

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 630**

51 Int. Cl.:

A01N 59/16 (2006.01)

C07C 279/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2006 PCT/GB2006/002364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07000590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2006 E 06755649 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1902059**

54 Título: **Complejos metálicos antimicrobianos de biguanida**

30 Prioridad:

27.06.2005 GB 0512916

27.06.2005 GB 0513127

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

26.06.2017

73 Titular/es:

SMITH & NEPHEW, PLC (100.0%)

15 ADAM STREET

LONDON WC2N 6LA, GB

72 Inventor/es:

GREENER, BRYAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 619 630 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

Complejos metálicos antimicrobianos de biguanida

5 Esta invención se refiere a composiciones que comprenden compuestos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, en especial la especie plata antimicrobiana, a algunos de dichos compuestos, a dispositivos médicos que comprenden estos compuestos o composiciones, a procedimientos para la provisión de dichos compuestos, composiciones y dispositivos, y a un método para el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, que utilizan dichos compuestos, composiciones o dispositivos.

La actividad y la eficacia antimicrobiana clínica de los compuestos de plata es bien conocida. Estos incluyen, p. ej., nitrato de plata y (I) sulfadiazina de plata (I).

10 La eficacia antimicrobiana *in vitro* de óxidos de plata ha atraído recientemente el interés comercial, ya que su eficacia puede ser superior a la de los compuestos tradicionales de plata (I), y probablemente resulta de la presencia de estados de oxidación de plata > 1 , y compuestos de plata de estado de oxidación promedio de plata > 1 se han patentado para aplicaciones médicas.

15 Un impedimento importante para la explotación de tratamientos antimicrobianos a base de plata en medicina es su escasa estabilidad al almacenamiento y la sensibilidad de radiación.

Por ejemplo, el estado de oxidación $+1$ de la plata, aunque es una especie antimicrobiana eficaz, es particularmente fotosensible. La exposición a la radiación electromagnética da lugar a la decoloración debido a la reducción a plata metálica.

20 Además, la combinación de compuestos de plata (como los haluros de plata, nitrato de plata, carbonato de plata u óxidos de plata) con dispositivos médicos que incorporan buenas especies de ligando donante (p. ej., las que comprenden átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno) pueden conducir a graves problemas de estabilidad, como por ejemplo pérdida de actividad antimicrobiana, incluida la antibacteriana, (debido a la reducción a plata metálica) o decoloración (debido a la reducción por medios fotográficos). Estos problemas son particularmente relevantes para los poliuretanos ricos en nitrógeno en los se basan un número significativo de materiales de grado médico, como las espumas.

25 Los compuestos de plata (III) estables a temperatura y presión ambiente son relativamente raros. Un compuesto estable de este tipo es sulfato de etilenbis(biguanidinio)-plata (III). Dichos complejos de plata (III) conocidos en la técnica anterior no se forman a partir de especies biológicamente aceptables.

30 Además, aunque los óxidos de plata son buenos ejemplos de compuestos de plata muy antimicrobianos, incluidos los antibacterianos, son poco compatibles con la mayoría de materiales de sustrato de dispositivos médicos debido a su naturaleza fuertemente oxidante. Los poliuretanos en combinación con los óxidos de plata dan lugar a un proceso de 'sangrado' de plata que decolora de manera desigual el dispositivo de tonos que van del amarillo al marrón. La combinación de azúcar o materiales a base de polisacáridos, incluidos los hidrogeles a base de carboximetilcelulosa, observándose un efecto similar, muy coloreado.

