(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 625 332**

(51) Int. CI.:

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

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2006 E 11183517 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2401913**

(54) Título: **Composiciones de polímero antimicrobiano y el uso de las mismas**

(30) Prioridad:

19.05.2005 US 132992

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

(73) Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
US Route 22
Somerville, NJ 08876-0151, US

(72) Inventor/es:

ERNETA, MODESTO y
DILUCCIO, ROBERT

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de polímero antimicrobiano y el uso de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a composiciones de polímero y su uso para hacer o cubrir artículos, como dispositivos médicos. Más específicamente la invención se refiere a composiciones antimicrobianas que son complejos de un polímero aniónico con un metal antimicrobiano. Además, la presente invención se refiere a complejos de poliésteres aniónicos con plata, que pueden usarse solos o en combinación con dispositivos médicos. La presente invención también se refiere a dispositivos médicos que utilizan tales composiciones antimicrobianas.

Antecedentes de la invención

Siempre que se usa un dispositivo médico en un contexto quirúrgico se crea un riesgo de infección. El riesgo de infección aumenta radicalmente para dispositivos médicos invasivos o implantables, como catéteres intravenosos, injertos arteriales, derivaciones intratecales o intracerebrales y dispositivos protésicos, que crean un portal de entrada para patógenos mientras intiman contacto con tejidos y fluidos corporales. La ocurrencia de infecciones en sitios quirúrgicos a menudo se asocia con bacterias que colonizan el dispositivo médico. Por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundantes pueden entrar en el sitio quirúrgico y unirse al dispositivo médico. Las bacterias pueden usar el dispositivo médico implantado como vía al tejido circundante. Tal colonización de bacterias en el dispositivo médico puede llevar a infección y morbidez y mortalidad en el paciente.

Se han desarrollado un número de métodos para reducir el riesgo de infección asociada con dispositivos médicos invasivos o implantables que incorporan metales antimicrobianos o sales de metal en los dispositivos médicos. Tales dispositivos proporcionan niveles efectivos del metal antimicrobiano mientras el dispositivo se está usando.

Durante muchos años la plata y las sales de plata se han usado como agentes antimicrobianos en aplicaciones médicas. Tales aplicaciones médicas incluyen el uso de solucionas acuosas de nitrato de plata para prevenir la infección de ojos en bebés recién nacidos. Las sales de plata también se han usado para prevenir y controlar infecciones tales como conjuntivitis, uretritis y vaginitis.

Además, la plata y las sales de plata se han usado como agentes antimicrobianos junto con dispositivos médicos, como catéteres, cánulas y estents. Típicamente, la plata o la sal de plata se deposita directamente en la superficie del dispositivo médico mediante técnicas convencionales de baño, como baño con vapor, baño con pulverización o baño con haz de iones.

Por ejemplo, WO 2004054503A2 y patente de Estados Unidos Nº 6.878.757 de Roby describen baños antimicrobianos aplicables a suturas donde el baño comprende (i) mezclas de copolímeros de caprolactona y estearato de plata, y (ii) mezclas de copolímeros de épsilon-caprolactona, monómero bioabsorbible y estearoil lactilato de sodio o la sal de plata de estearoil lactilato, respectivamente. La al de plata en ambos de estas referencias permanece en una forma de sal en la matriz de copolímero, y los iones de plata se liberan en un medio diana del baño mediante solubilización de la sal de plata en el medio diana. De uno en uno, la solubilidad de la sal de plata es una función de la naturaleza del medio donde se entrega, y los factores tales como la concentración de contraión y la fuerza iónica del medio diana.

Multanen M et al: “Adherencia bacteriana a estents urológicos de ácido poli-L-láctico cubiertos con nitrato de plata”, Urological Research Oct 2000, vol. 28, nº 5, Octubre 2000 (2000-10), páginas 327-331, se ocupa de la prevencvión de adherencia bacteriana a estents de polímero de ácido L-láctico.

Multanen M et al: “Biocompatibilidad, incrustación y biodegradación de estents de ácido poli-L-láctico cubiertos con ofloxacina y nitrato de plata en uretra de conejo”, Urological Research Sep 2002, vol. 30, n1 4, Septiembre 2002 (2002-09), páginas 227-232, se ocupa de la evaluación de copolímero de caprolactina-L-láctido mezclado con nitrato de plata y ofloxacina.

Multanen M et al: “Biocompatibilidad de barras SR-PLLA bioabsorbibles cubiertas con nitrato de plata y ofloxaciona”, Urological Research, Abr 2001, vol. 29, nº 2, Abril 2001 (2001-04), páginas 113-117, se ocupa de la biocompatibilidad de baños de nitrato de plata y ofloxacina de barras de ácido poli-L-láctico.

US 2005/100574 se ocupa de composiciones de resina de poliéster antibacteriano.

WO 96/01231 se ocupa de tratamiento de agua que usa iones como un agente antimicrobiano, acompañado por un agente que forma complejo con un ligando orgánico.

US 3 284 417 se ocupa de un proceso para la preparación de poliésteres de lactona.

US 2004/127676 se ocupa de un método para preparar poliésteres que tienen funciones de ácido libre intracadena.

La patente de Estados Unidos Nº 6.881.766 de Hain describe suturas fabricadas de y/o cubiertas con composiciones que incluyen vidrio soluble en agua. El vidrio soluble en agua incluye opcionalmente un agente terapéutico, por ejemplo, plata, para promover la reparación de la herida. La plata en este caso puede incorporarse en forma de un s al de plata inorgánica como óxido de plata, nitrato de plata u ortofosfato de plata. Similar a la referencia descrita anteriormente, la liberación de los iones de plata en el medio diana puede depender de la solubilidad de la sal de plata en el medio diana.

