

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 135**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/34</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/52</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)
<b>A61L 29/08</b>	(2006.01)
<b>A61L 29/14</b>	(2006.01)
<b>A61L 29/16</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/10</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/16</b>	(2006.01)
<b>C07J 41/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/US2012/047750**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13013223**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12740855 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2734247**

54 Título: **Materiales de hidrogel que incorporan un compuesto de elución de ceragenina**

30 Prioridad:

**20.07.2011 US 201161572714 P**  
**03.05.2012 US 201261642431 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.10.2019**

73 Titular/es:

**BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY (100.0%)**  
**Technology Transfer Office 3760 Harold B. Lee**  
**Library**  
**Provo, UT 84602, US**

72 Inventor/es:

**SAVAGE, PAUL, B.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 728 135 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

Materiales de hidrogel que incorporan un compuesto de elución de ceragenina

### Antecedentes de la invención

#### 1. El Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a materiales de hidrogel. Los materiales incluyen un polímero de hidrogel que incorpora un compuesto de ceragenina que eluye de manera controlable del polímero de hidrogel. Los materiales de hidrogel se pueden formar en una lente de contacto o se pueden revestir sobre un dispositivo médico o formar una superficie externa de un dispositivo médico como se define en las reivindicaciones.

#### 2. La Tecnología Relevante

- 10 P.B. Savage y col., describen, en la 9ª Federación Internacional del Congreso de Control de Infecciones en "Thin Films Containing Ceragenins Prevent Biofilm Formation on Endotracheal Tubes", el revestimiento de un tubo endotraqueal con un poliuretano insoluble en agua, ácido y ceragenina CSA-13.

- 15 Un polímero de hidrogel es un polímero que puede absorber y retener cantidades extremadamente grandes de un líquido en relación con su propia masa. En agua desionizada y destilada, un polímero de hidrogel puede absorber 500 veces su peso (de 30 a 60 veces su propio volumen). La capacidad de un polímero de hidrogel para absorber agua depende de la concentración iónica de la solución acuosa que se absorbe. Las soluciones salinas son menos absorbidas que el agua destilada. Por ejemplo, una solución salina de un 0,9 % es absorbida por un polímero de hidrogel en el orden de 50 veces el peso del polímero.

- 20 La capacidad de absorción y de hinchamiento total están controladas por el tipo y grado de agentes de reticulación usados para fabricar el polímero. Los polímeros de hidrogel se fabrican comúnmente pulverizando ácido acrílico mezclado con hidróxido sódico en presencia de un iniciador para formar una sal sódica de ácido poli-acrílico (en ocasiones denominada poliacrilato sódico).

### Breve resumen

- 25 Como se define en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a materiales de hidrogel que incluyen un polímero de hidrogel que eluye de forma controlable un compuesto de ceragenina del polímero de hidrogel a lo largo del tiempo. La elución controlada de la ceragenina se puede producir durante días, semanas, o meses a una tasa de liberación que se encuentra dentro del intervalo deseado para hacer que el material de hidrogel sea antimicrobiano a la vez que se mantienen las propiedades deseadas del material de hidrogel. En una realización, el hidrogel se puede revestir o formar una superficie exterior de un dispositivo médico. En otra realización, el hidrogel se puede formar en una lente de contacto.

Los compuestos de ceragenina son compuestos antimicrobianos que tienen grupos catiónicos unidos a una estructura principal de esterol. Los compuestos imitan la estructura tridimensional de los péptidos antimicrobianos de origen natural y proporcionan un mecanismo natural para eliminar microbios.

- 35 De acuerdo con la presente invención, un compuesto de ceragenina se incorpora en un material de hidrogel y la hidrofobia/hidrofilia del polímero de hidrogel y el compuesto de ceragenina se seleccionan para acerca que el compuesto de ceragenina se una mediante enlace no covalente al polímero de hidrogel. La unión mediante enlace no covalente evita que el compuesto de ceragenina se libere de una vez cuando se coloca en agua u otro medio fluido. El enlace no covalente permite que el compuesto de ceragenina se libere a lo largo del tiempo. El enlace no covalente produce una tasa de liberación de 0,1 - 100 µg/ml en tres días, una semana, o un mes y/o durante un periodo de al menos 3 días, una semana, o un mes. En una realización más, la unión mediante enlace no covalente proporciona una tasa de liberación de 0,5-50 µg/ml o 1-10 µg/ml en 3 días, una semana, o un mes y/o durante un periodo de 3 días, una semana y/o un mes.

- 45 De forma sorprendente e inesperada, se ha encontrado que al unir mediante enlace no covalente la ceragenina a un hidrogel usando interacciones hidrófobas hidrófilas, el compuesto de ceragenina se puede eluir preferentemente en presencia de microbios. En otras palabras, la ceragenina se puede "consumir" o eliminar del hidrogel a una tasa que es más rápida que la tasa de elución sin la presencia de los microbios. Los datos muestran de forma sorprendente que los microbios que entran en el hidrogel son atraídos por el compuesto de ceragenina. Dado que las cerageninas están unidas mediante enlace no covalente, los microbios no se llegan a inmovilizar en la superficie del polímero de hidrogel, lo que se cree que evita la acumulación de biopelículas y permite la continua elución de cerageninas y/o la eliminación de microbios. El aumento de la tasa de elución o consumo de la ceragenina en presencia de microbios es un resultado altamente deseable, sorprendente e inesperado.

El compuesto de ceragenina se puede incorporar en el polímero de hidrogel mediante (i) polimerización del polímero de hidrogel en presencia del compuesto de ceragenina, (ii) mezcla minuciosa de la ceragenina con el polímero de hidrogel (por ejemplo, en forma seca), y/o (iii) imbuyendo el polímero de hidrogel con el compuesto de ceragenina

disuelto en un disolvente.

