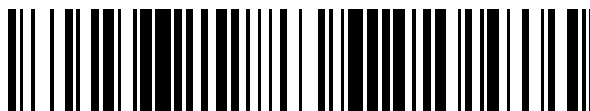


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 735**

51 Int. Cl.:

A61L 17/00	(2006.01) A61L 29/08	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01) A61L 31/14	(2006.01)
A61L 29/16	(2006.01) A61L 27/34	(2006.01)
A61L 17/12	(2006.01) A61L 29/14	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01) A61L 31/16	(2006.01)
A61L 31/06	(2006.01)	
A61L 26/00	(2006.01)	
A61L 29/06	(2006.01)	
A61L 31/10	(2006.01)	
A61L 27/18	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2010 PCT/US2010/054020**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053562**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010 E 10773790 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2493518**

54 Título: **Copolímeros de diglicolato de polietileno absorbibles para reducir la adhesión microbiana a dispositivos médicos e implantes**

30 Prioridad:

30.10.2009 US 609101

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2019

73 Titular/es:

**ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**ANDJELIC, SASA y
PRIEWE, JOERG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 703 735 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

Copolímeros de diglicolato de polietileno absorbibles para reducir la adhesión microbiana a dispositivos médicos e implantes

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a ésteres de poliéter absorbibles que han resultado reducir la adhesión bacteriana a materiales usados como dispositivos médicos e implantes. Más específicamente, la invención está dirigida a copolímeros amorfos nuevos que comprenden diglicolato de polietileno (PEDG) copolimerizado con monómeros ricos en láctido capaces de formar barreras de adhesión antimicrobiana.

Se ha presentado que los surfactantes no iónicos como Poloxámero 407 o Tritón x 100 pueden reducir una unión bacteriana a implantes médicos. Veyries, et al., en "Control de adhesión estafilocócica para polimetilmetacrilato y mejora de susceptibilidad en antibióticos por Poloxámero 407", Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia, Vol. 44, Nº 4, Abril 2000, p. 1093-1096, informar del efecto anti-adhesivo de Poloxámero 407 en cementos ortopédicos de polimetacrilato y el supuesto efecto adicional en la actividad del antibiótico. Además, WO 2004030715 desvela composiciones para inhibir unión de microorganismos a la superficie de biomateriales que incluyen un poliéter, tal como un poloxámero como el aplicado a lentes de contacto. Sin embargo, estos tipos de surfactantes se limitan a ciertos pesos moleculares, porque son esencialmente no absorbibles en humanos y no son capaces de encontrar una vía a través del hígado o riñón. Además, estas sustancias son fácilmente desplazables desde una superficie por proteínas en la sangre.

También se conoce bien la modificación de superficie usando injerto de glicol de polietileno (PEG); sin embargo, PEG no es absorbible en el cuerpo humano. Ko et al., "Inhibición in viro e in vivo de adhesión mediada por lectina de *Pseudomonas aeruginosa* por carbohidratos que bloquean el receptor", inst. Hyg. Cologne, Fed. Rep. Ger. Infection (Munich, Alemania) (1987), 15(4), 237-40, describe adhesión *in vitro* e *in vivo* de *P. aeruginosa* mediada por receptores de ácido N-acetilneuramínico (NANA). Concluyeron que el bloqueo de receptores de lectina bacteriana con carbohidratos específicos podría ser de relevancia clínica para prevenir la unión bacteriana a células de órganos. Sin embargo, la referencia no describe copolímeros con base de diglicolato para prevenir adhesiones bacterianas.

Andjelic et al., en "Los polioxaésteres", Polymer International 82007), 5689), 1063-1077, describe polioxaésteres absorbibles y sus copolímeros semi-cristalinos en una variedad de aplicaciones médicas que incluyen capas lúbricas y prevención de adhesión. Sin embargo, los inventores no dicen nada sobre copolímeros con base de diglicolato para prevenir adhesiones bacterianas.

US 2006051398 y Andjelic et al., en "Copolíéster absorbible hidrofílico que muestra liberación de fármaco de orden cero", Pharmaceutical Research (2006), 23(4), 821-834 describe copolímeros totalmente amorfos de poli(etileno diglicolato) y glicólido útiles en una variedad de aplicaciones médicas. Sin embargo, las referencias no describen copolímeros con base de diglicolato ricos en láctido para prevenir adhesiones bacterianas. US2006263329 desvela una composición antimicrobiana que comprende un poliéster aniónico y un surfactante catiónico antimicrobiano. El poliéster aniónico puede sintetizarse mediante polimerización con condensación y es el producto de reacción de (a) una composición de ácido poliglicólico y (b) un poliéster de ácido diglicólico y un glicol sin obstáculos como glicol de etileno.

US 2008243101 describe copolímeros líquidos de poli(etileno diglicolato) y caprolactona útiles como rellenos en aplicaciones de cirugía plástica.

US 2008103284 y US 2008103285 describen copolímeros semi-cristalinos de poli(etoxietileno diglicolato) y glicólido útiles en una variedad de aplicaciones médicas que incluyen fibras, microesferas y construcciones no tejidas fundidas por soplado. Sin embargo, las referencias no describen copolímeros con base de diglicolato ricos en láctido para prevenir adhesiones bacterianas.

En resumen, los copolímeros de poli(etileno diglicolato) con láctido no se han descrito en la literatura abierta o de patentes, ni hay ninguna sugerencia de su uso potencial en aplicaciones de capas antibacterianas.

Sorprendentemente, se ha descubierto que una nueva clase de polímeros absorbibles que son solubles o se pueden dispersar en disolventes orgánicos comunes son útiles para cubrir dispositivos médicos e implantes para reducir la unión de bacterias y además son útiles como un sistema de liberación de fármacos.

Resumen de la invención

Aquí se describe el uso de composiciones que comprenden un copoliéster amorfo que comprende el producto de reacción de un poliéster de policondensación y monómeros ricos en láctido, donde el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo y glicol de

polietileno; donde el copoliéster comprende aproximadamente entre 30 y 70% por pesos de poliéster de policondensación en base al peso total de copoliéster comprende un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 g/mol y es fácilmente soluble en acetona para limitar la unión bacteriana cuando se usa como una capa para dispositivos médicos implantables.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa las propiedades anti-adhesión de las composiciones de esta invención en comparación con un control y el control con otras capas de polímeros en un estudio de incubación de 20 minutos.

La Figura 2 demuestra una reducción de unión bacteriana de las composiciones de esta invención en comparación con un control en un estudio de incubación de 24 horas.

La Figura 3 representa los resultados de la zona antimicrobiana de inhibición para composiciones de esta invención en comparación con otros materiales en intervalos de 24, 48 y 72 horas.

La Figura 4 demuestra que las composiciones de esta invención son capaces de capas hacia arriba y sobre el 20% p/p de un implante.

Descripción detallada

El copoliéster aquí descrito ha resultado tener la habilidad para resistir la adhesión microbiana y sirve como capas o películas en dispositivos médicos o pueden también comprender el material con el que el dispositivo médico está hecho. Los copoliésteres aquí descritos son totalmente amorfos lo que les hace solubles en una variedad de disolventes orgánicos, lo que es ventajoso para aplicar las composiciones de esta invención como capas o películas.

En una realización, el copoliéster comprende el producto de reacción de un polímero de policondensación y una composición rica en láctido, donde el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo y glicol de etileno.

En otra realización, el poliéster de policondensación comprende el producto de reacción de ácido diglicólico y/o un derivado del mismo, hasta aproximadamente 25 moles porcentuales de un diácido alifático basado en los moles totales de ácido, y glicol de etileno. Específicamente, el diácido alifático puede ser un ácido dicarboxílico alifático alfa-omega, incluyendo, aunque sin limitar a ácido 3,6-dioxaoctanodioico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico y combinaciones de los mismos.