Otros metales, como cinc, cobre, magnesio y cerio, también han resultado tener propiedades antimicrobianas, tanto solos como en combinación con plata, algunos de los cuales mostraron beneficios sinergísticos de sus combinaciones. Estos y otros metales han demostrado proporcionar comportamiento antimicrobiano incluso en cantidades mínimas.

Otros métodos para cubrir metales antimicrobianos o sales de metal en un sustrato incluyen la deposición de electro-deposición del metal o sal de metal de la solución. Las técnicas adicionales para incorporar metal en un dispositivo médico incluyen mojar, pulverizar o aplicar una solución líquida del metal o sal de metal en un polímero, por ejemplo, en forma de bolita, antes de procesar el dispositivo médico. Alternativamente, una forma sólida del metal o sal de metal puede mezclarse con una resina polimérica finamente dividida o licuada, que después se moldea en el artículo. También, el metal o sal de metal puede mezclarse con monómeros del material antes de la polimerización.

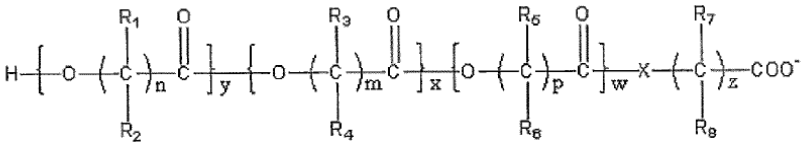
Sin embargos, los problemas asociados a dispositivos médicos que tienen metal o sales de metal depositadas en los mismos mediante técnicas convencionales de incorporación incluyen adhesión pobre del metal o sal de metal en el dispositivo médico, y falta de uniformidad en la concentración del metal o sal de metal por todo el baño. También, se cree que la deposición o electro-deposición del metal antimicrobiano en el dispositivo médico produce baños que no liberan el metal del baño fácilmente, y por lo tanto requieren un contacto directo con microbios en el tejido para tener un efecto antimicrobiano.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar una composición antimicrobiana donde el mecanismo de liberación de los iones de metal en el medio diana no sea dependiente de la solubilización en el medio diana. Más particularmente, existe una necesidad de una composición antimicrobiana que muestre actividad inmediata después de entrar en contacto con fluidos en el cuerpo humano. Además, se desea tener una composición antimicrobiana que se adhiera bien a los dispositivos médicos, así como dispositivos médicos antimicrobianos que tengan una distribución uniforme de metal o sales de metal por todas partes.

Resumen de la invención

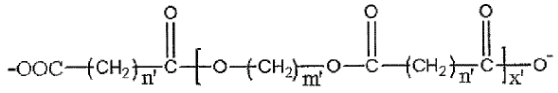
La presente invención está dirigida a un método para hacer una composición antimicrobiana que comprende las etapas de:
a) proporcionar un poliéster aniónico que tiene al menos un grupo de ácido carboxílico mediante:
i) polimerización por abertura de anillo de monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador, donde dicho iniciador comprende un grupo ácido carboxílico y al menos otro grupo seleccionado de un grupo hidroxilo o un grupo amina, o
ii) polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar del diol con el diácido es inferior a 1; y
b) tratar dicho poliéster aniónico con una solución de una fuente de plata para producir un complejo de dicho poliéster con plata.

Más específicamente, aquí se describe un método donde dicho poliéster aniónico tiene la fórmula (A) donde 800=>x+y+w >=5; y>=0; x>=0; w>=0; n, m, p y z oscilan independientemente entre 1 y 12; R1, R2, R3, R4, R5, R6 son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono; X es bien –O- o –NH; y R7 y R8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal lo ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo –COOH. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho poliéster aniónico tiene la fórmula (A)



donde 800=>x+y+w >=5; y>=0; x>=0; w>=0; n, m, p y z oscilan independientemente entre 1 y 12; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono; X es bien –O- o –NH; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal lo ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo –COOH.

Además, aquí se describe un método dodn deicho poliéster aniónico tiene la fórmaula (B)



donde 1 <= m' <=13; 1 <= n' <=9; y x' es el grado de polimerización y oscila entre 4 y 50.

Descripción detallada

La presente invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende un complejo de un polímero aniónico con plata. La composición antimicrobiana comprende un complejo de un poliéster aniónico con plata, donde el poliéster aniónico tiene al menos un grupo ácido carboxílico que puede ser lineal o ramificado. El complejo típicamente comprende desde aproximadamente 0,05% de peso a 50% de peso de plata.

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

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

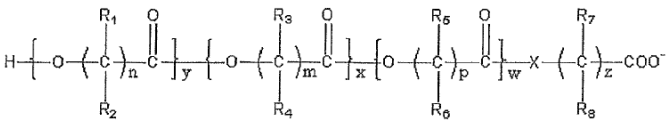
El poliéster aniónico puede ser absorbible o no absorbible, y puede sintetizarse por medio de polimerización por apertura de anillo de monómeros de lactona alifática. Específicamente, los monómeros de lactona alifática se polimerizan en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador. Alternativamente, el poliéster aniónico puede sintetizarse por medio de polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar del diol con el diácido es inferior a 1.

Los monómeros de lactona alifática que pueden utilizarse para sintetizar el poliéster aniónico aquí descrito, y del que se derivan las unidades de repetición del poliéster aniónico, se seleccionan del grupo consistente en glicólido, L-láctido, D-láctido, DL-láctido, mesoláctido, épsilon-caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, épsilon-decalactona, pivalolactona, alfa, alfa-detilpropiolactona, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-dioan, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5,diona, gama-butirolactona y combinaciones de los mismos.