35 Las biguanidas son compuestos catiónicos, que demuestran buena actividad antimicrobiana, como por ejemplo antibacteriana, por destrucción de la membrana microbiana. Una manifestación con éxito comercial de esta propiedad está representada por poli(hexametilbiguanida) (PHMB), una biguanida polimérica, que se utiliza para el tratamiento de instalaciones de agua tales como piscinas. El complejo de plata (I) de PHMB es conocido (véase el documento US 6.264.936). También se conoce un compuesto que contiene plata (I) que comprende una sal de plata

40 y una biguanida para su empleo como agente antimicrobiano (documento EP0328421).
Un objeto de esta invención es por tanto la provisión de composiciones que comprenden compuestos de metales en alto estado de oxidación, en particular compuestos de plata (III), para el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, siendo dichas composiciones estables a temperatura y presión ambiente, compatibles con materiales del sustrato de dispositivos médicos, tales como poliuretanos, a pesar de sus

45 propiedades fuertemente oxidantes, y que no contengan restos biológicamente inaceptables, y dispositivos médicos que incorporan estos compuestos o composiciones.
Otro objeto de esta invención es la provisión de algunos de dichos compuestos para su uso en dichas composiciones o dispositivos.

50 Un objeto adicional de esta invención es la provisión de un método para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, que utilizan dichos compuestos, composiciones o dispositivos.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que $1+$, en donde la especie metálica es plata (III)

y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N',N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida, fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).

5 Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto para uso como medicamento, comprendiendo el compuesto una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+, y en donde la especie metálica es plata (III) y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N',N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida, fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).

15 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+ y en donde la especie metálica es plata (III) y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N',N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida, fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).

20 Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto según el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención.

En contacto con la humedad, por ejemplo en contacto con la herida, los compuestos o composiciones según la invención actúan como una fuente del metal antimicrobiano en un estado de oxidación superior para proporcionar tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, entre ellas las bacterianas.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un dispositivo médico que comprende un compuesto según el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención o una composición según el cuarto aspecto de la presente invención.

30 Los dispositivos adecuados incluyen vendajes, entre otros vendajes tópicos para el tratamiento de heridas, entre otras heridas quirúrgicas, agudas y crónicas, y quemaduras; implantes entre otros prótesis articulares, tales como prótesis de caderas y prótesis de rodillas, órganos y soportes ortopédicos para la reparación de tejidos y endoprótesis vasculares; y equipo hospitalario, incluyendo dichos dispositivos, por ejemplo, las mesas de operación.

A menudo, el compuesto del primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención o una composición del cuarto aspecto de la presente invención está presente como recubrimiento sobre una superficie del dispositivo médico o un componente del mismo.

35 Los métodos de fabricación adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y comprenden la inmersión en disolvente y el recubrimiento con polvo. Preferiblemente, el artículo a tratar se impregna con un compuesto de biguanida o polímero de biguanida y se oxida en presencia de una sal de plata, por ejemplo nitrato de plata (I) o sulfato de plata (I).

40 Alternativamente, el compuesto o polímero de biguanida de plata (III) se puede fabricar a granel y aplicarse al artículo por medios físicos, como por ejemplo fijación mediante un recubrimiento o chorreado adhesivo o en polvo.

Los artículos así producidos pueden almacenarse durante largos períodos, hasta varios años, a temperatura y presión ambiente en envases estériles tradicionales.

45 En la presente memoria se describe, aunque no se reivindica, un compuesto que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+.

50 También se describe en la presente memoria, aunque no se reivindica, un compuesto para uso como medicamento, comprendiendo el compuesto una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+.

También se describe en la presente memoria aunque no se reivindica un compuesto para su uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como por ejemplo las bacterianas, que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto biguanida, y

en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+.

La especie metálica puede ser un metal del grupo IA o IB.

La especie metálica puede seleccionarse del grupo que consiste en plata, cobre, oro y zinc.

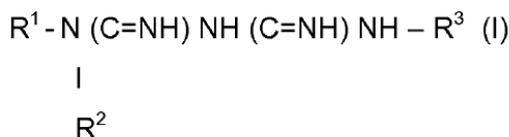
- 5 La especie metálica puede seleccionarse del grupo que consiste en plata (III), cobre (III), oro (III) y cinc (IV).

En la presente memoria también se describe aunque no se reivindica una composición médica que comprende un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como por ejemplo bacterianas, caracterizado por que el átomo o ion metálico forma complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto biguanida.