El poliéster de policondensación puede sintetizarse mediante técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, en una polimerización con condensación, ácido diglicólico y glicol de etileno pueden polimerizarse en presencia de un catalizador a elevadas temperaturas y a presiones reducidas. Pueden usarse una variedad de catalizadores, pero los compuestos organometálicos han resultado ser útiles. El catalizador para la etapa de policondensación de la síntesis es preferentemente con base de estaño, por ejemplo, octoato de estaño. El catalizador más deseable es óxido de dibutylestano y está presente en la mezcla de ácido diglicólico/monómero de glicol de etileno en una proporción molar suficientemente efectiva de monómero con catalizador, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 5.000/1 a aproximadamente 100.000/1. Por ejemplo, la proporción de 10.000/1 ha resultado ser bastante adecuada. La reacción típicamente se lleva a cabo en un rango de temperatura de desde aproximadamente 100 °C a aproximadamente 220 °C., preferentemente desde aproximadamente 140 °C a aproximadamente 200 °C, bajo una atmósfera inerte hasta que se haya completado la esterificación de ácido diglicólico. Preferentemente, 180° C ha resultado ser una temperatura de reacción adecuada cuando se emplea un reactor mezclado verticalmente. Debería señalarse que la temperatura de reacción óptima puede depender del reactor y del nivel de catalizador, pero solamente aquel que tenga experiencia en la técnica puede encontrarla a través del uso de experimentos. La primera fase de la reacción de policondensación (gas inerte a presión atmosférica) va seguida de polimerización bajo presión reducida hasta que se consiguen el peso molecular y la viscosidad deseados.

El peso molecular medio del polímero de policondensación puede estar en el rango de desde aproximadamente 2.000 a aproximadamente 10.000 g/mol, preferentemente desde aproximadamente 4.000 a aproximadamente 7.000 g/mol, más preferentemente aproximadamente 5.000 g/mol. Esto corresponde a un rango de viscosidad inherente que va desde aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,40 dL/g.

Cuando el peso molecular del polímero de policondensación es inferior a aproximadamente 2.000 g/mol, el peso molecular del copoliéster final es demasiado bajo para conseguir las propiedades mecánicas deseadas necesarias para muchas aplicaciones del dispositivo médico. Hemos descubierto, en general, que el peso molecular del polímero de policondensación mayor que aproximadamente 10.000 g/mol, no es necesario para conseguir las propiedades deseadas. Sin embargo, se podría concebir que este valor no es una barra absoluta. Por ejemplo, se

podría aumentar el peso molecular del polímero de policondensación, y reducir la cantidad de componente láctido usado en la preparación del copoliéster final.

5 La cantidad de poliéster de policondensación usada para preparar el copoliéster es de aproximadamente 30 a 70% por peso en base al peso total del copoliéster.

10 Como aquí se usan, los términos composición "rica en láctido" describe composiciones que comprenden más del 50% de peso, preferentemente desde aproximadamente 80 a aproximadamente 100% de peso, más preferentemente 100% de peso de monómeros de láctido (l, d, dl, meso). Otros constituyentes de la composición rica en láctido pueden incluir, aunque no se limitan a, glicólicos, p-dioxanonas, carbonatos de trimetileno, carbonato de tetrametileno, épsilon-caprolactona, delta-valerolactona, beta-butirolactona, épsilon-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, alfa, alfa-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, gamma-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 1,4-dioxan-2-ona, 6,8-dioxabicyclooctano-7-ona, y combinaciones de dos o más de los mismos. El monómero de lactona preferente es láctido (l, d, dl, meso).

15 En otras realizaciones, el copoliéster puede comprender el producto de reacción de un poliéster de policondensación y dos o más lactonas. Por ejemplo, el copoliéster puede comprender el producto de reacción del poliéster de policondensación, al menos 50 moles porcentuales de láctido en base a los moles totales de lactona, y un segundo monómero de lactona.

20 Los copoliésteres de la presente invención pueden sintetizarse convenientemente mediante reacción de un homopolímero o copolímero dihidroxi poli(alquilenodiglicolato) con una composición rica en láctido mediante técnicas convencionales usando procesos convencionales. Por ejemplo, el poliéster de policondensación se usa como un macroiniciador de α,ω -dihidroxi en una posterior polimerización por apertura de anillo (ROP) con un láctido una mezcla de lactona. Los monómeros de lactona se copolimerizan en el poliéster de policondensación en presencia de un catalizador organometálico convencional a temperaturas elevadas. El catalizador para la ROP puede estar ya presente como un catalizador residual en el poliéster de policondensación o puede ser un catalizador adicional añadido en esta segunda etapa de la síntesis. Un catalizador adecuado añadido en el momento de ROP puede ser un catalizador organometálico. El catalizador organometálico por apertura de anillo tiene preferentemente base de estaño, por ejemplo, octoato de estaño, y está presente en una cantidad suficientemente efectiva en la mezcla de monómero, preferentemente en una proporción molar de monómero de lactona con catalizador que oscila entre aproximadamente 20.000/1 al infinito (eso es, no se usa catalizador adicional). Así, se puede utilizar un compuesto de estaño-IV como óxido de dibutilestaño en un diácido, por ejemplo, proporción de ácido diglicólico con catalizador de aproximadamente 10.000/1 para preparar el poliéster de policondensación y después añadir un compuesto de estaño-II como octoato de estaño en una proporción molar de lactona con catalizador añadido de aproximadamente 240.000/1 en el momento de la polimerización por apertura de anillo. Los copoliésteres de la presente invención pueden sintetizarse alternativamente sin añadir un catalizador adicional en el momento de ROP.

40 La etapa de ROP puede realizarse de manera inmediata en el mismo reactor que se usa para sintetizar el poliéster de policondensación inmediatamente después de la finalización de la etapa de policondensación, si el reactor puede proporcionar suficiente transferencia de calor y agitación. El láctido o la mezcla de lactona pueden añadirse como un sólido, lodo o una forma líquida. Alternativamente, la ROP puede realizarse en un reactor separado en un momento más tarde, o en el reactor usado para el poliéster de policondensación en un momento más tarde. Si éste es el caso, el poliéster de policondensación se descarga del reactor y se almacena en un medio que minimice la recogida de agua e hidrólisis. En el caso de añadir monómero láctido, el monómero puede añadirse como un sólido. El reactor se cierra y la presión se reduce. El reactor normalmente se mantiene bajo vacío durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, durante la noche, para dejar que se seque. Después se introduce nitrógeno en el reactor para elevar ligeramente la presión a una atmósfera, y el ciclo de purga se repite durante un total de tres veces. La temperatura de la masa de reacción se lleva hasta 130 °C. Una vez a esta temperatura, el agitador se activa. Después la temperatura se eleva a 150 °C para completar la mezcla. La etapa de mezcla es esencial para producir los copoliésteres de la presente invención ya que una mezcla inadecuada tiende a permitir la formación de secuencias homopoliméricas que pueden después cristalizarse a un nivel mayor que el óptimo. Para asegurar que los reactivos se mezclan por completo, pueden usarse de manera conveniente sondas espectroscópicas in situ (como infrarrojo cercano). Si se va a añadir un catalizador adicional, se añade típicamente una vez que el lote se ha mezclado por completo. La temperatura se pone rápidamente a la temperatura final de la reacción, con 190° C siendo la temperatura más preferente, y se mantiene ahí durante típicamente 4-5 horas. Las condiciones exactas de la reacción dependerán del catalizador y de su nivel; las temperaturas finales de la reacción pueden variar entre aproximadamente 180 °C y 220 °C, y más preferentemente desde aproximadamente 190 °C a aproximadamente 200 °C. Los tiempos de reacción pueden variar desde aproximadamente 90 minutos a varias horas, dependiendo del catalizador y su nivel, y normalmente se realiza hasta que se consigue la conversión deseada de monómero a polímero.