Los catalizadores organometálicos incluyen titanato y circonatos, y preferentemente compuestos de organotina 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 o una amina. Los iniciadores típicos, adecuados para la síntesis de un poliéster aniónico que tienen grupos ácidos carboxílicos, son ácidos alfa-hidroxilo como ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico; β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ-hidroxiácidos y ε-hidroxiácidos como ácido ε-hidroxicaproico. Los iniciadores preferentes contienen al menos un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo primario como ácido glicólico. El grupo de alcohol participa inmediatamente en una reacción que incorpora el iniciador en la cadena de crecimiento. Los iniciadores típicos adecuados para la síntesis de poliésteres ramificados con al menos un grupo ácido carboxílico son los polihidroxiácidos, como ácido glucorónico.

En ciertas realizaciones, el poliéster aniónico puede tener solamente un grupo ácido carboxílico. Tales poliésteres aniónicos se describen en la patente de Estados Unidos Nº 4.201.216 y Nº 4.994.074, y pueden estar generalmente representados por la siguiente fórmula:



[A]

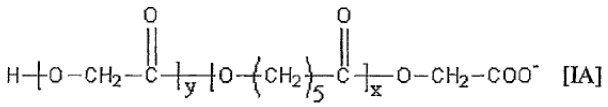
donde 800=>x+y+w >=5; y>=0; x>=0; w>=0; n, m, p y z oscilan independientemente entre 1 y 12; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono; X es bien –O- o –NH; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal lo ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo –COOH.

Los poliésteres aniónicos incluyen homopolímeros y copolímeros de láctido y glicólido, esto es, poliláctido, poliglicólido y copolímeros de lactido y glicólido uno con otro o con otros monómeros reactivos; poli (p-dioxanona); poli(alquileno oxalato); y mezclas de tales polímeros. Particularmente, los polímeros preferentes son los copolímeros de lactido y glicólido, que contienen desde aproximadamente 15 a 85% láctido, y tienen una viscosidad inherente de desde aproximadamente 0,5 a 4,0 medido como una solución 0,1 por ciento en hexafluoroisopropanol a 25 ºC. Estos polímeros son insolubles en agua, rápidamente absorbibles y solubles en muchos disolventes orgánicos comunes como acetona, cloroformo, tolueno, xileno y 1,1,2-tricloroetano.

También es posible producir otros poliésteres aniónicos de una manera similar con terpolímeros, tetrámero y similares, a partir de bloques de construcción que incluyen, aunque no se limitan a, glicólido, láctido, épsilon-caprolactona.

Los ejemplos específicos de tales poliésteres aniónicos están representados por la fórmula IA, IIA y IIIA.

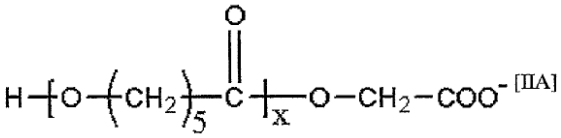
El poliéster aniónico de la fórmula IA es un copolímero de épsilon-caprolactona y glicólido que se forma usando ácido glicólico como un iniciador y octoato de estaño como el catalizador. La polimerización puede realizarse en un proceso de lotes que permite la formación de un copolímero aleatorio. Sin embargo, también es posible realizar la polimerización de tal manera que se permita la formación de un polímero semi-bloque. La proporción de iniciador puede variar para permitir uno que obtenga un peso molecular que haga que el polímero final está en una forma utilizable. Los términos “proporción de iniciador” como aquí se usan, se refieren a los moles totales de monómero dividido por los moles totales de iniciador. Por ejemplo, la proporción de iniciador puede oscilar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 600, correspondiendo a un Mn de aproximadamente 575 a aproximadamente 69.000, respectivamente. Cuando el poliéster aniónico se usa para preparar un baño en un sustrato tal como un dispositivo médico, la proporción de iniciador puede oscilar entre aproximadamente 10 y 30, correspondiendo a un Mn de aproximadamente 1.1150 a aproximadamente 3.450, respectivamente. El tamaño del copolímero puede variar en gran medida dependiendo de su aplicación principal.



[IA]

α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(ε-caprolactona co-glicólido) donde x oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 190; y oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 190; y x+y <=200.

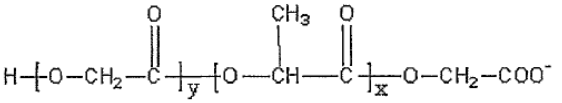
El poliéster aniónico representado por la fórmula IIA es un poli-(épsilon-caprolactona) que está polimerizado con ácido glicólico como un iniciador, y posteriormente termina con un grupo ácido carboxílico. Por ejemplo, la proporción de iniciador puede oscilar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 600, correspondiendo a un Mn de aproximadamente 575 a aproximadamente 69.000, respectivamente. Cuando el poliéster aniónico se usa para preparar un baño en un sustrato tal como un dispositivo médico, la proporción de iniciador puede oscilar entre aproximadamente 10 y 30, correspondiendo a un Mn de aproximadamente 1.1150 a aproximadamente 3.450, respectivamente.



[IIA]

α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(ε-caprolactona donde x oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200.

El poliéster aniónico representado por la fórmula IIA es un copolímero formado de láctido y glicólido con ácido glicólico como un iniciador. La proporción de iniciador oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, que corresponde a un Mn de aproximadamente 1.170 a aproximadamente 28.800, respectivamente.

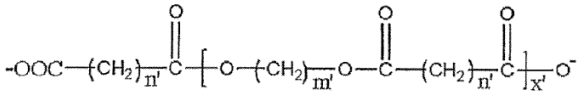


[IIIA]

α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(glicólido co-láctido) donde x oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 190; y oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 190; y x+y <=200.

Donde el número de grupos ácidos carboxílicos es deseablemente 2 o más, se puede proporcionar un iniciador que provocará que el poliéster aniónico forme, por ejemplo, una estructura ramificada. Ejemplos de tales iniciadores incluyen, aunque no se limitan a, ácido tartárico, ácido cítrico y similares. La estructura ramificada puede tener uno o más grupos ácidos carboxílicos en una o más ramas en el segmento principal del polímero o cadena lateral. Pueden incluso tener forma de un dendrímero o estructura de estrella.