- 10 Cuando en la presente memoria se emplea la expresión "estado de oxidación superior" significa lo siguiente. Como es bien conocido por los expertos en la técnica, en general los metales del grupo IA o IB pueden tener varios estados de oxidación, y cuando en la presente memoria se emplea el término "estado de oxidación superior" significa cualquier estado de oxidación que no sea el menor por encima de 0 y abarca especies de plata, tal como plata (III); especies de cobre, como el cobre (III); especies de oro, como el oro (III); y especies de zinc, como zinc (IV). Por lo tanto, significa estados de oxidación mayores que 1+.

En la presente memoria se describen "ligandos que comprenden un resto de biguanida" lo que significa un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) a continuación.

Por lo tanto incluye compuestos de fórmula (I):

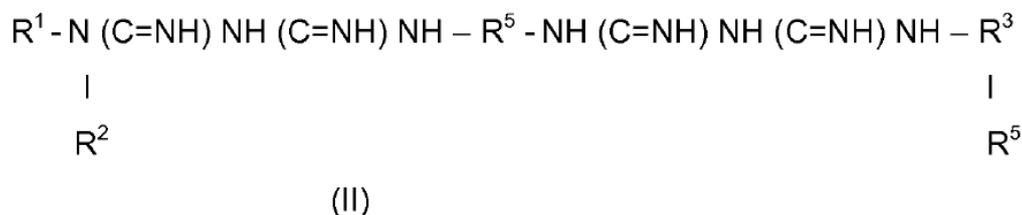


- 20 donde R¹, R² y R³ pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, que puede ser alifático, aralifático o aromático, con la condición de que al menos uno de R¹, R² y R³ sea un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido.

- 25 Ejemplos de grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos R¹, R² y R³ adecuados incluyen grupos hidrocarbilo alifáticos de cadena lineal y cadena ramificada, tales como alquilo C₁₋₆, p. ej. metilo, cicloalquilo C₅₋₈, p. ej. ciclohexilo; grupos hidrocarbilo aralifáticos entre otros grupos hidrocarbilo heteroaralifáticos, opcionalmente sustituidos en el grupo arilo, tales como fenil alquil C₁₋₆ de cadena lineal cadena ramificada, p. ej., fenetilo, opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por halo, p. ej. cloro o fluoro, alquilo C₁₋₆, p. ej. metilo, opcionalmente sustituido por halo, p. ej. cloro o fluoro, p. ej. trifluorometilo, cicloalquilo C₅₋₈, p. ej. ciclohexilo, alcoxilo C₁₋₆, p. ej. metoxilo y etoxilo, opcionalmente sustituido por halo, p. ej. cloro o fluoro, p. ej., trifluorometoxilo, cicloalquilo C₅₋₈, p. ej. ciclohexilo, y/o nitro; y grupos hidrocarbilo aromáticos opcionalmente sustituido, entre otros grupos hidrocarbilo heteroaromáticos, p. ej., fenilo, opcionalmente sustituidos en el grupo fenilo por halo, tales como cloro o fluoro, alquilo C₁₋₆, p. ej. metilo, opcionalmente sustituido con halo, p. ej. cloro o fluoro, p. ej., trifluorometilo, alcoxilo C₁₋₆, p. ej., metoxilo o etoxilo, opcionalmente sustituido por halo, p. ej. cloro o fluoro, p. ej. trifluorometoxilo, y/o cicloalquilo C₅₋₈, p. ej. ciclohexilo; y/o nitro.