65 Un programa alternativo de reacción que se ha empleado para preparar copoliésteres de la invención ha incluido añadir el láctido o la mezcla de lactona como un chorro líquido en el reactor. Así, el poliéster de policondensación se añade primero, típicamente como un chorro líquido y el reactor se evacúa. El reactor se calienta

a 150 °C. El láctido líquido (u otra mezcla rica en láctido) a una temperatura de aproximadamente 135 °C se añade al reactor. Aunque la temperatura de lote cae ligeramente, se pone rápidamente de nuevo a 150 °C, en cuyo punto comienza la mezcla. En este punto, se sigue el proceso descrito anteriormente.

Bajo las condiciones anteriormente descritas, los copoliésteres de poliéster de policondensación y láctido, que típicamente tendrán un peso molecular de aproximadamente 5.000 g/mol (también conocido como Daltons) a aproximadamente 30.000 g/mol, preferentemente desde aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 20.000 g/mol, y más preferentemente desde aproximadamente 12.000 g/mol a aproximadamente 16.000 g/mol. Estos pesos moleculares son suficientes para proporcionar una viscosidad inherente efectiva, típicamente entre aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,5 decilitros por gramo (dL/g), preferentemente desde aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,40 dL/g como se mide en una solución 0,1 g/dL de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25 °C.

Los copoliésteres son totalmente amorfos y solubles en una variedad de disolventes orgánicos (fácilmente solubles en acetona) y pueden aplicarse directamente a un dispositivo médico por medio de capas o puede comprender el material con el que está hecho el dispositivo, como una sutura absorbible, cierres de tejido o apósitos para curación de heridas. Los términos "fácilmente soluble(s)", como aquí se usan, pretenden referirse a composiciones de esta invención que son fácilmente solubles en disolventes orgánicos sin la necesidad de elevar la temperatura o ajustar el pH del disolvente.

Por ejemplo, capas de película superfina del material de la presente invención pueden aplicarse a mallas, película o suturas. Una vez aplicadas, las capas son útiles para reducir la adhesión de bacterias a su superficie.

Los disolventes adecuados para aplicar las composiciones a sustratos pueden incluir, aunque sin limitar a, acetato de etilo, acetona, tolueno, hexano, benceno, éter etílico, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, lactato de etilo, N-metil pirrolidona y alcohol bencílico o mezclas de los mismos. Sin embargo, los disolventes orgánicos preferentes son aquellos que no son tóxicos. Como aquí se usan, los términos "no tóxicos" se refieren a disolventes orgánicos no-clorado y/o no-carcinogénico que tengan un límite de exposición permisible (LEP) de 100 mg/m³ (esto es, en base a la concentración de promedio ponderado por tiempo (PPT) de 8 horas de la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional [véase, por ejemplo, 29 CFR 1910.1000 Tabla Z-1]). Los disolventes no tóxicos ejemplares incluyen, aunque no se limitan a, acetato de etilo 2-etoxi, acetona, metiletilcetona (MEK), tolueno y xileno, siendo los más preferentes etanoles, 2-propanol, acetato de etilo, acetona y metiletilcetona (MEK).

Alternativamente, artículos tales como dispositivos médicos pueden moldearse a partir de copoliéster como aquí se ha descrito mediante varios procesos convencionales de inyección y moldeado por extrusión y usarse directamente en un cuerpo. Por ejemplo, el copoliéster puede moldearse para formar películas que después se esterilizan mediante esterilización con óxido de etileno, gamma o haz de electrones (por ejemplo, entre 15 y 40 kGy). Alternativamente, el copoliéster puede ser un componente para un dispositivo médico, esto es, el copoliéster puede formar una capa de una malla para reparación de hernia con múltiples capas, o puede suspenderse en una solución polimérica y cubrir al menos una parte de un dispositivo médico.

Poli(etileno-co-etoxietileno diglicolato) (PEDG-21) es un producto de policondensación completamente amorfo de ácido diglicólico, glicol de etileno y glicol de dietileno. Cuando los dos dioles se usan en exceso, el producto de policondensación resultante contiene grupos rematados en el extremo con hidroxilo, y es entonces capaz de servir como un macroiniciador en la posterior segunda etapa de polimerización por apertura de anillo con un monómero de lactona, tal como un láctido. La cantidad de poliéster de policondensación usado para preparar los rangos de copoliéster oscila entre aproximadamente 30 y 70% por peso en base al peso total del copoliéster. Los monómeros láctidos adecuados que pueden reaccionar con el poliéster de policondensación incluyen, aunque no se limitan a, láctido (l, d, dl, meso) y combinaciones de los mismos. El monómero láctido preferentes es l(-) láctido.

En otra realización, el copoliéster puede comprender el producto de reacción de un poliéster de policondensación y una composición de láctido que además comprende agentes activos. La utilización de un agente activo en combinación con esta invención depende del beneficio deseado que se pretende derivar. Por ejemplo, puede ser ventajoso proporcionar un implante que comprenda un copoliéster de acuerdo con la invención que tenga al menos un ingrediente biológicamente activo que pueda liberarse opcionalmente localmente después de la implantación. Las sustancias que son adecuadas como agentes activos pueden ser aquellas que ocurren de manera natural o sintéticas y pueden incluir, aunque no se limitan a, por ejemplo, antibióticos, agentes antimicrobianos, antibacterianos, antisépticos, quimioterapéuticos, citoestáticos, inhibidores de metástasis, antidiabéticos, antimicóticos, agentes ginecológicos, agentes urológicos, agentes antialérgicos, hormonas sexuales, inhibidores de hormonas sexuales, hemostáticos, hormonas, hormonas peptídicas, antidepresivos, vitaminas tales como vitamina C, antihistamínicos, ADN desnudo, ADN de plásmido, complejos de ADN catiónico, ARN, constituyentes celulares, vacunas, células que ocurren de manera natural en el cuerpo o células genéticamente modificadas. El agente activo puede estar presente en una forma encapsulada o en una forma adsorbida. Con tales agentes activos, el diagnóstico del paciente puede mejorarse de acuerdo con la aplicación o puede conseguir un efecto terapéutico (por ejemplo, una mejor curación de herida, o una inhibición reducción de la inflamación).

Es preferente el uso de agentes activos como antibióticos que incluyen agentes tales como gentamicina o el antibiótico de la marca ZEVTERA™ (ceftobiprol medocarilo) (disponible en Basilea Pharmaceutica Ltd., Basilea, Suiza). Es más preferente el uso de antimicrobianos de banda ancha altamente efectivos contra diferentes bacterias y levaduras (incluso en presencia de líquidos corporales) como octenidina, dihidrocloruro de octenidina (disponible como principio activo en el desinfectante Octenisept® de Schülke & Mayr, Norderstedt, Alemania), polihexametileno biguanida (PHMB) (disponible como principio activo en Lavasept® de Braun, Suiza), triclosán, cobre (Cu), plata (Ag), nanoplata, oro (Au), selenio (Se), galio (Ga), tauroidina, N-clorotaurina, antisépticos con base de alcohol como el enjuague bucal Listerine®, N α-lauril-L-arginina etil éster (LAE), miristamidopropil dimetilamina (MAPD, disponible como un principio activo en SCHERCODINE™ M), oleamidopropil dimetilamina (OAPD, disponible como un principio activo en SCHERCODINE™ O), y estearamidopropil dimetilamina (SAPD, disponible como un principio activo en SCHERCODINE™ S), y más preferentemente dicloruro de octenidina (a partir de ahora referido como octenidina) y PHMB.

También, dependiendo de la solubilidad del agente activo, podría usarse un sistema disolvente para disolver el copolímero inventivo y el agente activo como se muestra en el Ejemplo 11. En este ejemplo, para el agente activo, octenidina, se usó una mezcla disolvente de acetona/agua para cubrir con un baño composiciones de malla. Por supuesto, pueden usarse otras mezclas adecuadas de disolvente como aquellas hechas a partir de mezclas de acetato de etilo/metanol u otros disolventes donde el(los) agente(s) activo(s) sean solubles.