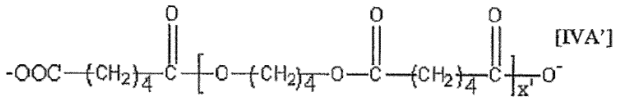
En una realización alternativa, el poliéster aniónico puede tener más de un grupo ácido caboxílico como se representa en la fórmula A'. Por ejemplo, los copolímeros de ácido adípico y 1,4 butanodiol desvelados en la patente de Estados Unidos Nº 3.942.532 pueden sintetizarse en una forma aniónica como lo representa la fórmula IVA', que es un poliéster aniónico que es rico en grupos ácidos carboxílicos y adipato.



[A']

donde 1 <= m'<=13; 1<= n' <=9; y x' es el grado de polimerización y oscila entre aproximadamente 4 y aproximadamente 50.

Un ejemplo específicos de tal poliéster aniónico es diácido de adipato de politetrametileno representado por la fórmula IVA'



[IVA']

donde x' oscila entre aproximadamente 4 y aproximadametne 50. El valor de x' depende de la proporción molar de diol con diácido y la extensión de la conversión del reactivo limitador, donde la proporción molar del diol con el diácido es inferior a 1.

Ejemplos del diol que pueden usarse para sintetizar el poliéster aniónico de la fórmula IVA' incluyen, aunque no se limitan a, glicol de etileno, glicol de propileno, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, nonanodiol, decanodiol, undecanodiol, dodecanodiol o mezclas de los mismos. Ejemplos del diácido incluyen, aunque no se limitan a, ácido succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebácico o mezclas de los mismos. Lo dioles y diácidos, después de la reacción, pueden condensarse para obtener un poliéster adecuado para aplicaciones, por ejemplo, como baño de sustrato. Los poliésteres de la fórmula A' pueden tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a 10.200, preferentemente de 1.000 a 15.000.

El metal antimicrobiano aquí referido (M) es plata (Ag).

La plata es especialmente potente como metal antimicrobiano contra un amplio espectro 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 mezclas de los mismos. El compuesto de plata aquí referido es un compuesto que comprende un ion de plata, unido a otra molécula por medio de un enlace covalente o no covalente. Ejemplos de compuestos de plata incluyen, aunque no se limitan a, sales de plata formadas por ion de plata con ácidos orgánico (por ejemplo, ácidos acéticos y ácidos grasos) o ácidos inorgánicos, como sulfadiazina de plata ("AgSD"), óxido de plata ("Ag_2O"), carbonato de plata ("Ag_2CO_3"), deoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata ("$AgNO_3$"), paraaminobenzoato de plata, paraaminosalicilato de plata, acetilsalicilato

de plata, ácido etilenodiaminotetraacético de plata (“AgEDTA”), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

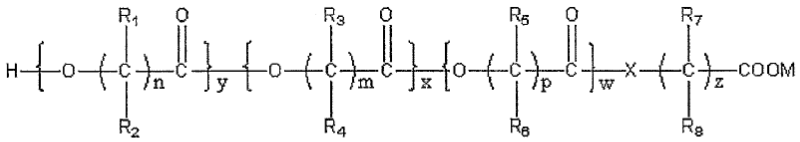
El complejo de un poliéster aniónico y un metal antimicrobiano puede hacerse tratando un poliéster aniónico con una solución de la fuente del metal antimicrobiano. Por ejemplo, el poliéster aniónico puede estar en forma de fibras sólidas, lámina, esponja o tela. En ciertas realizaciones, el poliéster aniónico es un intercambiador de iones. En otras realizaciones, 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 lo que el poliéster aniónico es al menos parcialmente parte del complejo con la sal de metal. Cuando se usan sales de plata de ácidos libres, por ejemplo, el ion de plata se intercambia 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 da como resultado una solución amortiguada que mantiene un pH bastante constante y controla el grado de reacción de intercambio. Se establece una reacción de equilibrio por lo que 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.

La reacción de intercambio puede realizarse en agua o alcohol solo pero es preferible que se realice en mezclas de agua y alcoholes. El uso de una mezcla de agua y alcohol proporciona buena solubilidad para sales de ácido débil, y el alcohol mejora la habilidad del poliéster aniónico para crecer durante la reacción de intercambio. Así, las propiedades físicas (por ejemplo, la fuerza mecánica inherente) del poliéster aniónico se mantienen. Alcohol isopropílico es el alcohol preferente porque muchas de las sales de sal anteriormente mencionadas tienen buena solubilidad en él en combinación con agua. Preferentemente, la proporción molar de alcohol con agua está en el rango de aproximadamente 9:1 a 1:9. Sin la solución se convierte demasiado rico en alcohol, algunas sales pueden dejar de ser soluble particularmente si el alcohol no es metanol. Mono o poli-alcoholes lineales C2-C12 lineales y ramificados, incluyendo, aunque sin limitar a, alcohol de n-propilo y etanol, son alcoholes adecuados.

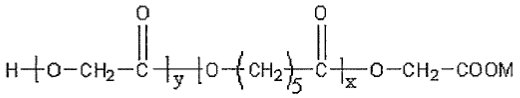
La cantidad de sal de metal usada es generalmente aproximadamente igual a o hasta dos veces la cantidad estequiométrica de contenido de ácido carboxílico del poliéster. Alternativamente, puede usarse una segunda carga de una cantidad estequiométrica de sal de metal si la reacción se recarga con disolvente fresco y sal después de que la primera carga llegue a un pH constante. El material con pH elevados se lava después para retirar la sal de metal en exceso y los iones del mismo.

La presente invención proporciona una composición antimicrobiana como se define en la reivindicación 18 que comprende un complejo de un poliéster aniónico con palta como el metal antimicrobiano, donde el complejo comprende desde aproximadamente 0,05% de peso a aproximadamente 50% de peso de metal, y preferentemente desde aproximadamente 10% de peso a aproximadamente 40% de peso de metal, más preferentemente desde aproximadamente 18% de peso a aproximadamente 35% de peso de metal.