- 35 Ejemplos de ligandos de biguanida biológicamente aceptables adecuados incluyen por lo tanto 1,1-dimetilbiguanida (metformina), N-butilbiguanida (buformina), N-ciclohexilbiguanida ; N-(1-fenil)biguanida (fenformina), 1-(2,3-diclorofenil)biguanida, 1-(2,4-diclorofenil)biguanida, 1-(2,4-di-fluorofenil)biguanida, 1-(2,5-diclorofenil)biguanida, 1-(2,5-difluoro-fenil)biguanida, 1-(2,6-diclorofenil)biguanida, 1-(2-clorofenil)biguanida, 1-(2-fluorofenil)biguanida, 1-(3,4-diclorofenil)biguanida, 1-(3,5-diclorofenil)biguanida, 1-(3-cloro-4-fluorofenil)biguanida, 1-(3-clorofenil)biguanida, 1-(3-fluorofenil)biguanida, 1-(4-cloro-fenil)biguanida, 1-(4-clorofenil)biguanida, 1-(4-fluorofenil)biguanida, 1-(4-1-fenil)biguanida, tolilbiguanida, 1-(*o*-tolil)biguanida, 1-[3,5-di(trifluorometil)fenil]biguanida, 1-[4-(trifluorometil)fenil]biguanida, N-1-(4-etoxifenil)biguanida, 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]biguanida y nitrofenil-biguanida.

También incluye compuestos de fórmula (II):



donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 puede ser el mismo o diferentes y son cada uno H o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, que puede ser alifático, aralifático o aromático, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 sea un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, y

R^5 sea un grupo hidrocarbadiilo opcionalmente sustituido, que puede ser alifático, aralifático o aromático.

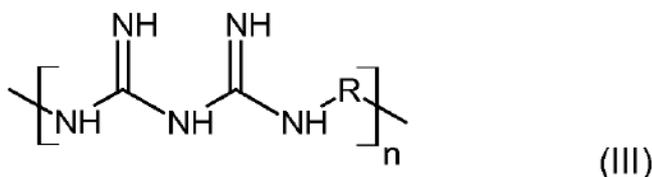
Ejemplos de grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 adecuados incluyen los así descritos para R^1 , R^2 y R^3 en la fórmula (I).

Ejemplos de grupos hidrocarbadiilo opcionalmente sustituidos R^5 adecuados incluyen grupos hidrocarbadiilo alifáticos de cadena lineal y ramificada, tales como alquileo C_{1-20} , tales como alquileo C_{3-9} , p. ej. metileno y hexametileno, cicloalcadiilo C_{5-8} p. ej. ciclohexa-1,4-diilo; grupos hidrocarbadiilo aralifáticos entre ellos los grupos hidrocarbadiilo heteroaralifáticos, opcionalmente sustituidos en el grupo arileno, tales como alquileo de cadena lineal y de cadena ramificada fenileno C_{1-6} , p. ej. 1,4-fenilenetandi-1,2-ilo o 1,4-dimetandiilbenceno, opcionalmente sustituidos en el grupo de fenileno por halo, p. ej. cloro o fluoro, p. ej. alquilo C_{1-6} , p. ej. metilo, opcionalmente sustituido por halo, p. ej. cloro o flúor, p. ej. trifluorometilo, cicloalquilo C_{5-8} , p. ej. ciclohexilo, alcoxilo C_{1-6} , p. ej. metoxilo y etoxilo, opcionalmente sustituidos por halo, por ejemplo cloro o fluoro, p. ej. trifluorometoxilo, cicloalquilo C_{5-8} , p. ej. ciclohexilo, y/o nitro; y grupos hidrocarbadiilo aromáticos opcionalmente sustituidos, como los grupos hidrocarbadiilo heteroaromáticos, p. ej., fenileno, opcionalmente sustituido en el grupo fenileno por halo, tal como cloro o fluoro, alquilo C_{1-6} , p. ej. metilo, opcionalmente sustituido con halo, p. ej. cloro o flúor, p. ej., trifluorometilo, alcoxilo C_{1-6} , p. ej., metoxilo o etoxilo, opcionalmente sustituido por halo, p. ej. cloro o flúor, p. ej. trifluorometoxilo, y/o cicloalquilo C_{5-8} , p. ej. ciclohexilo; y/o nitro.