Además, puede incorporarse un agente de contraste a las composiciones de esta invención. Tal agente de contraste puede ser un tinte biocompatible para crear un marcador visual como se describe en EP 1392198 B1 o un agente como un gas o una sustancia creadora de gas para contraste para ultrasonido o contraste MRI, como complejos de metal como GdDTPA o nanopartículas superparamagnéticas (Resovit™ o Endorem™) como se muestra en EP 1324783 B1. Las sustancias visibles por rayos X podrían incluirse, como se muestra en la EP 125179 B1 elegidas del siguiente grupo: dióxido de circonio puro, dióxido de circonio estabilizado, nitruro de circonio, carburo de circonio, tantalio, pentóxido de tantalio, sulfato de bario, plata, yoduro de plata, oro, platino, paladio, iridio, cobre, óxidos férricos, aceros para implantes no muy magnéticos, aceros para implantes no magnéticos, titanio, yoduros de alcali, aromáticos yodados, alifáticos yodados, oligómeros yodados, polímeros yodados, aleaciones de sustancias de las mismas capaces de someterse a aleación.

Las composiciones pueden cubrir dispositivos médicos o implantes, y en algunos casos, comprenden sustancialmente todo el material del dispositivo médico o implante. Ejemplos de dispositivos médicos e implantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, tubos, injertos de vasos, stents, implantes dentales, telas (tejidas, no tejidas, bordadas), mallas, microesferas, lanas, películas, espumas, apósitos para heridas y fundas.

Cuando los dispositivos médicos no están constituidos sustancialmente por los materiales de esta invención, el dispositivo médico que está cubierto puede comprender al menos una sustancia seleccionada del grupo consistente en ácidos polihidroxi, poliláctidos, poliglicólicos, polihidroxibutiratos, polihidroxisvaleratos, policaprolactonas, polidioxanonas, oligo- y poliaminoácidos sintéticos y naturales, polifosfacenos, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfato, polifosfonatos, polialcoholes, polisacáridos, poliésteres, poliamidas, poliésteres alifáticos, poliésteres aromáticos, poliaminoácidos naturales, poliaminoácidos sintéticos, poliaminoácidos producidos genéticamente, colágeno, colágeno rh, seda, pseudopoliaminoácidos, policianoacrilatos, glicoles de polietileno, alcoholes de polivinilo, celulosa derivada, grasas, ceras, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ésteres de polifosfato, copolímeros de sustancias polimerizables de los mismos, vidrios reabsorbibles, metales, aleaciones y combinaciones de los mismos. Cuando el dispositivo médico tiene forma de implantes de malla, los materiales preferentes incluyen al menos una de las sustancias seleccionadas del grupo consistente en polialquenos, polipropileno, polietileno, poliolefinas parcialmente halogenadas, poliolefinas completamente halogenadas, poliolefinas fluoradas, politetrafluoroetileno, fluoruro de polivinilideno, poliisoprenos, poliestirenos, polisiliconas, policarbonatos, poliariléter cetonas, ésteres de ácido polimetacrílico, ésteres de ácido poliacrílico, poliimidas, copolímeros de sustancias polimerizables y mezclas de las mismas.

Pueden usarse técnicas convencionales para aplicar materiales sobre dispositivos médicos e implantes e incluyen, aunque no se limitan a, cubierta con baño, pulverización, aplicación con inyección de tinta (inyección de disolvente), inflamación, cubierta con polvo con sinterización, moldeo por inyección y cubierta con deposición de plasma o láser.

Preferentemente la aplicación de las composiciones formará capas que comprenden desde aproximadamente 1000 ppm (0,1% de peso) a aproximadamente 200.000 ppm (20% de peso), más preferentemente desde aproximadamente 8000 ppm (0,8% de peso) a aproximadamente 20.000 ppm (2,0% de peso) del implante.

EJEMPLO 1. Síntesis de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxil

Se empleó un reactor doble agitado con cuchillas estampadas entrelazadas HELICONE (reactor Atlantic 10CV). Después de cargar el reactor con 10,0 kg de ácido diglicólico, 13,9 kg de glicol de etileno (EG) y 1,86 gramos de catalizador de óxido de dibutilestano, la presión se redujo a por debajo de 1 Torr y el vacío se conservó durante la noche. Al siguiente día el vacío se liberó con nitrógeno seco (puede sustituirse por argón) y comenzó el

calentamiento de la mezcla. Cuando la temperatura del reactor alcanzó 150°C, se estableció una velocidad de agitador de 30 RMP. Pronto apareció el primer destilado que contenía principalmente agua, un subproducto de esterificación. La reacción continuó a 165°C durante un par de horas más hasta que aproximadamente toda el agua se destiló y/o aparecieron los primeros rastros de EG en el destilado. Después de haber completado la primera fase de nitrógeno/argón, la presión se redujo progresivamente para llenar el vacío en etapas mientras la temperatura del lote se mantuvo a 165°C. Un vacío de aproximadamente 30-50 mTorr se mantuvo a lo largo del resto de la reacción. Se comprobaron con regularidad las sustancias disueltas y las viscosidades de la solución para asegurar un polímero de un deseado peso molecular. Un polímero rematado en el extremo con hidroxí se descargó en porciones en diferentes tiempos de reacción bajo vacío. Cuanto más largo fue el tiempo de reacción, mayor fue el peso molecular del material. El producto es un líquido viscoso incoloro completamente amorfo. Las viscosidades inherentes (VI) de prepolímero PEDG descargado oscila entre aproximadamente 0,30 y aproximadamente 0,40 dL/g, que corresponde a pesos moleculares medios de aproximadamente 5.000 a 10.000 g/mol.

EJEMPLO 2. La copolimerización de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxí con un L(-)-láctido, (PLLA): composición de copolímero (PEDG/PLLA 40/60 % peso).

Una parte del poli(etileno diglicolato) hecho en el Ejemplo 1 (36,0 g) con VI=0,37 dL/g se añadió en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros secado en el horno. En la guantera de nitrógeno, se cargaron el L(-)-láctido (54,0 g) y el catalizador, octoato de estaño (0,019 ml). Un agitador mecánico, un adaptador de nitrógeno y un soporte de agitador se añadieron a la apertura del cuello de matraz de 250 ml. El recipiente se sacó bajo un vacío inferior a 500 mTorr a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. El polímero reaccionó usando un perfil de temperatura escalonada. Al siguiente día el matraz se liberó a nitrógeno y se colocó en un baño de aceite. La temperatura del baño se estableció en 190°C sin agitación. Una vez que la temperatura alcanzó aproximadamente los 110°C el agitador mecánico se fijó en 4 RPM. Cuando la sustancia fundida tuvo aspecto homogéneo y claro a aproximadamente 170°C, la agitación se redujo a 2 RPM. La reacción se mantuvo a 190°C durante aproximadamente 5 horas. Después de 5 horas, la reacción se paró y se dejó enfriar durante la noche bajo nitrógeno.

Todas las inserciones de vidrio se retiraron del matraz, dejando solamente el agitador mecánico, la resina de polímero y el matraz de fondo redondo. El matraz después se envolvió en un papel de aluminio y el producto de polímero se retiró del matraz de reacción por medio de templado con nitrógeno líquido. El resto de vidrios rotos se picaron/liaron del producto de polímero. Los fragmentos de polímero se recogieron y colocaron en una taza cubierta con Teflón. La taza se colocó en el horno de vacío y se sacó bajo vacío durante la noche. Al siguiente día el horno de vacío se fijó a 110°C y el polímero se desvolatilizó durante 16 horas. La conversión de polímero fue 98,5%.

A temperatura ambiente, el copolímero es un sólido amarillento claro completamente amorfo, con el punto de reblandecimiento, como lo determina el método Fisher-Johns, de 98°C. El peso molecular medio, Pm es 25.900 g/mol, y la VI 0,65 dL/g.