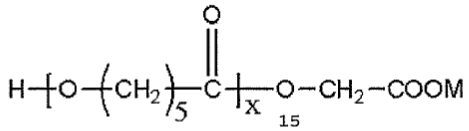
Por consiguiente, los complejos del poliéster aniónico previamente descritos en las fórmulas A, A’ y IA a IVA y el metal antimicrobiano se presentan a continuación:



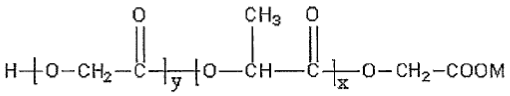
[B]



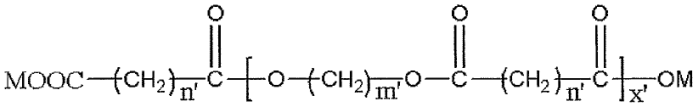
[IB]



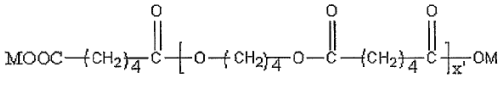
[IIB]



[IIIB]



[B']



[IVB']

La composición antimicrobiana de la presente invención proporciona la ventaja de variar la cinética de liberación para los iones de metal antimicrobiano. Esta variaciones en la liberación cinética permite una liberación inicial de metal antimicrobiano que proporciona actividad antimicrobiana inmediatamente después de la inserción en un medio acuoso, seguido de una liberación continua y extendida del metal antimicrobiano de la composición, dando como resultado una actividad antimicrobiana prolongada durante tiempo durante al menos 12 días.

En un aspecto adicional, la composición antimicrobiana puede contener opcionalmente otros componentes que mejorar la efectividad antimicrobiana de la composición, o que de otra manera sirve como agentes activos para otros beneficios. Estos componentes incluyen, aunque no se limitan a, antimicrobianos adicionales, sales adicionales, cualquier otro excipiente o ingrediente activo que proporcione a las composiciones propiedades beneficiosas o mejore la actividad antimicrobiana de las composiciones. Tales componentes incluyen, aunque no se limitan a, agentes antimicrobianos, antibióticos y otros ingredientes activos.

Las composiciones antimicrobianas aquí descritas pueden usarse para cubrir materiales de sustrato. Además, pueden ser parte de un baño que contienen la composición antimicrobiana aquí descrita. Estos baños pueden comprender una única capa o múltiples capas. En otra realización, la composición antimicrobiana puede también aplicarse a un artículo preformado o parte de un artículo de fabricación como un baño. El artículo con baño puede producirse, por ejemplo, mojando el artículo en la composición, co-extrudiendo el artículo, cubriendo el artículo con cable o pulverizando el artículo con la composición y después mojando el artículo con baño.

La composición antimicrobiana puede hacerse por separado, y después aplicarse como un baño a un sustrato como un dispositivo médico. Alternativamente, la composición antimicrobiana puede hacerse in situ, por ejemplo, primero cubriendo un sustrato tal como un dispositivo médico con el poliéster aniónico seguido de tratamiento in situ con una sal solubilizada del metal antimicrobiano, impartiendo así propiedades antimicrobianas al sustrato. Además, pueden utilizarse líquidos orgánicos tales como disolventes orgánicos para facilitar la formación del complejo del metal antimicrobiano y el poliéster aniónico.

Las composiciones antimicrobianas aquí descritas se usan solas o en combinación con otros baños de polímero para proporcionar propiedades ventajosas a la superficie del sustrato. Estas composiciones también pueden usarse para entregar agentes farmacéuticos que, por ejemplo, son anti-infectivos, anti-coagulantes, mejoran la curación, son antivirales, anti-fúngicos, anti-trombogénicos o imparten otras propiedades a los sustrato cubiertos.

Las composiciones antimicrobianas también se usan para inhibir algas, hongos, moluscos o crecimiento microbiano en superficies. Las composiciones antimicrobianas aquí descritas pueden también usarse como herbicidas, insecticidas, agentes antiniebla, agentes de diagnóstico, agentes de revisión y anti-incrustantes.

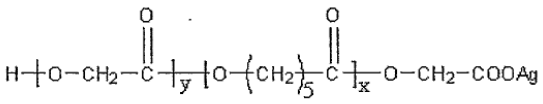
En otro aspecto, la presente invención incluye un artículo de fabricación que es un dispositivo médico que comprende las composiciones antimicrobianas aquí descritas. En una realización, la composición antimicrobiana puede usarse para formar un artículo o una parte del artículo, por ejemplo, hilando, moldeando, vaciando o por extrusión. La composición antimicrobiana puede utilizarse para fabricar un dispositivo médico que incluyen, aunque sin limitar a, una fibra, malla, polvo, microesferas, copos, esponja, espuma, tela, almohadilla no tejida y tejida, una película, dispositivo para anclar en sutura, sutura, grapa, tachuela quirúrgica, placa y tornillo, dispositivo de entrega de fármaco, barrera de prevención a adhesión y adhesivo de tejido.

El dispositivo médico puede estar compuesto por una o más composiciones antimicrobianas de la presente invención, solas o en combinación con otros componentes poliméricos.

Como se ha señalado anteriormente, el metal antimicrobiano puede incorporarse al poliéster aniónico en un medio acuoso de alcohol. Los términos “incorporar”, “incorporado” o “incorporando”, como aquí se usan, se refieren a la combinación del metal antimicrobiano con el poliéster aniónico por medios físicos o químicos. En una realización, el metal antimicrobiano puede incorporarse al poliéster aniónico antes de formar un sustrato tal como un

dispositivo médico. En una realización alternativa, el metal antimicrobiano puede incorporarse al poliéster aniónico después de la formación de un sustrato tal como un dispositivo médico. Por ejemplo, el poliéster aniónico puede impregnarse con el metal antimicrobiano mojando, remojando, pulverizando o cubriendo un dispositivo médico con el metal antimicrobiano en un medio acuoso de alcohol, como se muestran en los Ejemplos 1 a 4.