Además, se ha encontrado que las cerageninas, tal como se usan en la presente invención, de forma sorprendente eliminan microbios dañinos preferentemente sobre la flora normal, lo que significa que las cerageninas se pueden usar a niveles más bajos en comparación con otros agentes antimicrobianos a la vez que consiguen la misma eficacia o una eficacia mejor. Esta característica evita muchos de los efectos perjudiciales de los agentes antimicrobianos de la técnica anterior, muchos de los cuales tienden a eliminar los "microbios buenos".

Los hidrogeles que eluyen ceragenina se pueden incorporar en o se pueden formar en dispositivos médicos tales como dispositivos médicos que se van a implantar en un ser humano u otro animal. Por ejemplo, los hidrogeles se pueden revestir sobre un dispositivo médico. En otra realización, los hidrogeles que incorporan compuestos que eluyen ceragenina se pueden formar en productos oftálmicos tales como lentes de contacto. Los materiales de hidrogel son particularmente ventajosos para los dispositivos médicos debido a la liberación controlada durante periodos de tiempo que son necesarios para el tratamiento médico o para mantener la vida útil de productos tales como productos oftálmicos. Por ejemplo, los productos oftálmicos pueden liberar de forma controlable compuesto de ceragenina en una concentración suficiente como para cumplir con los requisitos reglamentarios para las cargas bacterianas máximas durante semanas o incluso meses en una solución salina que tiene la lente de contacto sumergida en la misma.

Estas y otras características de la presente invención llegarán a ser más completamente evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención tal como se establece en lo sucesivo en el presente documento.

#### **Breve descripción de las figuras**

Para aclarar adicionalmente las ventajas anteriores y otras ventajas y características de la presente invención, se proporcionará una descripción de la invención más particular por referencia a realizaciones específicas de la misma que se ilustran en las figuras adjuntas. Se observa que estas figuras representan solo realizaciones ilustrativas de la invención y por lo tanto no se debe considerar que sean limitantes de su alcance. La invención se describirá y explicará con especificidad y detalles adicionales mediante el uso de las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 ilustra compuestos de ceragenina a modo de ejemplo.

La Figura 2 es una representación esquemática de un sustrato con un revestimiento de hidrogel;

La Figura 3 es un gráfico que muestra la elución de una ceragenina de un hidrogel en solución salina tamponada con fosfato;

La Figura 4 es un gráfico que muestra la elución de una ceragenina de un hidrogel después de tratamiento en autoclave;

La Figura 5 es un gráfico que muestra la elución de una ceragenina de un hidrogel en solución salina tamponada con fosfato y caldo de cultivo de soja triptico;

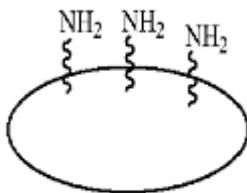
La Figura 6 es un gráfico que muestra la elución de una ceragenina de un hidrogel en tampón y  $10^6$  CFU de *S. aureus*; y

La Figura 7 es un gráfico que muestra la elución de una ceragenina de un hidrogel en tampón y  $10^6$  CFU de *P. aeruginosa*.

#### **Descripción detallada**

##### I. Cerageninas

Los compuestos de ceragenina, también denominados en el presente documento compuestos antimicrobianos esteroideos catiónicos (CSA), son compuestos químicos de molécula pequeña producidos por vía sintética que incluyendo una estructura principal de esterol que tiene diversos grupos con carga (por ejemplo, grupos amino y catiónicos) unidos a la estructura principal. La estructura principal se puede usar para orientar los grupos amino o guanidino en una cara, o plano, de la estructura principal de esterol. Por ejemplo, un esquema que muestra un compuesto con grupos amino primario en una cara, o plano, de una estructura principal se muestra a continuación en el Esquema I:



**Esquema I**

Las cerageninas son catiónicas y anfífilas, basadas en los grupos funcionales unidos a la estructura principal. Son

facialmente anfífilos, con una cara hidrófoba y una cara policatiónica. Sin desear quedar unidos a ninguna teoría particular, los compuestos de ceragenina antimicrobianos que se describen en el presente documento actúan como agentes antimicrobianos (por ejemplo, agentes antibacterianos, antifúngicos y antivíricos). Se cree, por ejemplo, que los compuestos de ceragenina antimicrobianos que se describen en el presente documento actúan como agentes antibacterianos al unirse a la membrana celular externa de las bacterias y otros microbios e insertarse en la membrana celular formando un poro que permite la fuga de iones que son fundamentales para la supervivencia del microbio y que conduce a la muerte del microbio afectado. Además, el compuesto de ceragenina antimicrobiano que se describe en el presente documento también puede actuar sensibilizando las bacterias a otros antibióticos. Por ejemplo, a concentraciones de los compuestos de ceragenina antimicrobianos por debajo de la concentración bacteriostática mínima correspondiente, las cerageninas hacen que las bacterias se vuelvan más susceptibles a otros antibióticos al aumentar la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias.

Los grupos cargados son responsables de la ruptura de la membrana celular bacteriana, y sin los grupos cargados, el compuesto de ceragenina no puede romper la membrana para causar la muerte o la sensibilización celular. En la Figura 1 se ilustran varios ejemplos de compuestos de ceragenina de Fórmula I que se pueden incorporar en los materiales de hidrogel que se describen en el presente documento.

## II. Polímeros de Hidrogel

Los polímeros de hidrogel útiles en la presente invención incluyen cualquier hidrogel adecuado para su uso en productos en los que existe la necesidad de minimizar la carga microbiana. Por ejemplo, los hidrogeles de la presente invención pueden ser útiles en la fabricación de dispositivos médicos, revestimientos para dispositivos médicos, lentes de contacto.

Los ejemplos de polímeros de hidrogel adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, poliacrilato sódico, polímeros de acrilato, óxido de polietileno, poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico) (poliAMP S), polivinilpirrolidona, poli(acrilamida), silicona, agarosa, metilcelulosa, hialuronano, poli(acrilonitrilo) hidrolizado, combinaciones de los mismos. Los hidrogeles pueden ser copolímeros. Los copolímeros pueden incluir unidades hidrófobas e hidrófilas.