EJEMPLO 3. La copolimerización de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxí con un L(-)-láctido, (PLLA): composición de copolímero (PEDG/PLLA 50/50 % peso).

Una parte del poli(etileno diglicolato) hecho en el Ejemplo 1 (50,0 g) con VI=0,37 dL/g se añadió en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros secado en el horno. En la guantera de nitrógeno, se cargaron el L(-)-láctido (50,0 g) y el catalizador, octoato de estaño (0,018 ml). El proceso de polimerización fue idéntico al descrito en el Ejemplo 2.

La conversión de polímero final se calculó para ser 97,4%. A temperatura ambiente, el copolímero es un sólido amarillento claro completamente amorfo, con el punto de reblandecimiento, como lo determina el método Fisher-Johns, de 83°C. El peso molecular medio, Pm es 24.000 g/mol, y la VI 0,53 dL/g.

EJEMPLO 4. La copolimerización de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxí con un L(-)-láctido, (PLLA): composición de copolímero (PEDG/PLLA 60/40 % peso).

Una parte del poli(etileno diglicolato) hecho en el Ejemplo 1 (60,0 g) con VI=0,37 dL/g se añadió en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros secado en el horno. En la guantera de nitrógeno, se cargaron el L(-)-láctido (40,0 g) y el catalizador, octoato de estaño (0,014 ml). El proceso de polimerización fue idéntico al descrito en el Ejemplo 2.

La conversión de polímero final se calculó para ser 98%. A temperatura ambiente, el copolímero es un sólido amarillento claro completamente amorfo, con el punto de reblandecimiento, como lo determina el método Fisher-Johns, de 81°C. El peso molecular medio, Pm es 18.500 g/mol, y la VI 0,45 dL/g.

EJEMPLO 5A. La copolimerización de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxí con un L(-)-láctido, (PLLA): composición de copolímero (PEDG/PLLA 60/40 % peso).

Una parte del poli(etileno diglicolato) hecho en el Ejemplo 1 (60,0 g) con VI=0,41 dL/g se añadió en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros secado en el horno. En la guantera de nitrógeno, se cargaron el L(-)-láctido (40,0 g) y el catalizador, octoato de estaño (0,014 ml). El proceso de polimerización fue idéntico al descrito en el Ejemplo 2.

La conversión de polímero final se calculó para ser 99%. A temperatura ambiente, el copolímero es un sólido amarillento claro completamente amorfo. El peso molecular medio, P_m es 16.800 g/mol, y la VI 0,50 dL/g. El monómero residual de L(-)-láctido en la resina seca fue 0,6% peso.

EJEMPLO 5B. La copolimerización de poli(etileno diglicolato) (PEDG) con terminación hidroxil con un L(-)-láctido, (PLLA): composición de copolímero (PEDG/PLLA 60/40 % peso).

Una parte del poli(etileno diglicolato) hecho en el Ejemplo 1 (60,0 g) con VI=0,31 dL/g se añadió en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros secado en el horno. En la guantera de nitrógeno, se cargaron el L(-)-láctido (40,0 g) y el catalizador, octoato de estaño (0,014 ml). El proceso de polimerización fue idéntico al descrito en el Ejemplo 2.

La conversión de polímero final se calculó para ser 97,3%. A temperatura ambiente, el copolímero es un sólido amarillento claro completamente amorfo. El peso molecular medio, P_m es 11.200 g/mol, y la VI 0,37 dL/g. El monómero residual de L(-)-láctido en la resina seca fue 0,4% peso.

EJEMPLO 6. Estudio de disolución en varios disolventes orgánicos

Los copolímeros PEDG/PLLA descritos en este estudio resultaron ser fácilmente solubles en acetona y solubles, pero con dificultad en algunas realizaciones, en acetato de etilo, lactato de etilo, N-metil pirrolidona y alcohol bencílico (esto es, algunas veces requiriendo 18-24 horas para disolverse por completo a temperatura ambiente). Los copolímeros PEDG/PLLA son esencialmente insolubles en benzoato de bencilo. También se ha observado que cuando el componente PLLA aumenta en relación con el componente PEDG, la facilidad de la solubilidad también aumenta. También, en casos donde se haya formado microdispersión del copolímero PEDG/PLLA en un disolvente orgánico, como se describe en el Ejemplo 4 arriba, se siguieron consiguiendo soluciones con una cobertura adecuada.

EJEMPLO 7. Caracterización física de copolímeros PEDG/PLLA

Con el fin de examinar las características físicas de los copolímeros descritos en los Ejemplos 2-4, varias películas de 5-mil (0,13 milímetros) se moldearon con comprensión usando una prensa caliente disponible en Tetrahedron (prensa para moldeado con comprensión MTP-14 TetrahedronTM). Los resultados de una variedad de pruebas físicas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas seleccionadas de películas PEDG/PLLA

Películas de polímero	P/M VI	WAXD Crist. (%)	Tg/Tm (°C)	Carga en pico (lbf)	Carga al romper (lbs)	% Tensión al romper	Módulo de Young (ksi)	Ángulo de expansión ¹ (Δ°)	Índice Abs ² T _{1/2} (horas)
Ejemplo 2	26K/0,65	0	28,5/NA	4,42	4,42	5,6	120	63	22
Ejemplo 3	24K/0,54	0	19,5/NA	1,36	1,05	709	49	65	14
Ejemplo 4	19K/0,45	0	15,0/NA	0,24	0,18	1476	4,7	70	9
Comentarios:									
1. Ángulo de expansión es una medida sobre cómo de rápido la gota de agua se absorbe por el polímero. Los números más altos sugieren una difusión más rápida en el total.									
2. Los datos para perfil de hidrólisis se obtienen a partir de una unidad hidrólisis automática a 75°C en agua desionizada, pH=7,3, con 0,05N NaOH									

En referencia a la Tabla 1, las películas hechas a partir de copolímeros con un mayor contenido de PEDG muestran una menor temperatura de transición vítrea, Tg, menor fuerza y módulo de tensión, pero muestran un estiramiento mucho mayor. Además, el incremento del nivel de PEDG aumenta la superficie e hidrofiliidad de masa de las películas, como lo mide las mediciones de ángulo de contacto y los experimentos de hidrólisis, respectivamente.

EJEMPLO 8. Examen de unión bacteriana *in-vitro*Procedimientos de recubrimiento:

Mallas de polipropileno PROLENE® 5 mil (Ethicon, Inc.) se cortaron en tiras de 10cm x 3m y se sacaron a través de un baño de recubrimiento a una velocidad de aproximadamente 3mm/s que contenían 1,5% (p/p) de cada compuesto de capa en acetato de etilo, se secaron al aire y se cortaron al tamaño deseado y se esterilizaron con óxido de etileno. Las muestras etiquetadas 71-1 y 71-2 que usaron el copolímero descrito en el Ejemplo 4 formaron una micro-dispersión en acetato de etilo. La muestra 71-3 cubierta con el copolímero descrito en el Ejemplo 2 formó una solución clara en acetato de etilo.

Prueba de unión bacteriana a corto plazo – 20 minutos

Esta prueba se realizó durante 20 minutos: los primeros 10 minutos consistieron en la pre-incubación de las muestras de la prueba en plasma de sangre y los posteriores 10 minutos consistieron en la unión bacteriana en tampón fosfato salino (PBS) que proporciona una buena indicación de la temprana unión bacteriana. Ya que con triclosán hay un retraso (referido aquí como “tiempo que matar”), es beneficioso complementarlo con algo que reduzca la unión bacteriana antes de la duración del “tiempo que matar”. Las bacterias ligeramente unidas se retiran de las muestras enjuagando 3 veces con una solución de Tween/Lecitina. El resto de bacterias unidas se eliminaron mediante tratamiento ultrasónico. El número de bacterias se contabilizó con un recuento en placa de agar.