Ejemplo 1



Se preparó un poliéster aniónico mediante polimerización de épsilon-caprolactona y glicólido, usando ácido glicólico como un iniciador y un catalizado en las cantidades dadas más abajo:

Épsilon-caprolactona	1,8208 moles
Glicólido	0,1789 moles
Ácido glicólico	0,0666 moles (proporción de iniciador 30)
Catalizador	octoato de estaño 0,33 molar en tolueno

El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución 7% de sólidos. Después, una sutura de poliglactina 910 de tamaño 2/0 se cubrió mediante inmersión y se secó al aire. La sutura tuvo un baño de 2,716% de peso.

En una botella cubierta con papel de aluminio, se mezclaron 201 gramos de agua desionizada y 8 gramos de isopropanol. Después, se añadieron 1,462 gramos de acetato de plata a la solución acuosa de alcohol y se mezcló con un agitador magnético durante 1 hora y media. Se añadieron 20 gramos más de alcohol isopropílico y se mezclaron para producir una solución de sal de plata. La sutura de poliglactina 910 de tamaño 2/0 se sumergió en una alícuota de 50 gramos de la solución de sal de plata a temperatura ambiente durante 5 horas. La sutura se enjuagó mediante inmersión en agua desionizada y se secó con vacío a temperatura ambiente para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como un baño en la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y plata fue 34% por peso en base al peso del poliéster aniónico.

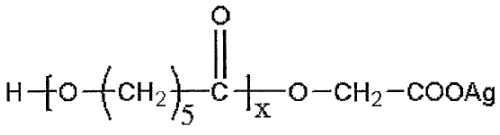
La plata tiene una concentración inhibidora mínima (CIM) contra *E. coli* de 10 ppm, como se mide en un medio de crecimiento adecuado como lo describe Bhargava, H. et a. en American Journal of Infection Control, Junio 1996, páginas 209-218. El CIM para un agente antimicrobiano particular y un microbio particular se define como la concentración mínima del agente antimicrobiano que debe estar presente en un medio de crecimiento adecuado de otra manera para ese microbio, con el fin de haga que el medio de crecimiento sea inadecuado para ese microbio, es decir, la concentración mínima para inhibir el crecimiento de ese microbio.

Una demostración de esta CIM se ve en el método de difusión de disco de susceptibilidad. Un disco de papel de filtro, u otro objeto, impregnado con una cantidad pre-seleccionada de un metal antimicrobiano particular, se aplica a un medio agar que se inocula con el organismo de la prueba. El metal antimicrobiano se dispersa por el medio, y siempre y cuando que la concentración del metal antimicrobiano está por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM), ninguno de los microbios susceptibles crecerá en o alrededor del disco en una distancia. La distancia se llama una zona de inhibición. Asumiendo que el metal antimicrobiano tiene un índice de difusión en el medio, la presencia de una zona de inhibición alrededor 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 de otra manera, el diámetro de la zona de inhibición es inversamente proporcional al CIM.

La eficacia antimicrobiana se evaluó con el ensayo de zona de inhibición, donde las suturas se cortaron en una sección de 5 cm. Una placa de Petri que contenía agar nutriente se inoculó con aproximadamente 105 ufc/ml. Una parte de 20 ml de TSA a una temperatura de 47 ºC se añadió a la placa de Petri. El inóculo se mezcló por completo con el medio de crecimiento y la sutura se colocó en el medio de la placa. La placa inoculada se incubó a 37 ºC durante 48 horas y la zona de inhibición se midió con un calibrador digital.

El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un periodo de dos días. Los resultados indican que la sutura que tenía el complejo como un baño en la misma mostró una zona de inhibición contra *E. coli* de 4,5 mm que se mantuvo durante 12 días.

EJEMPLO 2



Se preparó un polímero de policaprolactona que contenía un grupo de ácido carboxílico utilizando ácido glicólico como un iniciador en las cantidades dadas más abajo:

Épsilon-caprolactona	5,000 moles
Ácido glicólico	111,048 moles
Catalizador	octoato de estaño 0,33 molar en tolueno

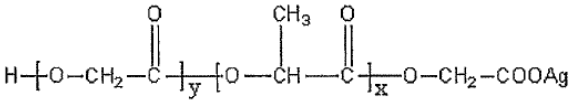
El poliéster aniónico tuvo un peso molecular Pm=6600 y una viscosidad inherente en HFIP de 0,4 dl/g.

El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución 7% de sólidos. Después, una sutura de poliéster trenzada de tamaño 9 se mojó la solución de poliéster aniónico/acetato de etilo, y el acetato de etilo se evaporó después. El contenido de baño de la sutura fue 2,65% de peso.

La sutura cubierta con poliéster aniónico se sumergió en isopropanol durante 10 minutos. Después, se sumergió durante 6 horas en una solución de agua con acetato de plata que contenía 0,943% acetato de plata y 4,176% isopropanol. La sutura después se lavó con agua desionizada y se secó con vacío para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como un baño en la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y plata fue 28 por peso en base al peso de poliéster aniónico.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante el ensayo de zona de inhibición como se ha descrito en el Ejemplo 1. El ensayo de la zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un periodo de dos días. Los resultados indican que la sutura que tenía el complejo como un baño en la misma mostró una zona de inhibición contra *E. coli* de 6,8 mm durante 24 horas.