R^5 puede ser de la fórmula: $(CH_2)_m$ donde m es un número entero entre 3 y 20, más preferiblemente un número entero entre 3 y 9.

Ejemplos de ligandos de biguanida biológicamente aceptables adecuados por tanto incluyen clorhexidina (1,1'-hexametenbis[5-(p-clorofenil)biguanida].

También incluyen compuestos poliméricos de la fórmula (III):



donde R es un grupo hidrocarbadiilo opcionalmente sustituido, que puede ser alifático, aralifático o aromático.

Ejemplos de grupos hidrocarbadiilo opcionalmente sustituidos con R incluyen grupos hidrocarbadiilo alifáticos de cadena lineal y ramificada, tales como alquileo C_{1-20} , tal como alquileo C_{3-9} , p. ej. metileno y hexametileno, cicloalcadiilo C_{5-8} p. ej. ciclohexa-1,4-diilo;

R puede ser de fórmula: $(CH_2)_m$ donde m es un número entero entre 3 y 20, más preferiblemente un número entero entre 3 y 9.

Ejemplos de ligandos de biguanida biológicamente aceptables adecuados por lo tanto incluyen poli[(hexameten)biguanida].

Las biguanidas más preferibles son las autorizadas para uso médico entre ellas poli(hexametenbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametenbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N', N' dimetilbiguanida), fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butylbiguanida).

La solubilidad en agua de los complejos de biguanida así formados puede adaptarse por la elección de los ligandos de biguanida hidrófilos o hidrófobos adecuados. Preferiblemente, el complejo biguanida es significativamente insoluble en líquidos acuosos, como los fluidos corporales, como exudados de heridas, suero, plasma y sangre.

5 Preferiblemente, el complejo de biguanida es de color y la disociación de los iones metálicos de los complejos ocasiona la pérdida de intensidad de color en comparación con el complejo inicial (las biguanidas son generalmente incoloras). Esto ofrece un método de indicar la capacidad restante.

10 En la presente memoria se describe también, aunque no se reivindica, un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, caracterizado por que el átomo o ion del metal ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto biguanida, excluido el sulfato etilénbis-(biguanidinio)plata (III).

Un grupo de compuestos incluye un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, caracterizado porque el átomo o ion del metal ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto de biguanida de fórmula (I) definido anteriormente.

15 Ejemplos de grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos R^1 , R^2 y R^3 adecuados y de ligandos de biguanida biológicamente aceptables incluyen los así descritos bajo la fórmula (I).

20 Otro grupo de compuestos descritos en la presente memoria incluye un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, caracterizado por que el átomo o ion metálico ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto de biguanida de fórmula (II) como se ha definido en la presente memoria anteriormente, en el que cuando R^5 es un grupo hidrocarbadiilo alifático de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, es alquileno C_{3-20} , tal como alquileno C_{3-9} , p. ej. metileno y hexametileno, o cicloalcanadiilo C_{5-8} p. ej., ciclohexa-1,4-diilo;

25 Ejemplos de grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 adecuados, y de grupos hidrocarbadiilo opcionalmente sustituidos R^5 , y ligandos de biguanida biológicamente aceptables comprenden los así descritos bajo la fórmula (II).

30 Un grupo adicional de compuestos descritos en la presente memoria incluye un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, caracterizado porque el átomo o ion metálico ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto de biguanida de fórmula (III) definido anteriormente.

Ejemplos de grupos hidrocarbadiilo opcionalmente sustituidos adecuados, y ligandos de biguanida biológicamente aceptables incluyen los que se describen bajo la fórmula (III).

35 Un grupo adicional de compuestos comprende un compuesto de un metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, caracterizado porque el átomo o ion metálico ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto de biguanida poli(hexametilenbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilenbis[5-(p-clorofenil)biguanida], o-tolilbiguanida y N', N'-dimetilbiguanida.