La Tabla 2 y la Figura 1 muestran los resultados de la prueba de unión bacteriana. Sorprendentemente, las muestras cubiertas con PEDG/PLLA de esta invención redujeron la unión bacteriana más que inhibidores potentes como triclosán, o triclosán en combinación con Tritón X-100 y Lutron F68. Además, la actividad antimicrobiana de agentes aumenta como los muestran los experimentos de transferencia de agar sangre.

Tabla 2. Reducción de adhesión de *S. Aureus* en presencia de proteínas (FCS) en malla de polipropileno Prolene® 5 mil cubierta y no cubierta

Muestra #	Tratamiento	% Aditivo	UFU media recuperada	Desv est	% Medio recuperado	Desv est
3400-45-G3	Malla no tratada	0	1,55E+05	1,77E+04	0,2713	0,311
3400-58-1	TRICLOSÁN	1,5	5,08E+04	2,28E+04	0,0892	0,0400
	TRICLOSÁN + TX100	1,5 1,5	3,22E+04	5,35E+03	0,0564	0,0094
3400-58-4	TRICLOSÁN + Lutrol F68	1,5 1,5	4,13E+04	1,24E+03	0,0725	0,0217
3400-71-1	PEDG/PLLA 60/40 (Ejemplo 4)	1,5	2,50E+04	3,61E+03	0,0439	0,0063
3400-71-2	TRICLOSÁN+ PEDG/PLLA 60/40 (Ejemplo 4)	1,5 1,5	2,22E+04	1,73E+03	0,0389	0,0030
Inóculo: 2,85E+06 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml UFC tota: 5,70E+07						

EJEMPLO 9. Ensayo de unión a largo plazo (24 horas). *S. Aureus* en películas de Glicólido/ε-caprolactona cubiertas y no cubiertas en presencia de proteínas (FCS).

Resina hecha de un copolímero a partir de glicólido y ε-caprolactona (75/25% moles) se extruyó en películas de 50µm. Estas películas en el rango de 10-100µm son útiles como barrera de adhesión para prevenir adhesión intestinal y podrían también parecerse a una malla quirúrgica útil como malla quirúrgica barrera de adhesión. Se usa una película de aproximadamente 100µm Glicólido/ε-caprolactona como un miembro reforzante en el Ultrapro Hernia System™.

La película de glicólido/ε-caprolactona se cubrió con un baño en una solución 1% (p/p) del Ejemplo 5A y Ejemplo 5B en acetona con un tiempo de incubación de 2 minutos y a una velocidad de extracción de aproximadamente 3mm/s. Las muestras se secaron durante 15 minutos, se almacenaron en vacío, cortaron en discos de 2cm de diámetro y se esterilizaron usando óxido de etileno y empaquetaron secas en un blíster de aluminio usado para suturas. No se observó no-homogeneidad bajo el microscopio de luz.

Las muestras se inocularon en medio S. aureus 2 ml 1E6/ml que contenía caldo triptico de soja (CTS), solución salina y 20% de suero fetal bovino (SFB) filtrado y estéril desactivado con calor durante 24 horas, 37°C en un agitador. Las bacterias ligeramente unidas se eliminaron de las muestras agitando 3 veces con una solución de Tween/Lecitina. El resto de bacterias unidas se retiraron mediante tratamiento ultrasónico. El número de bacterias se contabilizó con un recuento en placa de agar. En referencia de nuevo a la Tabla 3, se ven los beneficios de la reducción de adhesión de CFU de 64% y 79% para películas cubiertas con las composiciones de los Ejemplos 5A y 5B, respectivamente, en comparación con la malla no cubierta (control). Estos resultados están representados gráficamente en la Figura 2.

Tabla 3. Reducción de S. Aureus bacteriano en película de 50µl glicólido y ε-caprolactona y películas de glicólido y ε-caprolactona cubiertas con Muestras 5A y 5B en presencia de proteínas de plasma.

Muestra	Solución de capa	UFC media/película	% reducción de adhesión UFC
Película Glicólido/ε-caprolactona (control)	Sin cubrir	39500	0%
Película + 1% Ejemplo 5A	1% PEDG/PLLA 60/40 (Pm 16.800) en Acetona	14333	64%
Película + 1% Ejemplo 5B	1% PEDG/PLLA 60/40 (Pm 11.200) en Acetona	8166	79%

EJEMPLO 10. Prueba de zona de inhibición

Las muestras esterilizadas del Ejemplo 8 se probaron en una prueba de zona de inhibición (ZDI) que contenía agar sangre de oveja. Las muestras se transfirieron después de cada 24 horas a una placa fresca. Todas las mallas cubiertas con triclosán mostraron una acción prolongada durante 3 días.

Los resultados de la prueba de ZDI se presentan en la tabla 4 se representan en la Figura 3. En referencia a la Figura 3, todas las mallas de cubiertas con polímero o surfactante y con triclosán mostraron mayores ZDI en el agar sangre, en comparación con las mallas cubiertas solamente con triclosán. Por lo tanto, las mallas cubiertas con el Ejemplo 2 de esta invención mostraron la mayor ZDI durante 2 días. La muestra solamente cubierta con el polímero inventivo sin triclosán mostró una ligera acción bacteriostática en la prueba de 24 horas, dando como resultado una ZDI de 1,8mm.

Tabla 4. Zona de inhibición (mm)

Etiqueta	Tratamiento	24 h	48 h	72 h
3400-58-1	1,5% Tritón X-100 1,5% Triclosán	6,1	7,5	5,7
3400-58-4	1,5% Lutrol F68 1,5% Triclosán	5,7	6,3	6,5
3400-71-1	1,5% PEDG/PLLA 60:40 (Ejemplo 4)	1,8	0	0
3400-71-2	1,5% PEDG/PLLA 60:40 (Ejemplo 4) 1,5% Triclosán	6,9	4,2	3,4
3400-71-3	1,5% PEDG/PLLA 40:60 (Ejemplo 2) 1,5% Triclosán	8,8	7,6	5,5
3400-45-63	1,5% Triclosán	3,9	3,1	2,9

EJEMPLO 11. Estudio in-vivo de infección en rata de 7 días con E. coli

Control: Malla – Laminada (AB119)

Una malla quirúrgica de peso ligero de polipropileno 3,5mil que tenía una estructura de malla Ultrapro® se laminó con calor entre películas de glicólido/ε-caprolactona de 20µm usando una película de poli(d-dioxanona) (PDS) de 8µm como un pegamento líquido. Se perforaron discos redondos de 1,5cm y el implante se empaquetó y esterilizó usando óxido de etileno.

Artículo de prueba: Malla-Laminada con 1600 ppm Octenidina dispersa en matriz PEDG/PLLA

La malla-laminada descrita, AB119 se cubrió con baño en una solución de 0,1% clorhidrato de octenidina y 0,9% 60/40 copolímero PEDG/PLLA (Ejemplo 5B, AB112) (p/p) en Agua/Acetona 10%/90% (p/p), se secó con aire y se secó con vacío. La malla y las películas se impregnaron en esta capa. Se determinó que el total de 1600 ppm octenidina se habían depositado en el implante.

Implantes redondos en forma de disco de 1,5cm (de los implantes de prueba y de control) se implantaron subcutáneamente en ratas machos jóvenes Sprague-Dawley (de peso 300mg-400mg) y se expusieron a 1 E5 UFC de *Escherichia coli* (cepa ATCC 25922). Después de 7 días, se midieron las bacterias en el implante y en el tejido circundante.

La Tabla 5 muestra los resultados en la malla y en el tejido circundante. La malla cubierta con la capa 60/40 PEDG/PLLA dio como resultado una significativa reducción de bacterias de más de 5 log (99,999%).