En una realización, el hidrogel es adecuado para la fabricación de una lente de contacto. Las lentes de contacto hidrófilas se pueden formar a partir de polímeros reticulados a base de derivados hidrófilos de ácido acrílico o metacrílico, monómeros vinílicos hidrófilos tales como vinilpirrolidona, y similares. Los hidrogeles preferentes incluyen regiones hidrófobas fabricadas a partir de bloques o monómeros que son hidrófobos.

Un ejemplo de un hidrogel para lente de contacto adecuado se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 8.011.784.

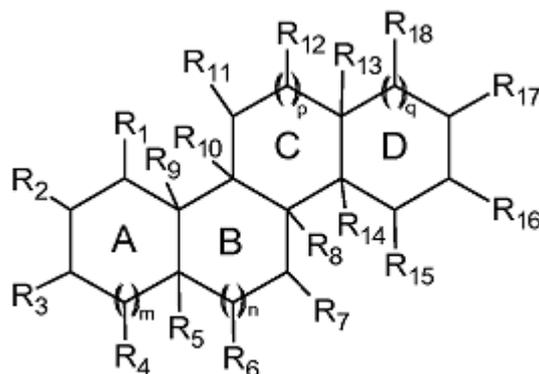
Los polímeros de hidrogel se pueden formar en una lente de contacto que tiene una forma y estructura adecuadas para corregir la visión. Los expertos en la materia están familiarizados con las formas y estructuras de los polímeros de hidrogel que pueden proporcionar corrección para la visión.

## III. Compuestos de elución de ceragenina

El compuesto de ceragenina se selecciona en combinación con el polímero de hidrogel para unirse mediante enlace no covalente al polímero de hidrogel de modo que durante transcurso del tiempo la ceragenina se libera desde el hidrogel en presencia de un disolvente tal como agua o solución salina de preferencia se libera preferentemente o se consume en presencia de microbios.

Los expertos en la materia reconocerán que la hidrofobia/hidrofilia necesaria para conseguir la unión deseada dependerá del tipo de polímero de hidrogel que se va a emparejar con el compuesto de ceragenina en particular. Dado que las cerageninas tienen una estructura principal de esterol, que puede proporcionar un grado de hidrofobia elevado, en algunas realizaciones puede ser preferente el uso de un hidrogel que incluya regiones hidrófobas (por ejemplo, bloques o monómeros hidrófobos). Los compuestos de ceragenina pueden tener restos que imparten la cantidad deseada de hidrofobia para unirse mediante enlace no covalente con las regiones hidrófobas de los polímeros de hidrogel. En una realización el compuesto de ceragenina puede tener una cadena colgante con respecto a la estructura principal de esterol con una cadena de hidrocarburos de al menos 9 carbonos.

El compuesto de ceragenina puede tener una estructura como se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

en la que los anillos A, B, C, y D forman un sistema de anillos fusionados y al menos uno de los grupos R en 2 o 3 de los 4, cuatro, anillos fusionados tiene un grupo catiónico. Los otros grupos R en la Figura 1 pueden tener una diversidad de diferentes funcionalidades, proporcionando de ese modo el compuesto de ceragenina con las propiedades deseadas para la elución de un hidrogel.

En una realización preferente,  $p = 1$  y  $q = 0$  y al menos  $R_3$ ,  $R_7$ , y  $R_{12}$  incluyen independientemente un grupo catiónico unido al sistema de anillos fusionados y  $R_{17}$  es un sustituyente hidrófobo que incluye un grupo hidrófobo seleccionado para dar al compuesto de ceragenina sus características hidrófobas/hidrófilas deseadas, lo que permite que el compuesto de ceragenina se una mediante enlace no covalente al polímero de hidrogel y se eluya a lo largo del tiempo y/o se esponga de forma selectiva a microbios. El sustituyente  $R_{17}$  puede ser hidrófobo pero todavía incluye uno o más heteroátomos (O o N) al tener un número suficiente de átomos de carbono unidos a éste para formar un grupo hidrófobo. El grupo hidrófobo puede ser ramificado, sustituido, o sin sustituir y la ramificación se puede producir en el heteroátomo (por ejemplo, dialquil aminas). El sustituyente hidrófobo se une preferentemente a  $R_{17}$  cuando  $q = 0$  y  $R_{18}$  cuando  $q = 1$ , pero se puede unir en otras posiciones en el anillo D o en grupos R en posiciones en los anillos A, B, o C de Fórmula I. Cuando un sustituyente hidrófobo tiene un grupo hidrófobo unido a un heteroátomo de un grupo alquilo, el grupo hidrófobo puede tener de 1 - 20 carbonos, de preferencia 8, 9, 10, 11, 12, o más carbonos y 20, 18, 16 o menos carbonos o dentro de un intervalo de los mismos. El grupo hidrófobo también puede incluir un resto hidrófobo tal como trimetilsilano. El grupo hidrófobo puede incluir uno o más grupos alquilo, cada uno con 4 o más, 6 o más, 8 o más, 10 o más o 12 o más carbonos. El grupo hidrófobo se puede unir a la estructura de esteroide mediante un grupo alquilo que se une al heteroátomo. El enlace puede ser un éster, un éter, una amina, o una amida. Los enlaces éster son preferentes cuando se desea la hidrólisis y/o no se desea carga para impartir una hidrofobia más elevada. Cuando el heteroátomo incluye una amina, el grupo hidrófobo es preferentemente un dialquilo. Los ejemplos de sustituyentes hidrófobos adecuados que tienen un grupo hidrófobo como se describe en el presente documento son alquilamino C13-alquilo C5 y di-alquilamino (C1-C20)-alquilo (C1-C10), que se pueden unir mediante enlace covalente al anillo D en  $R_{17}$  o  $R_{18}$  (Fórmula I).