EJEMPLO 3



Se preparó un poliéster aniónico láctido/glicólido 65/35 usando iniciador de ácido glicólico en una proporción de moles de monómero con iniciador de 15. El catalizador fuer una solución 0,33 molare de octoato de estaño en tolueno. Se usó una proporción molar monómero/catalizador de 25.000.

Las cantidades de reactivo fueron:

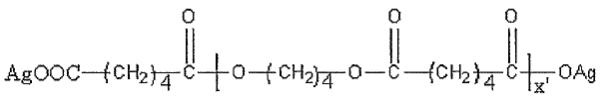
L(-) láctido	1,3 moles
Glicólido	0,7 moles
Ácido glicólico	0,0666 moles
Catalizador	octoato de estaño 0,33 molar en tolueno

Se preparó una dispersión de baño del poliéster aniónico y estearato de calcio en acetato de etilo (4,5% peso copolímero y 4,5% peso estearato de calcio) con mezcla a alta velocidad. Se mojó con baño una sutura de poliglactina 910 no cubierta de tamaño 2/0 en la suspensión y el acetato de etilo se evaporó. El contenido del baño de la sutura fuer 4,07% por peso.

La sutura cubierta con poliéster aniónico se sumergió durante 5 horas en una solución de agua con acetato de plata que contenía 0,634% acetato de plata y 12,18% alcohol isopropílico. Se lavó con agua desionizada y se secó con vacío para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como un baño en la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y plata fue 26,7% por peso en base al peso de poliéster aniónico.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante el ensayo de zona de inhibición como se ha descrito en el Ejemplo 1. El ensayo de la zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un periodo de dos días. Los resultados indican que la sutura que tenía el complejo como un baño en la misma mostró una zona de inhibición contra *E. coli* de 1,7 mm durante 24 horas.

Ejemplo 4



Se preparó un poliéster aniónico haciendo reaccionar 1,4-butanodiol y ácido adípico en una proporción molar de 0,8 en las cantidades dadas más abajo:

Ácido adípico	1,375 moles
1,4-butanodiol	1,0996 moles

Después, una sutura de poliéster de tamaño 0 se cubrió con una solución de adipato de politetrametileno en acetato de etilo. El contenido de ácido carboxílico del adipato de politetrametileno fue aproximadamente 2 meq/g. Después de la evaporación de acetato de etilo, la sutura sumergió durante 3 horas a temperatura ambiente en una solución de agua con acetato de plata que contenía 0,943% acetato de plata y 7,47% isopropanol. La sutura se lavó con agua desionizada y se secó con vacío para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como un baño en la misma. El contenido del baño fue aproximadamente 4,6% por peso. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y plata fue 43% por peso en base al peso del poliéster aniónico.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante el ensayo de zona de inhibición como se ha descrito en el Ejemplo 1. El ensayo de la zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un periodo de dos días. Los resultados indican que la sutura que tenía el complejo como un baño en la misma mostró una zona de inhibición fue aproximadamente 4,3 mm contra *E. coli* y aproximadamente 4,5 mm contra *Staphylococcus Aureus*.

EJEMPLO 5

En este ejemplo, se realiza una conversión directa del poliéster aniónico [A o A'] a un complejo de un polímero aniónico con una metal antimicrobiano [B o B'] antes de su colocación 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 aniónico del mismo copolímero.

Muestra inventiva

Un poliéster aniónico compuesto por 90/10 caprolactona/glicólido se sintetizó usando un iniciador de ácido glicólico en una proporción molar de monómero con iniciador de 43. Se preparó una película de la siguiente manera:

Se molieron y mojaron dos gramos de poliéster aniónico con 0,3 gramos de isopropanol. Los sólidos después se mezclaron con una solución de agua de acetato de plata, que contenía 0,0619 gramos de acetato de plata en 10 gramos de agua. Después de dos horas, el complejo de polímero aniónico con plata se recuperó mediante filtración y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Aproximadamente 1,5 gramos del complejo se colocaron en un molde de 0,010'' forrado con Teflón. El molde se mantuvo en un horno a 40 ºC durante aproximadamente 10 minutos para facilitar la formación de la película.

Muestra comparativa

Un poliéster no iónico compuesto por 90/10 caprolactona/glicólido se sintetizó usando manitol como un iniciador, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0153125. Se añadió plata como una sal dispersa en el baño de poliéster no iónico fundido y se convirtió en una película. Aproximadamente 1,5 gramos de la mezcla se colocaron en un molde de 0,010'' forrado con Teflón. El molde se mantuvo en un horno a 40 ºC durante aproximadamente 10 minutos para facilitar la formación de la película.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante un ensayo de zona de inhibición, como se describe en el Ejemplo 1, excepto que las películas se cortaron en una sección de 1 cm cuadrado. El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *S. aureus, E. coli y P.aeruginosa* durante un periodo de dos días. Los resultados se muestran más abajo

Prueba de zona de inhibición

Muestra	*S.aureus*	*E. coli*	*P.aeurginosa*
(a) 2% intercambio ion Ag en Cap/Gli	-	++	+
(b) 2% Ag en base a acetato Ag en Cap/Gli	-	+	-

++ inhibición media (zona pequeña pero clara alrededor del artículo de prueba)
+ inhibición baja (zona clara no clara alrededor del artículo de prueba)
- 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 esta prueba, un lado de la película se expuso a aproximadamente 200 UFC/0,5 cm cuadrado *S. aureus* en 10 ul solución salina con 20% suero durante 60 min. La reducción de log es la diferencia en el total de bacterias de los artículos de prueba con o sin exposición a *S. aureus.* Esta prueba mide la reducción de población bacteriana en un tiempo corto, en una condición de no crecimiento.