40 Un grupo de dichos compuestos comprende un compuesto de plata (III), caracterizado por que el átomo o ion del metal ha formado un complejo con al menos un ligando biológicamente aceptable que comprende un resto de biguanida seleccionado de poli(hexametilenbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilenbis[5-(p-clorofenil)biguanida], o-tolilbiguanida y N', N'-dimetilbiguanida.

Dichos compuestos antimicrobianos, como los antibacterianos, son compatibles con la mayoría de materiales de sustrato de dispositivos médicos a pesar de su naturaleza fuertemente oxidante, incluso en combinación con poliuretanos o azúcar o materiales de polisacáridos, incluidos los hidrogeles a base de carboximetilcelulosa.

45 La eficacia antimicrobiana de dichos compuestos de plata sobre una base molar es superior a la de los compuestos de plata (I) tradicionales en los que el ion plata está en el complejo.

50 La preparación de compuestos monoméricos de biguanida de plata (III) es bien conocido por los expertos en la técnica. En general, una sal de plata (I) (p. ej. nitrato) se oxida con un agente oxidante (p. ej., persulfato sódico, peroxodisulfato potásico) en presencia de un ligando de biguanida. Los complejos así formados pueden aislarse de manera directa (p. ej. por precipitación).

La preparación de los compuestos descritos en la presente memoria puede efectuarse de una manera similar, utilizando al menos un ligando de biguanida biológicamente aceptable y un compuesto de un metal del grupo IA o IB en su estado de oxidación más bajo. La biguanida es preferiblemente soluble en un disolvente corriente.

- 5 Cuando el metal del grupo IA o IB en un estado de oxidación superior es plata (III), plata (I) procede del complejamiento puede ser de cualquier fuente conocida, como por ejemplo acetato de plata, acetilacetato de plata, benzoato de plata, bromuro de plata, carbonato de plata, cloruro de plata, citrato de plata, cianato de plata, ciclohexanbutirato de plata, fluoruro de plata, yoduro de plata, lactato de plata, metansulfonato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, permanganato de plata, fosfato de plata, sulfadiazina de plata, sulfato de plata, tetrafluoroborato de plata, tiocianato de plata, p-toluensulfonato de plata, trifluoroacetato de plata y trifluorometansulfonato de plata.
- La fuente de plata es preferiblemente soluble en un disolvente corriente.
- 10 Los agentes de oxidación para la conversión de plata (I) en plata (III) pueden ser cualquiera de los conocidos como por ejemplo persulfato de sodio y peroxodisulfato de potasio.
- El agente oxidante es preferiblemente soluble en un disolvente común.
- Las combinaciones preferidas de biguanida, la fuente de plata y el agente oxidante son las que comprenden:
- clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], nitrato de plata y persulfato de sodio;
- PHMB, nitrato de plata y persulfato de sodio y
- 15 o-tolilbiguanida, sulfato de plata y persulfato de sodio.
- Los disolventes de reacción preferidos son alcohol etílico, alcohol metílico y agua o combinaciones de estos disolventes.
- Los sistemas de reacción preferidos comprenden soluciones metanólicas de ligandos de biguanida con soluciones acuosas de sales de plata para formar un complejo de plata (I). Se añade a continuación una solución acuosa de agente oxidante, dando como resultado la precipitación del complejo de plata (III) deseado.
- 20 En la presente memoria también se describe aunque no se reivindica un método para el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas, que comprende el uso de un compuesto según el primer, segundo, tercero o sexto aspectos de la presente invención, una composición según el cuarto o quinto aspectos de la presente invención, o un dispositivo médico según el séptimo aspecto de la presente invención.
- 25 Dicho método para el tratamiento o profilaxis de infecciones microbianas, como las bacterianas es útil en particular para el tratamiento de heridas, como por ejemplo heridas quirúrgicas, agudas y crónicas, y quemaduras.
- La presente invención se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos.
- Ejemplo 1 Preparación del complejo plata (III) clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida]
- 30 Clorhexidina (1,1'-hexametilbis [5-(p-clorofenil)biguanida] (1,00 g) se disolvió en 100 ml de metanol caliente. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrato de plata (0,34 g) preparada en 5 ml de agua destilada. Esto fue seguido gota a gota de una solución acuosa de persulfato de sodio (0,94 g) preparada en 5 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se calentó hasta que se desarrolló completamente el color naranja-marrón. El precipitado se filtró al vacío en un embudo Buchner, se lavó tres veces con metanol caliente y se guardó a temperatura y presión ambiente.
- 35 Ejemplo 2 Preparación del complejo plata (III) PHMB
- Se disolvió PHMB (0,400 g) en 50 ml de metanol. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrato de plata (0,185 g) preparada en 2 ml de agua destilada. Esto fue seguido por gota a gota de una solución acuosa de persulfato de sodio (0,520 g) preparada en 2 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó hasta que se desarrolló completamente el color naranja-marrón.
- 40 El precipitado se filtró al vacío en un embudo Buchner, se lavó tres veces con metanol caliente y se almacenó a temperatura y presión ambiente.
- Ejemplo 3 Preparación del complejo plata (III) o-tolilbiguanida
- Se disolvió o-tolilbiguanida (1,00 g) en 50 ml de metanol. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrato de plata (0,44 g) preparada en 5 ml de agua destilada. Esto fue seguido gota a gota por una solución acuosa de persulfato de sodio (1,25 g) preparada en 5 ml de agua destilada.
- 45 La mezcla de reacción se agitó hasta que se desarrolló completamente el color naranja-marrón.
- El precipitado se filtró al vacío en un embudo Buchner, se lavó tres veces con metanol caliente y se guardó a temperatura y presión ambiente.