Una serie de ejemplos de compuestos de Fórmula I que se pueden usar en las realizaciones que se describen en el presente documento se ilustran en la Figura 1. Los ejemplos adecuados de cerageninas útiles para producir una composición que eluirá de un hidrogel incluyen, pero no se limitan a, CSA-13, CSA-131, CSA-132, CSA-133, CSA-134, CSA-135, CSA-137, y CSA-138. Estos compuestos pueden ser ventajosos por su hidrofobia relativamente elevada. Los ejemplos de los CSA con hidrocarburos de cadena más corta en  $R_{17}$  incluyen, pero no se limitan, CSA-136, CSA-142, CSA-146, CSA-90, y CSA 44, que también se muestran en la Figura 1.

De nuevo con referencia a la Fórmula I, de forma más específica, cada uno de los anillos fusionados A, B, C, y D está independientemente saturado, o está total o parcialmente insaturado, con la condición de que al menos dos de A, B, C, y D estén saturados, cuando los anillos A, B, C, y D forman un sistema de anillos; cada uno de  $m$ ,  $n$ ,  $p$ , y  $q$  es independientemente 0 o 1; cada uno de  $R_1$  a  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , y  $R_{18}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, un arilamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, un grupo de unión unido a un segundo esteroide, un aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilcarboxamido (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, azidoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, guanidinoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), amonio cuaternario alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y guanidinoalquil carboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), en los que Q<sub>5</sub> es una cadena lateral de cualquier aminoácido (incluyendo una cadena lateral de glicina, es decir, H), P.G. es un grupo protector de amino, y cada uno de  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{13}$ , y  $R_{14}$  sufre deleción independientemente cuando uno de los anillos

- fusionados A, B, C, o D está insaturado con el fin de completar la valencia del átomo de carbono en ese sitio, o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, un grupo de unión unido a un uno
- 5 esteroide, un aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, azidoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cianoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, guanidinoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y guanidinoalquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), en los que Q<sub>5</sub> es una cadena lateral de cualquier aminoácido. P.G. es un grupo protector de amino, con la condición de que al menos dos o tres de R<sub>1-4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, y R<sub>18</sub> se
- 10 seleccionen independientemente entre el grupo que consiste en un aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un aminoalquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un arilamino alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) aminoalquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un aminoalquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir,
- 15 un aminoalquilcarboxiamido (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) sustituido o sin sustituir, un amonio cuaternario alquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, H<sub>2</sub>N-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-N(H)-, azidoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cianoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), P.G.-HN-HC(Q<sub>5</sub>)-C(O)-O-, guanidinoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y un grupo guanidinoalquilcarboxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos adicionales de compuestos de CSA específicos se desvelan en la Solicitud de de Estados Unidos relacionada N.º 13/288.902 del solicitante presentada el 3 de noviembre de 2012.
- 20 Un "anillo" como se usa en el presente documento puede ser heterocíclico o carbocíclico. El término "saturado" usado en el presente documento se refiere al anillo fusionado de Fórmula I que tiene cada átomo en el anillo fusionado ya sea hidrogenado o sustituido de modo que la valencia de cada átomo está completa. El término "insaturado" usado en el presente documento se refiere al anillo fusionado de Fórmula I en el que la valencia de cada átomo del anillo fusionado puede estar completa con hidrógeno u otros sustituyentes. Por ejemplo, los átomos
- 25 de carbono adyacentes en el anillo fusionado se pueden unir mediante enlace doble entre sí. La insaturación también puede incluir la deleción de al menos uno de los siguientes pares y completar la valencia de los átomos de carbono en el anillo en estas posiciones que sufren deleción con un doble enlace; tal como R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub>; R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub>; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>.
- El término "sin sustituir" usado en el presente documento se refiere a un resto que tiene cada átomo hidrogenado de modo que la valencia de cada átomo se completa.
- 30 El término "halo" usado en el presente documento se refiere a un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, o yodo
- Los ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, H (glicina), metil (alanina), -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH<sub>2</sub> (asparagina), -CH<sub>2</sub>-SH (cisteína), y -CH(OH)-CH<sub>3</sub> (treonina).
- 35 Un grupo alquilo es un hidrocarburo ramificado o no ramificado que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos ramificados alquilo incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, isohexilo. Los grupos alquilo sustituidos pueden tener uno, dos, tres o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno reemplazando un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes son halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br e I), hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, carboxi, carboxi protegido, ciano,
- 40 metilsulfonilamino, alcoxi, aciloxi, nitro y haloalquilo inferior.
- El término "sustituido" usado en el presente documento se refiere a restos que tienen uno, dos, tres o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno reemplazando un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br e I), hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, carboxi, carboxi protegido, ciano, metilsulfonilamino, alcoxi, alquilo, arilo, aralquilo, aciloxi, nitro y haloalquilo inferior.
- 45 Un grupo arilo es un anillo aromático C<sub>6-20</sub>, en el que el anillo está formado por átomos de carbono (por ejemplo, grupos arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, C<sub>6-10</sub>). Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, y 2,2-dibromoetilo.
- Un grupo aralquilo es un grupo que contiene 6-20 átomos de carbono que tiene al menos un anillo de arilo y al menos una cadena de alquilo o alqueno conectada a ese anillo. Un ejemplo de un grupo aralquilo es un grupo bencilo.
- 50 Un grupo de enlace es cualquier resto divalente usado para unir un compuesto a otro. Por ejemplo, un grupo de enlace puede unir un segundo compuesto a un compuesto de Fórmula I. Un ejemplo de un grupo de enlace es alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).
- 55 Los grupos protectores de amino son conocidos por los expertos en la materia. En general, la especie de grupo protector no es crítica, con la condición de que sea estable en las condiciones de cualquier reacción por reacciones posteriores en otras posiciones del compuesto y se pueda eliminar en el punto apropiado sin afectar de forma negativa al resto de molécula. Además, un grupo protector se puede sustituir por otro después de completar las

transformaciones sintéticas sustanciales. Claramente, cuando un compuesto se diferencia de un compuesto que se desvela en el presente documento solo en el que uno o más grupos protectores del compuesto que se desvela se han sustituido con un grupo protector diferente, ese compuesto está dentro de la divulgación. En T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, (1ª ed., 1981, 2ª ed., 1991) se encuentran ejemplos y condiciones adicionales.