Tabla 5. UFC Medias Log para muestras de biopsia de malla o tejido

	E. coli en malla UFC Log Media /malla	DE	E. coli en Tejido	DE
Malla de control (AB119)	7,05	0,36	7,41	0,44
Malla + Octenidina + Ejemplo 5B (AB112)	0,66	0,66	2,08	2,44
	P< 0,0000		P<0,0003	

EJEMPLO 12. Estudio in-vivo de infección en rata de 7 días con *S. Aureus*

Se realizó la misma prueba que la descrita en el Ejemplo 11 usando *Staphylococcus aureus* (CBE 71) con un inóculo de 1 E7 bacteria por implante. La misma prueba que contenía la capa de copolímero PEDG/PLLA (Ejemplo 5B) (AB74, Tabla 6) dio como resultado una reducción después de implantación durante una semana de aproximadamente 80% en comparación con el control (malla de polipropileno).

La muestra de malla que contenía la capa de copolímero y octenidina del Ejemplo 5B (AB112, Tabla 2) mostró una malla estéril después de una semana de implantación. No se encontraron bacterias supervivientes en la malla o en el tejido circundante.

Tabla 6. UFC Medias de *S. Aureus* para muestras de malla después de 7 días de implantación en ratas

Muestra	Media UFC/media malla	Reducción (%)
AB119 (malla de control)	1,0E+06	0
AB74 (Malla + Ejemplo 5B)	1,6E+05	80
AB112 (Malla + Ejemplo 5B + Octenidina)	0,0E+00	Estéril

Como un ejemplo más no comparativo, se realizó un estudio in vivo en ratas de dos semanas para investigar la eficacia de una capa de octenidina de 1700 ppm en una capa laminada de copolímero de glicólido-caprolactona. Los resultados mostraron un recuento de solamente 10-100 bacterias por implante al finalizar el estudio. Se necesitan más ejemplos comparativos para investigar el efecto de la combinación de las composiciones de esta invención con octenidina para establecer cualquier efecto beneficioso debido a la presencia de las composiciones de esta invención en un estudio in vivo en ratas de dos semanas.

Ejemplo 13. Solubilidad en disolventes no tóxicos

Este ejemplo demuestra la solubilidad de composiciones de esta invención en la acetona. Como nota, octenidina en combinación con las composiciones poliméricas de esta invención demostraron ser solubles en mezclas de acetona/agua (90/10) (esto es, acetona para mantener los polímeros inventivos en solución y agua para mantener la octenidina en solución).

Las composiciones del Ejemplo 5A y 5B se cubrieron en un compuesto de una malla de polipropileno laminada entre películas de 20µm glicólido-caprolactona. Los resultados proporcionados en la Tabla 7 (y representados en la Tabla 4) muestran que las realizaciones de las composiciones de esta invención solubilizadas en acetona son capaces de cargarse hasta más de ≈200000 ppm (20% p/p) en la malla después de secarse.

Tabla 7. Niveles de capas de PEDG/PLLA en implantes

	% solución de capa (p/p)	Ppm en implante
Ejemplo 5A	1%	24303
Ejemplo 5B	1%	21125
Ejemplo 5A	2,50%	47049
Ejemplo 5B	2,50%	49033
Ejemplo 5A	5%	112920
Ejemplo 5B	5%	98582
Ejemplo 5A	10%	201364
Ejemplo 5B	10%	205224

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una capa de una composición que comprende un copoliéster amorfo que comprende el producto de reacción de (i) un poliéster de policondensación y (ii) una composición que comprende al menos 50% peso de láctido, donde el poliéster de policondensación tiene un peso molecular medio de 2.000 a 10.000 g/mol y comprende el producto de reacción de ácido diglicólico, o un derivado del mismo, y glicol de etileno; donde el copoliéster comprende de 30 a 70% por peso del poliéster de policondensación en base el peso total del copoliéster, tiene un peso molecular medio de 5.000 a 30.000 g/mol y es fácilmente soluble en acetona, para reducir la adhesión microbiana a un dispositivo médico implantable.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, donde el copoliéster comprende de 40 a 60% por peso del poliéster de policondensación en base al peso total del copoliéster.
- 15 3. El uso de la reivindicación 1, donde el copoliéster comprende el 50% por peso del poliéster de policondensación en base al peso total del copoliéster.
- 20 4. El uso de cualquier reivindicación precedente, donde el copoliéster comprende además un agente activo.
- 25 5. El uso de la reivindicación 4, donde el agente activo se selecciona del grupo consistente en ingredientes naturales, ingredientes sintéticos, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, citoestáticos, inhibidores de metástasis, antidiabéticos, antimicóticos, antimicrobianos, antibacterianos, vitaminas, agentes ginecológicos, agentes urológicos, agentes antialérgicos, hormonas sexuales, inhibidores de hormonas sexuales, hemostáticos, hormonas, hormonas peptídicas, vitaminas, antidepresivos, antihistamínicos, ADN desnudo, ADN de plásmido, complejos de ADN catiónico, ARN, constituyentes celulares, vacunas, células que ocurren de manera natural en el cuerpo, células genéticamente modificadas y mezclas de los mismos.
- 30 6. El uso de la reivindicación 5, donde el agente activo es un antimicrobiano seleccionado del grupo consistente en octenidina, polihexametileno biguanida (PHMB), triclosán, cobre, plata, nanoplata, oro, selenio, galio, tauroidina, N-clorotaurina, alcohol, N α -lauril-L-arginina etil éster (LAE), miristamidopropil dimetilamina (MAPD), oleamidopropil dimetilamina (OAPD), y mezclas de los mismos.
- 35 7. El uso de la reivindicación 6, donde el antimicrobiano es triclosán.
- 40 8. El uso de la reivindicación 6, donde el antimicrobiano es octenidina.
- 45 9. El uso de la reivindicación 6, donde el antimicrobiano es PHMB.
- 50 10. El uso de cualquier reivindicación precedente, donde la composición rica en láctido comprende más del 50 por ciento de peso (l, d, dl, meso) de monómeros de láctido y el resto de constituyentes comprenden al menos un constituyente seleccionado del grupo consistente en glicólidos, p-dioxanonas, carbonatos de trimetileno, carbonato de tetrametileno, épsilon-caprolactonas, delta-valerolactonas, beta-butirolactonas, épsilon-decalactonas, 2,5-diketomorfolin, pivalolactonas, alfa, alfa-dietilpropiolactonas, carbonatos de etileno, oxalatos de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, gamma-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 1,4-dioxan-2-ona, 6,8-dioxabicyclooctano-7-ona, y combinaciones los mismos.
- 55 11. El uso de cualquier reivindicación precedente, donde el dispositivo médico se selecciona del grupo consistente en suturas, tubos, injertos de vasos, implantes dentales, stents, telas, mallas, microesferas, lanas, películas, espumas, tejidos, no tejidos, apósitos para heridas, fundas, telas bordadas y combinaciones de los mismos.
- 60 12. Uso de copoliéster amorfo que comprende el producto de reacción de (i) un poliéster de policondensación y (ii) una composición que comprende al menos 50% peso de láctido, donde el poliéster de policondensación tiene un peso molecular medio de 2.000 a 10.000 g/mol y comprende el producto de reacción de ácido diglicólico, o un derivado del mismo, y glicol de etileno; donde el copoliéster comprende de 30 a 70% por peso del poliéster de policondensación en base el peso total del copoliéster y tiene un peso molecular medio de 5.000 a 30.000 g/mol y es fácilmente soluble en acetona como una barrera de adhesión antimicrobiana.
- 65