Ejemplo 4 Preparación de un material recubierto por el complejo de plata (III) o-tolilbiguanida

5 Una muestra de 5 cm² de Profore CMT (Smith & Nephew Medical Ltd) se sumergió en una solución metanólica de o-tolilbiguanida (50 mg/ml) durante 5 segundos. La muestra se retiró y se secó con aire caliente utilizando una pistola de aire caliente. La muestra se sumergió en una solución acuosa de nitrato de plata (10 mg/ml) durante 10 segundos, retiró y se enjuagó con un exceso de agua destilada. A continuación, la muestra se sumergió en una solución calentada acuosa de persulfato de sodio (10 mg/ml) hasta que se desarrolló completamente el color naranja (aproximadamente 15 segundos). La muestra se retiró, se enjuagó agua destilada en exceso y se secó con aire para almacenamiento a temperatura y presión ambiente.

10 Ejemplo 5 Preparación del complejo plata (III) clorhexidina (1,1'-hexametenbis[5-(p-clorofenil)biguanida] formulado en IntraSite Gel

Se dispersaron 5 mg de complejo plata (III) clorhexidina (Ejemplo 1) por mezcla mecánica en 3 g de IntraSite Gel (Smith & Nephew Medical Ltd). Después de 24 h en reposo, se formó un hidrogel estable, de color naranja uniforme.

Ejemplo 6 Preparación del complejo de plata (III) PHMB formulado en IntraSite Gel

15 Se dispersaron 5 mg de complejo plata (III) PHMB (Ejemplo 2) por mezcla mecánica en 3 g de IntraSite Gel (Smith & Nephew Medical Ltd). Después de 24 h en reposo, se formó un hidrogel estable, de color naranja uniforme.

Ejemplo 7 Evaluación de la estabilidad de las formulaciones de plata a base de gel IntraSite

20 Las formulaciones en gel preparadas en los ejemplos 5 y 6 se compararon con formulaciones de fuente de plata alternativas, preparadas de forma similar (5 mg de especie de plata por 3 g de IntraSite Gel). Fuentes de plata alternativas fueron: nitrato de plata, carbonato de plata, cloruro de plata, bromuro de plata, yoduro de plata, óxido de plata (I) (Ag₂O) y óxido de plata (I, III) (AgO). Cada formulación se colocó en un tubo de plástico transparente estéril (Sterilin Ltd) para la observación durante 24 horas.