Una persona con experiencia reconocerá que los diversos compuestos de ceragenina que se describen en el presente documento conservan ciertas características estereoquímicas y electrónicas encontradas en los esteroides. La expresión "cara única", como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes en la cadena principal de esterol fusionados que tienen la misma orientación estereoquímica de tal manera que se proyecta desde un lado de la molécula. Por ejemplo, todos los sustituyentes encontrados en R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>12</sub> de Fórmula I pueden estar sustituidos en la posición 13 o pueden estar sustituidos en α. La configuración de los restos R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>12</sub> puede ser importante para la interacción con la membrana celular.

Los compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen grupos catiónicos (por ejemplo, grupos amino o guanidino) unidos mediante enlace covalente a una estructura principal o armazón de esterol en cualquier posición de carbono, por ejemplo, ácido cólico. En diversas realizaciones, un grupo está unido mediante enlace covalente a cualquiera, o más, de las posiciones R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>12</sub> de la estructura principal de esterol. En realizaciones adicionales, un grupo está ausente de cualquiera, o más, de las posiciones R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, y R<sub>12</sub> de la estructura principal de esterol.

También se pueden usar otros sistemas de anillos, por ejemplo, anillos fusionados de 5 miembros. También se contemplan compuestos con estructuras principales que tienen una combinación de anillos de 5 y 6 miembros. Los grupos funcionales catiónicos (por ejemplo, grupos amino o guanidino) se pueden separar de la estructura principal mediante al menos uno, dos, tres, cuatro o más átomos.

Las cerageninas con sustituyentes hidrófobos se pueden preparar usando las técnicas descritas en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.767.904 del Solicitante, con la modificación usando al menos una cadena más larga para formar un sustituyente que es más hidrófobo. Por ejemplo, en lugar de usar una octil amina para formar el grupo funcional en R<sub>17</sub> (Fórmula I en la que q = 0, se puede usar una amina de cadena más larga correspondiente.

#### IV. Incorporación No Covalente de Cerageninas En un Polímero de Hidrogel

Los compuestos de ceragenina incorporados en el polímero de hidrogel no están asociados mediante enlace covalente con el polímero. En contacto con la humedad, la ceragenina puede lixiviar o eluir del polímero. Las cerageninas son generalmente solubles en agua y las cerageninas se pueden asociar con los polímeros de hidrogel para controlar las tasas de liberación. La selección de las estructuras apropiadas de polímero de hidrogel y ceragenina permiten un periodo prolongado de liberación de la ceragenina.

Por ejemplo, el grupo que se extiende desde un heteroátomo (por ejemplo, N) en R<sub>17</sub> (Fórmula I) se puede adaptar para permitir tasas de elución variadas desde el polímero de hidrogel. Los grupos a modo de ejemplo incluyen lípidos, cadenas hidrófobas (por ejemplo, alifáticas), hidrófilas (por ejemplo, óxido de polietileno), o cualquier cadena que interactúe con el polímero es una forma que permite la modificación de la tasa de elución. Las longitudes de cadena más largas mantendrán la ceragenina dentro de la matriz polimérica (en particular los dominios hidrófobos). En una realización, el compuesto de ceragenina puede tener una cadena de carbono de al menos 9 carbonos unidos al anillo D del grupo esterol (Fórmula I). Por ejemplo, la cadena de carbono de al menos 9 carbonos se puede unir al grupo R<sub>17</sub> de Fórmula I, o al carbono C<sub>24</sub> u otro carbono similar de una estructura principal de esterol.

Las cerageninas particulares incorporadas en el polímero de hidrogel pueden ser solubles o parcialmente solubles en soluciones acuosas. Además, las cerageninas cuando se mezclan con el agua y el tensioactivo apropiado se pueden manipular en forma de geles o emulsiones. Los copolímeros de bloque a base de óxido de etileno y/u óxido de propileno, en particular, los tensioactivos de tipo Pluronic, son especialmente útiles para esta finalidad. Pluronic es un producto de BASF, un negocio con oficinas en Port Arthur, Texas, USA.

Los compuestos de ceragenina se pueden incorporar en el polímero de hidrogel en cualquier etapa adecuada durante la fabricación de un material o producto de hidrogel. Por ejemplo, en una realización, un hidrogel se puede poner en contacto con una solución de cerageninas mediante inmersión, pulverización, impresión, o revestimiento, etc. En una realización, el disolvente es un disolvente que produce el hinchamiento del hidrogel y el disolvente y la ceragenina se aplican al hidrogel en forma de nueva, haciendo de ese modo que el polímero de hidrogel se hinche. Los disolventes de hinchamiento adecuados incluyen alcoholes de cadena corta tales como etanol, metanol, alcohol isopropílico, y similares. Si se desea, el disolvente usado para incorporar la ceragenina se puede eliminar, por ejemplo, por evaporación. Si fuera necesario, el hidrogel se puede secar usando aire caliente forzado, secado en horno, aire a temperatura ambiente, secado por microondas, o mediante el uso de tambores de secado, cámaras de vacío, etc. En algunos sistemas de fabricación, el flujo de aire normal y la temperatura secan suficientemente el sustrato sin un proceso de secado separado.

Se sabe que los compuestos de ceragenina son solubles en agua. Como alternativa, los compuestos de ceragenina también son solubles en materiales tales como etanol (y otros alcoholes), propilenglicol, glicerina y polioles, o mezclas de los mismos con o sin agua que se pueden usar para incorporar compuestos de ceragenina en el material

de hidrogel. Además, las cerageninas se pueden incorporar como geles, emulsiones, suspensiones y en forma seca.

En otra realización la ceragenina se incorpora en un polímero de hidrogel durante la formación del hidrogel. Los polímeros de hidrogel se pueden preparar comúnmente a partir de la polimerización de monómeros. En estos procedimientos, la ceragenina se puede incluir en la mezcla de monómeros durante la polimerización. La ceragenina en el polímero final se incorpora mediante enlace no covalente en el polímero y, por lo tanto, eluirá cuando se ponga en contacto con un disolvente tal como agua.