Muestra	*S.aureus*
(a) 2% intercambio ion Ag en Cap/Gli	0,5
(b) 2% acetato Ag en Cap/Gli	0

(a) Cap/Gli iniciado con ácido glicólico (Muestra Inventiva)
(b) Cap/Gli iniciado con manitol (Muestra Comparativa)

REIVINDICACIONES

1. Un método para hacer una composición antimicrobiana que comprende las etapas de:

a) proporcionar un poliéster aniónico que tiene al menos un grupo de ácido carboxílico mediante:

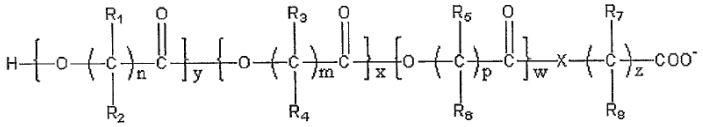
i) polimerización por abertura de anillo de monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador, donde dicho iniciador comprende un grupo ácido carboxílico y al menos otro grupo seleccionado de un grupo hidroxilo o un grupo amina, o

ii) polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar del diol con el diácido es inferior a 1;

y,

b) tratar dicho poliéster aniónico con una solución de una fuente de plata para producir un complejo de dicho poliéster con plata.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho poliéster aniónico tiene la fórmula (A)

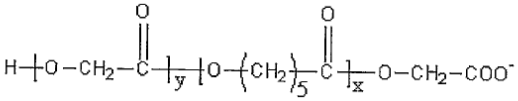


donde 800=>x+y+w >=5; y>=0; x>=0; w>=0; n, m, p y z oscilan independientemente entre 1 y 12; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 son independientemente H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono; X es bien –O- o –NH; y R_7 y R_8 son independientemente H, un grupo alquilo lineal lo ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo –COOH.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha etapa de proporcionar comprende preparar dicho poliéster aniónico de la fórmula (A) mediante polimerización por abertura de anillo de monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador, donde dicho iniciador comprende un grupo ácido carboxílico y al menos otro grupo seleccionado de un grupo hidroxilo o un grupo amina.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el poliéster aniónido se prepara de al menos un monómero de lactona alifátia seleccionado del grupo consistente en glicólido, L-láctido, D-láctido, DL-láctido, mesoláctido, ε-caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, ε-decalactona, pivalolactona, α,α-detilpropiolactona, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-dioan, 3,3-dietil-1,4-dioxano-2,5,diona y gama-butirolactona.

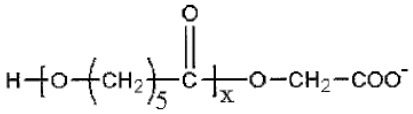
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, 3 ó 4, donde dicho poliéster aniónico es un α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(ε-caprolactona co-glicólido) de la fórmula (IA):



donde x oscila entre 5 y 190; y oscila entre 5 y 190; y x+y<=200.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho poliéster aniónico de la fórmula (IA) tiene un número medio de peso molecular (Mn) de desde 1150 a 3450.

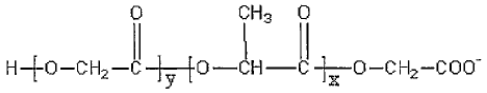
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, 3 ó 4, donde dicho poliéster aniónico es un α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(ε-caprolactona) que se polimeriza con ácido glicólico como un iniciador y tiene la fórmula (IIIA):



donde x oscila entre 10 y 200.

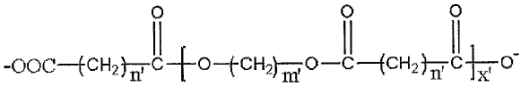
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho poliéster aniónico de la fórmula (IIA) tiene un número medio de peso molecular (Mn) de desde 1150 a 3450.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, 3 ó 4, donde dicho poliéster aniónico es un α-hidroxi aniónico, ω-carboxi poli(glicólido co-láctido) formado de láctido y glicólido con ácido glicólico como un iniciador, en una proporción de iniciador de desde 10 a 200, y que tiene la fórmula (IIIA):



donde x oscila entre 5 y 190; y oscila entre 5 y 190; y x+y<=200.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho poliéster aniónico tiene la fórmula (B)

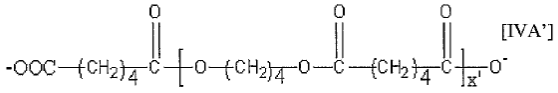


donde 1 <= m' <=13; 1 <= n' <=9; y x' es el grado de polimerización y oscila entre 4 y 50.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicha etapa de proporcionar comprende preparar dicho poliéster aniónico de la fórmula (B) mediante polimerización por condensación de un diol con un diácido, donde la proporción molar del diol con el dácido es inferior a 1.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, donde el diácido se selecciona del grupo consistente en ácido succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico y sebácico y el diol se selecciona del grupo consistente en glicol de etileno, glicol de propileno, butanodiol, pentanodiol, hexanodiol, nonanodiol, decanodiol, undecanodiol y dodecanodiol.

13. El método de la reivindicación 11, done el poliéster aniónico tiene la fórmula (IVA'):



[IVA']

donde x' oscila entre 4 y 50.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha solución es una solución de una sal de plata con un ácido débil en un disolvente seleccionado de agua, mono- o poli-alcoholes C_1-C_{12} y mezclas de agua con mono- o poli-alcoholes C_1-C_{12}.

15. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicho poliéster aniónico se proporciona en forma de fibras sólidas, lámina, esponja, espuma, almohadilla no tejida y tejida, una película, un dispositivo para anclar en sutura, una sutura, una grapa, una tachuela quirúrgica, placa y tornillo, dispositivo de entrega de fármaco, barrera de prevención a adhesión y adhesivo de tejido.

16. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicho poliéster aniónico se aplica como un abaño a un sustrato antes de dicha etapa de tratamiento.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicho sustrato es una sutura.

18. Una composición antimicrobiana obtenible mediante un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

19. Una composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende de 0,05% de peso a 50% de peso de plata.

20. Un dispositivo médico que comprende una composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 18 o 19.

21. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 20 que es una sutura.