un horno a 40 °C por casi 10 minutos para facilitar la formación de la película.

Muestra comparativa

Se sintetizó un poliéster no iónico compuesto de caprolactona / glicólido 90/10 usando manitol como iniciador, como se describe en la Solicitud de Patente estadounidense 2004/0153125. Se agregó plata como sal dispersa en un recubrimiento de poliéster no iónico fundido y se convirtió en una película. Se colocó casi 1.5 gramos de la mezcla en un molde de 0.010" recubierto de teflón. Se llevó el molde a un horno a 40 °C por casi 10 minutos para facilitar la formación de la película.

Se evaluó la eficacia antimicrobiana a través de un ensayo de zona de inhibición, como se describe en el Ejemplo 1, salvo que las películas se cortaron en secciones de 1 cm². Se llevó a cabo el ensayo de zona de inhibición en relación con el S. aureus, E. coli y la P. aeruginosa en un período de dos días. Los resultados se muestran a continuación.

Ensayo de zona de inhibición

Muestra	S aureus	E. coli	P.aeruginosa
(a) Cambio de 2% de ion de Ag en Cap/Gli	-	++	+
(b) 2% de Ag a base de acetato de Ag en Cap/Gli	-	+	-
++ inhibición media (zona menor pero clara en el artículo de ensayo)			
+ inhibición baja (zona poco clara en el artículo de ensayo)			
- Sin inhibición (sin zona de inhibición)			
(a) Cap/Gli iniciado con Ácido glicólico (Muestra inventiva)			
(b) Cap/Gli iniciado con Manitol (Muestra comparativa)			

Reducción de log

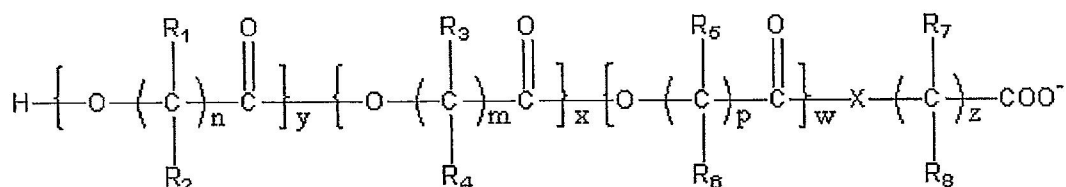
En este ensayo, se expuso un lado de la película a casi 2000 UFC/ 0.5 cm² de S. aureus en 10 ul salinas con 20% de suero por 60 min. La reducción de log es la diferencia en el conteo de bacterias de los artículos de ensayo con o sin exposición al S. aureus. Este ensayo mide la reducción del número de bacterias en un período corto, en ninguna condición de crecimiento.

Muestra	S. aureus
(a) 2% cambio de ion de Ag en Cap/Gli	0.5
(b) 2% de acetato de Ag en Cap/Gli	0
(a)Cap/Gli iniciado conÁcido Glicólico (Muestra inventiva)	
(b)Cap/Gli iniciado con Ácido glicólico (Muestra inventiva)	

Reivindicaciones

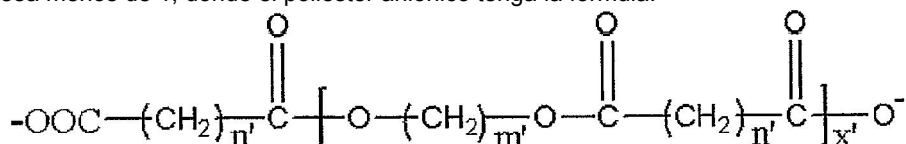
1. Una composición antimicrobiana que comprende: un complejo de un poliéster aniónico con plata, donde el poliéster aniónico se pueda obtener a través de:

(A) la polimerización por apertura de anillo de monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador que contenga al menos un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo primario, donde el poliéster aniónico tenga la fórmula:



donde $800 \Rightarrow x + y + w \geq 5$; $y \geq 0$; $x \geq 0$; $w \geq 0$; n, m, p y z oscilan independientemente de 1 a 12; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado con casi 1 a 12 átomos de carbono; X es $-O-$; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono o un grupo $-COOH$, o

(B) la polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar entre el diol y el diácido sea menos de 1, donde el poliéster aniónico tenga la fórmula:



donde $1 \leq m' \leq 13$; $1 \leq n' \leq 9$; y x' es el grado de polimerización y oscila de casi 4 a casi 50, y donde la cantidad de plata en el complejo es de 0.05% a 50% por peso.

2. La composición antimicrobiana según la reclamación 1, donde el poliéster aniónico es de tipo (A) y se prepara a partir de al menos un monómero de lactona alifática seleccionado del grupo compuesto de glicólido, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, ϵ -caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, épsilon-decalactona, pivalolactona, alfa, alfa-dietilpropiolactona, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona y gamma-butirolactona.

3. La composición antimicrobiana según la reclamación 1, donde el poliéster aniónico es de tipo (B) y se prepara por policondensación de un diácido seleccionado de un grupo compuesto de ácido succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico y sebácico, y se selecciona un diol del grupo compuesto de glicol etileno, glicol propileno, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, nonanodiol, decanodiol, undecanodiol y dodecanodiol.

4. La composición antimicrobiana, según cualquier reclamación anterior, donde la composición se encuentra en forma de recubrimiento.