## V. Elución

Cuando el compuesto de ceragenina se incorpora en el material de hidrogel, la hidrofobia/hidrofilia del polímero de hidrogel y el compuesto de ceragenina se seleccionan para hacer que el compuesto de ceragenina se una mediante enlace no covalente al polímero de hidrogel. El enlace no covalente evita que el compuesto de ceragenina se libere de una vez en presencia de un disolvente. En su lugar, la unión permite que el compuesto de ceragenina se libere a lo largo del tiempo en presencia de un disolvente.

El enlace no covalente depende de la composición tanto del material de hidrogel como de la ceragenina y, por lo tanto, su selección en conjunto es necesaria para producir la elución deseada. La selección generalmente se realiza seleccionando un material de hidrogel particular con las propiedades químicas y mecánicas deseadas para una aplicación particular. Por ejemplo, si el hidrogel se aplica sobre un dispositivo médico que se va a implantar en tejido vascular, el hidrogel se selecciona por compatibilidad con tejido vascular y sangre. Si el hidrogel se usa para formar una lente de contacto, el hidrogel se selecciona por su compatibilidad con el ojo y la necesidad de formar el hidrogel en una forma que corregirá la visión. Por lo tanto la hidrofobia/hidrofilia del material de hidrogel se delimitará en cierto modo por la aplicación particular.

El compuesto de ceragenina se selecciona para proporcionar un enlace no covalente al hidrogel particular. La ceragenina se puede seleccionar para que tenga grupos R que se unen mediante enlace no covalente a los grupos funcionales del hidrogel. Por ejemplo, un hidrogel a base de poliacrilato puede tener un cierto porcentaje de grupos hidrófobos y grupos hidrófilos en la matriz polimérica y el compuesto de ceragenina se puede seleccionar para que tenga un grupo R<sub>17</sub> hidrófobo que se une mediante enlace no covalente a los grupos hidrófobos del hidrogel para producir una elución relativamente coherente durante un periodo de días o semanas.

En algunos casos, el disolvente también puede influir en la elución. En una realización, el disolvente es agua. La cantidad de disolvente en el material de hidrogel puede ser mayor que la del polímero de hidrogel. En una realización, el material de hidrogel es al menos un 50 %, un 90 %, o un 99 % en peso de disolvente. En algunas realizaciones con el disolvente puede ser salino.

De acuerdo con la invención, el polímero de hidrogel y el compuesto de ceragenina se seleccionan para producir un enlace no covalente que proporciona una tasa de liberación de 0,1 – 100 µg/ml, más preferentemente 0,5 - 50 µg/ml, o 1-10 µg/ml en tres días, una semana, o un mes en agua o solución salina. En una realización, la tasa de elución anterior se mantiene dentro de los intervalos mencionados anteriormente durante al menos 3 días, una semana, o un mes. Estas tasas de elución se consiguen en parte por el enlace no covalente que impide la rápida liberación del compuesto, lo que da como resultado que haya más compuestos disponibles en una fecha posterior.

Como se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado de forma sorprendente que las cerageninas unidas mediante enlace no covalente hidrogel eluyen de forma selectiva en presencia de microbios. Este es un resultado sorprendente e inesperado que hace que el uso de compuestos de hidrogel-ceragenina sea ventajoso en comparación con otros materiales, tales como las cerageninas unidas covalentemente a la superficie de un polímero.

En una realización, el compuesto de ceragenina se selecciona de acuerdo con su hidrofobia. Las hidrofobias deseadas para la obtención de polímeros con grupos hidrófobos son compuestos con un valor de CLogP mayor que 6,5, 7,5, 8,5 o en algunos casos incluso mayor que 10. El valor de CLogP de diversos compuestos se proporciona con los compuestos en la Figura 1.

Los expertos en la materia reconocerán que la selección del compuesto de hidrogel y ceragenina en particular dependerá de la aplicación particular y la selección apropiada puede ser realizada por un experto en la materia usando las enseñanzas y los ejemplos que se proporcionan en el presente documento.

## VI. Dispositivos y Revestimientos Médicos

Los hidrogel que se describen en el presente documento se pueden usar en diversas aplicaciones, incluyendo dispositivos médicos y lentes de contactos. La Figura 2 es una representación esquemática de un dispositivo médico 100 que incluye un sustrato 110 y un revestimiento de hidrogel 120.

El sustrato 110 se puede fabricar a partir de cualquier material adecuado para soportar y/o adherirse a un material de hidrogel. El sustrato puede ser polimérico, metálico, una aleación, inorgánico, y/u orgánico. En una realización, el sustrato es un material biocompatible o bioabsorbible. Los materiales metálicos biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, aleaciones de acero inoxidable, tántalo, aleaciones de titanio (incluyendo nitinol), y aleaciones

de cobalto (incluyendo aleaciones de cobalto-cromo-níquel). Los materiales no metálicos biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliamidas, poliolefinas (es decir, polipropileno, polietileno etc.), poliésteres no absorbibles (es decir, tereftalato de polietileno), y poliésteres alifáticos bioabsorbibles (es decir, homopolímeros y copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicólido, para-dioxanona, carbonato de trimetileno,  $\epsilon$ -caprolactona, y similares con combinaciones de estos).

El grosor del sustrato dependerá del dispositivo y el material pero puede ser de 0,1, 1,0, 10 mm o superior y/o 100, 10, o 1 mm o inferior y/o dentro de un intervalo de los mismos.

El grosor del revestimiento de hidrogel 120 generalmente es inferior al grosor del sustrato 110. El revestimiento de hidrogel 120 puede tener un grosor de 0,01, 0,1, 1,0, o 10 mm o superior y 100, 10, 1,0, o 0,1 mm o inferior o dentro de un intervalo de los mismos.

El revestimiento 120 puede ser continuo o no continuo. El revestimiento se puede aplicar al sustrato usando técnicas tales como revestimiento por inmersión, revestimiento por centrifugación, o similares.