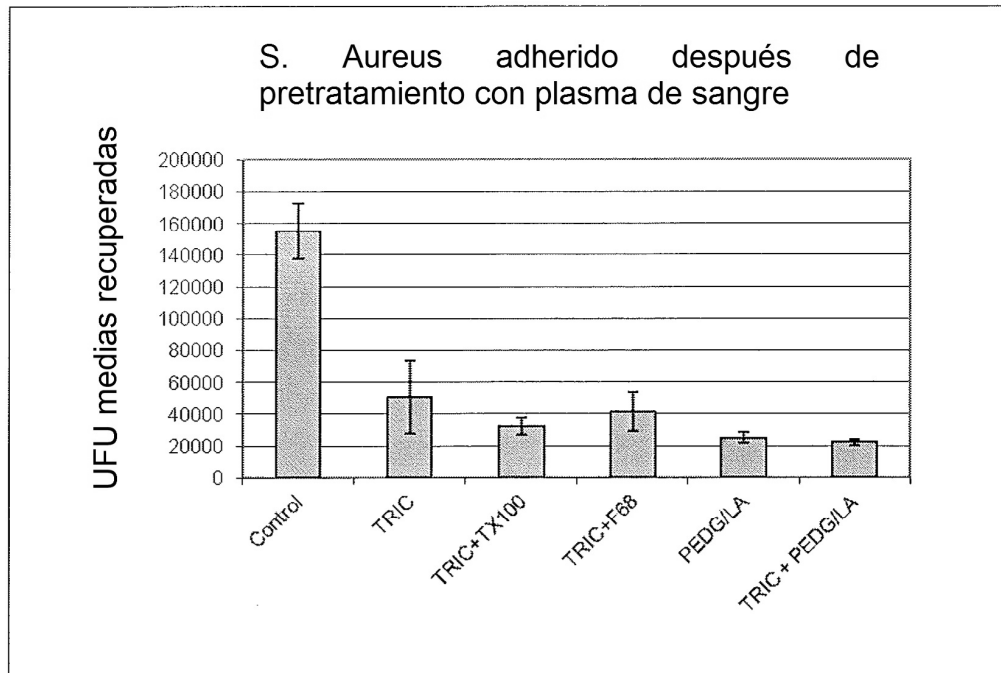


Figura 1

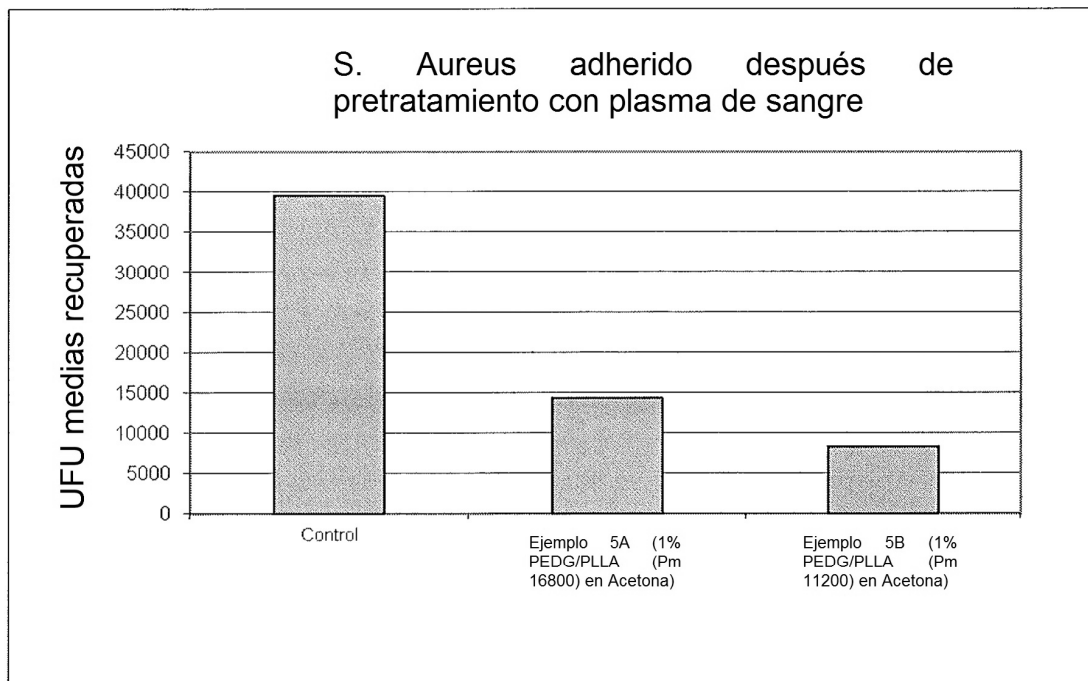


Figura 2

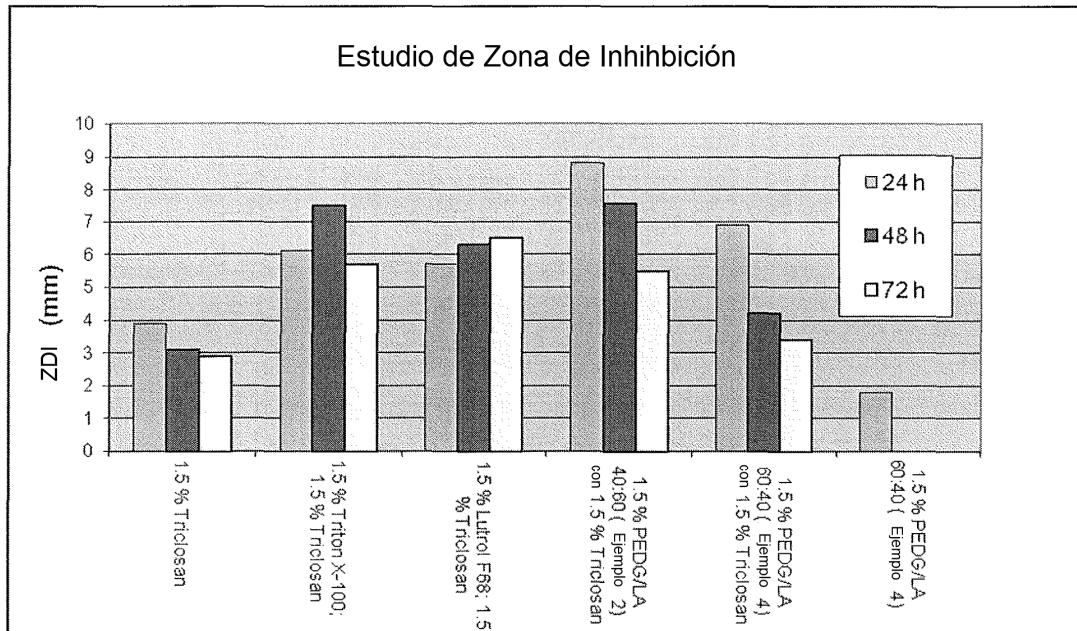


Figura 3

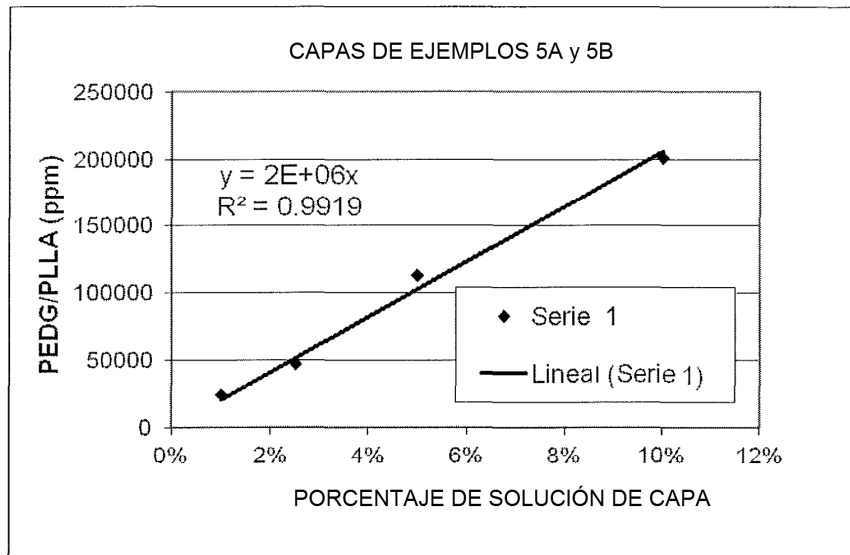


Figura 4