En todos los casos a excepción de las biguanidas de plata (III) preparadas en los ejemplos 5 y 6 las formulaciones se había decolorado fuertemente a gris-negro, con algo de decoloración multicolor que rodea las partículas de óxido de las formulaciones de óxido de plata.

25 Aunque esta prueba se llevó a cabo solamente durante 24 horas, el mismo fenómeno puede observarse, en cuestión de días, semanas o meses para otro sistema de presentación de plata que contiene especies de ligandos de oxígeno, nitrógeno o azufre o sustratos oxidables (p. ej., azúcares o polisacáridos).

Ejemplo 8 Evaluación de la actividad antimicrobiana de biguanidas de plata (III) preparadas en los ejemplos 1-3

30 Se recogieron *Pseudomonas aeruginosa* NCIMB 8626 y *Staphylococcus aureus* NCTC 10788. Se realizaron diluciones 1:10 en serie para dar una concentración final de 10⁸ bacterias/ml. Se hicieron más diluciones para un recuento de inóculos, hasta 10⁸ bacterias/ml, utilizando el número de bacterias/ml determinado el método de la placa de vertido.

35 Se fijaron a continuación dos placas de ensayo grandes y se añadieron 140 ml de agar-agar Mueller-Hinton de manera uniforme a las placas de ensayo grandes y se dejaron secar (15 minutos). Se sembraron otros 140 ml de agar-agar con el correspondiente organismo de ensayo y se vertió sobre la capa de agar-agar anterior. Una vez que se había fijado el agar-agar (15 minutos), la placa se secó a 37°C durante 30 minutos con la tapa quitada. Se retiraron los tapones de 8 mm de la placa con punzón de biopsia.

40 Se colocaron por triplicado, 10 mg de los compuestos preparados en los ejemplos 1-3 en cada orificio de tapón seguido de 200 µl de agua estéril. Las placas se sellaron a continuación y se incubaron a 37°C durante 24 horas. El tamaño de la zona microbiana, como la bacteriana, despejada se midió utilizando un pie de rey Vernier, se promediaron los triplicados:

ES 2 619 630 T3

Organismo	Compuesto	Zona de Inhibición / mm
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10788	Ejemplo 1	6,4
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10788	Ejemplo 2	14,3
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10788	Ejemplo 3	8,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCIMB 8626	Ejemplo 1	5,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCIMB 8626	Ejemplo 2	9,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCIMB 8626	Ejemplo 3	7,4

Por lo tanto, los ejemplos 1-3 muestran un comportamiento antimicrobiano significativo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+, en donde la especie metálica es plata (III) y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N', N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida, fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).
- 10 2. Un compuesto para uso como medicamento, comprendiendo el compuesto una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+, y en donde la especie metálica es plata (III) y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N', N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida,
15 fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).
- 20 3. Un compuesto para uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas, entre ellas las bacterianas, que comprende una especie metálica y un ligando biológicamente aceptable, en donde el ligando biológicamente aceptable comprende un resto de biguanida, y en donde el ligando biológicamente aceptable forma un complejo con la especie metálica en el que la especie metálica se estabiliza en un estado de oxidación mayor que 1+ y en donde la especie metálica es plata (III) y además en donde el ligando biológicamente aceptable se selecciona del grupo consistente en poli(hexametilbiguanida), clorhexidina (1,1'-hexametilbis[5-(p-clorofenil)biguanida], metformina (N', N'-dimetilbiguanida), o-tolilbiguanida, fenformina (fenetilbiguanida) y buformina (N-butilbiguanida).
4. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 25 5. Un dispositivo médico que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición según la reivindicación 4.
6. Un dispositivo médico según la reivindicación 5, que es un vendaje tópico para el tratamiento de heridas.
7. Un dispositivo médico según la reivindicación 5, que es un implante.
8. Un dispositivo médico según la reivindicación 5, que es una endoprótesis vascular.