Los ejemplos de dispositivos médicos que se pueden formar a partir de un hidrogel que contiene compuestos de elución de ceragenina o pueden tener un hidrogel de ese tipo aplicado como revestimiento sobre el mismo incluyen, pero no se limitan a, implantes óseos, clavos óseos, tornillos óseos, injertos de tejido, dispositivos para las vías aéreas tales como tubos endotraqueales, dispositivos implantables tales como stents coronarios, stents periféricos, catéteres, injertos arterio-venosos, injertos para revascularización, marcapasos y conductores de desfibrilador, clips anastomóticos, dispositivos de cierre arterial, dispositivos de cierre de foramen oval permeables, y globos de administración de fármacos. El hidrogel se puede revestir sobre o puede formar una superficie externa de dispositivos de este tipo, y está presente más preferentemente sobre una superficie externa que entra en contacto con el tejido o una superficie de contacto de aire con el tejido (cuando se implanta el dispositivo).

#### VII. Estabilización de Cerageninas mediante el pH

En una realización, un compuesto de ceragenina puede tener enlaces hidrolizables que unen los grupos catiónicos al grupo esterol (por ejemplo, enlaces éster). La hidrólisis de estos enlaces inactiva la ceragenina. Para hacer que la ceragenina sea estable, se puede añadir un ácido para conseguir un pH inferior a 6, 5,5, 5, o 4,5 y opcionalmente superior a 2, 2,5, o 3 un intervalo de los mismos. La estabilidad antes de su uso es importante para dar un periodo de validez deseado e inestabilidad durante y después de su uso pueden ser deseables para prevenir la acumulación de cerageninas a largo plazo en sistemas biológicos.

Como se ha analizado anteriormente, puede ser ventajoso ajustar el grado de neutralización del polímero de hidrogel para mejorar la estabilidad de la ceragenina. El grado de neutralización del polímero de hidrogel se puede apostar durante su procedimiento de fabricación, o posteriormente. Como alternativa, la ceragenina se puede suspender o disolver en una solución ácida; y cuando la suspensión o solución de ceragenina se añade al polímero de hidrogel, el grado de neutralización del hidrogel se podría ajustar de ese modo.

#### VIII. Ejemplos

Para comprender mejor el mecanismo por el que los compuestos de ceragenina se pueden eluir de un hidrogel para prevenir la colonización bacteriana, los investigadores determinaron la tasa a la que CSA-138 eluye de un hidrogel adecuado para usar en lentes de contacto. Para cuantificar la cantidad de ceragenina que eluye del hidrogel, los investigadores usaron LC/MS usando un patrón interno marcado en masa. Sin embargo, este procedimiento solo proporcionó límites de detección de aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$ , y los investigadores pudieron eliminar las bacterias de forma eficaz a tasas de elución constantes por debajo del límite de detección. Por ejemplo, la elución cayó por debajo de los límites de detección dentro de los cinco días de la elución de las lentes en las que CSA-138 se había incorporado al 1 %, sin embargo, todavía parecía que las cerageninas proporcionaban tasas de eliminación adecuadas.

Para disminuir el límite de detección para CSA-138, los investigadores prepararon una versión radioetiquetada de CSA-138 (CSA-138T2), la incorporaron en lentes de contactos y cuantificaron su elución de las lentes usando recuento de centelleo.

#### Ejemplo 1

Las lentes que contenían CSA-138 al 1 % se almacenaron en 0,5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) antes del ensayo. Un juego de lentes se trató en autoclave durante 45 minutos antes de llevar a cabo los estudios de elución. Para estudios de elución, las lentes se suspendieron en alícuotas de 2 ml de PBS, medio de crecimiento de TSB al 10 %, medio de crecimiento de TSB al 10 % que contenía  $10^6$  CFU de *Staphylococcus aureus*, o medio de crecimiento de TSB al 10 % que contenía  $10^6$  CFU de *Pseudomonas aeruginosa*. Las alícuotas correspondientes se intercambiaron cada 24 h, incluyendo inóculos bacterianos. Las muestras se retiraron cada 24 h y se analizaron para la presencia de CSA-138 usando recuento de centelleo. Se generó una curva patrón para correlacionar los recuentos por minuto con respecto a la concentración de CSA-138. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Aunque se observaron algunas variaciones de día a día, se observó una tendencia reconocible en el perfil de elución de las lentes suspendidas en PBS (Figura 3). Como se esperaba, la elución en el primer día fue relativamente elevada (aproximadamente 2,2 µg/ml). En el transcurso de los siguientes 19 días, la elución diaria cambió de aproximadamente 1,6 a 1,4 µg/ml al día.

5 Se observó un perfil de elución comparable con lentes que se trataron en autoclave antes del inicio del estudio, excepto porque la cantidad inicial de material que eluyó disminuyó en cierta medida (Figura 4). Esta disminución en la elución se debe probablemente a una mayor elución en la solución de almacenamiento durante el procedimiento en autoclave. En el transcurso del estudio (desde el día 2 al 20), la cantidad de CSA-138 que se eluyó cambió de aproximadamente 1,4 a 1,2 µg/ml al día.

10 Se anticipó que un aumento en la osmolalidad de una solución acuosa podría disminuir la solubilidad de CSA-13 y ralentizar la elución. Los investigadores determinaron el perfil de elución en TSB al 10 % en PBS, y tal como se esperaba la elución disminuyó (Figura 5) para emparejar lo que se había observado con las lentes que se habían tratado en autoclave.

15 Dado que parecía que las tasas de eliminación se estaban produciendo en concentraciones tan bajas, los investigadores realizaron la hipótesis de que la presencia de bacterias estaba influyendo en la elución de CSA-138 de las lentes. Para someter a ensayo esta hipótesis, las lentes se incubaron con *S. aureus* o *P. aeruginosa* y se monitorizó la elución. Estos experimentos se realizaron llevaron a cabo durante nueve y ocho días, respectivamente. La elución de CSA-138 fluctuó sustancialmente y mucho más que fuera de la presencia de bacterias (Figuras 6 y 7). Debido a estas variaciones, los experimentos se acortaron con respecto a los experimentos de elución sin bacterias.

20 Aunque hubo una variación sustancial en la elución en presencia de bacterias, fue posible determinar la importancia de las diferencias en la elución comparando muestras con y sin bacterias. Después del primer día, las diferencias dieron un valor de p de 0,05 y para muchos de los días, el valor de p fue inferior a 0,01. Estos resultados argumentan que las bacterias tienen impacto en la elución de CSA-138 de las lentes.

25 Los valores de MIC de CSA-138 para *S. aureus* y para *P. aeruginosa* son 0,5 y 1,0 µg/ml, respectivamente. La elución de CSA-138 a partir de lentes da concentraciones que son capaces de eliminar los inóculos introducidos. El tratamiento en autoclave de las lentes, el aumento de la osmolalidad en la solución circundante, y la presencia de bacterias influye en el perfil de elución de manera modesta.

30 Si se toma el perfil de elución que se proporciona en la Figura 5 y la tendencia se amplía hasta la elución de la disminución de CSA-138 por debajo de 1 µg/ml, esto requeriría unos 40 días (la elución disminuye de 1,4 a 1,2 µg/ml al día entre los días dos y 20; se espera que una disminución de 1,2 a 1,0 µg/ml al día requiera otros 19 días). Por lo tanto, se podría esperar que la elución de CSA-138 fuera suficiente para eliminar los inoculados razonables de bacterias por hasta 40 días. Como se indicó en un informe anterior, la elución de CSA-138 de las lentes evita la colonización por *S. aureus* durante 30 días consecutivos y por *P. aeruginosa* durante 19 días. Estos estudios se realizan con inóculos relativamente altos ( $10^6$  CFU), y se anticipa que CSA-138 eluyendo después de 30 días podría ser suficiente para eliminar los inóculos más pequeños.

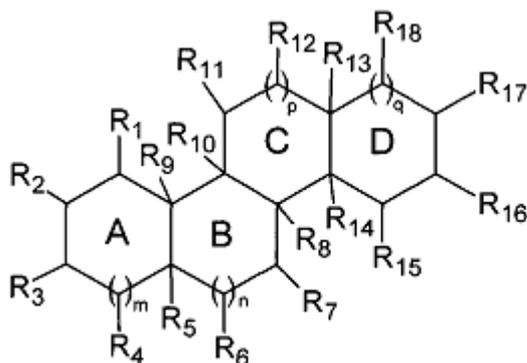
35 La optimización de la estructura de CSA-138 ha proporcionado un potente agente antimicrobiano que se asocia con material de lente de contacto y eluye a la concentración necesaria para eliminarlo sino culos sustanciales de bacterias Gram-positivas y -negativas. Teniendo en cuenta el número de bacterias a las que generalmente se expone una lente, es probable que se puedan usar concentraciones más bajas de CSA-138 a la vez que se continúa editando el crecimiento bacteriano en las lentes.

40 Para fines de la presente invención, las "condiciones fisiológicas" son condiciones apuestas en las que el pH, temperatura, y concentraciones de sal son generalmente adecuadas para el mantenimiento de la vida (por ejemplo, para muchos, pero no para todos los dispositivos, las condiciones fieles fisiológicas a menudo tienen un pH de aproximadamente 7, temperaturas de aproximadamente 37 °C, y concentración de la sal de aproximadamente 150 mM).

45 Las realizaciones descritas se van a considerar en todos los sentidos solamente como ilustrativas y no limitantes. Por lo tanto del alcance de la invención se indica mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de la descripción que se ha mencionado anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende un material de hidrogel de elución de ceragenina, el dispositivo médico comprendiendo un polímero de hidrogel;
- 5 un compuesto mimético de ceragenina incorporado en el polímero de hidrogel y que se une mediante enlace no covalente a este, el compuesto mimético de ceragenina comprendiendo una estructura principal de esterol, un sustituyente hidrófobo unido a la estructura principal de esterol, y una pluralidad de grupos catiónicos, en el que el compuesto mimético de ceragenina es anfifílico,
- 10 en el que el material de hidrogel de elución de ceragenina se aplica como revestimiento sobre o forma una superficie externa del dispositivo médico,
- en el que el polímero de hidrogel y el compuesto mimético de ceragenina anfifílico proporcionan interacciones hidrófobas/hidrófilas entre el compuesto mimético de ceragenina y el polímero de hidrogel que controlan la tasa de elución del compuesto mimético de ceragenina del polímero de hidrogel de modo que el compuesto mimético de ceragenina eluye de forma controlable el exceso de agua del hidrogel a una tasa de 0,1 - 100  $\mu\text{g/ml}$  en 3 días, una semana, o un mes y/o durante un periodo superior a 3 días, una semana y/o un mes.
- 15 2. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el compuesto mimético de ceragenina eluye el exceso de agua del hidrogel a una tasa de 0,5 - 50  $\mu\text{g/ml}$  o 1 - 10  $\mu\text{g/ml}$  en 3 días, una semana, o un mes y/o durante un periodo de 3 días, una semana y/o un mes.
3. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el material de hidrogel comprende al menos un 50 %, un 90 %, o un 99 % en peso de agua, de preferencia en el que el agua comprende agua salina.
- 20 4. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el polímero de hidrogel incluye alcohol polivinílico, poliácido acrílico, un polímero de acrilato, óxido de polietileno, poliAMPS, polivinilpirrolidona, poliácido acrílico, silicón, agarosa, metilcelulosa, hialuronano, o una combinación de los mismos.
5. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el polímero de hidrogel incluye una región hidrófoba.
- 25 6. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, el compuesto mimético de ceragenina tiene una estructura como en la Fórmula I:



Fórmula I

en la que,

- 30  $q = 0$  y  $p = 1$ ;  
 $R_3$ ,  $R_7$ , y  $R_{12}$  independientemente incluyen un grupo catiónico; y  
 $R_{17}$  es un sustituyente hidrófobo que tiene un grupo hidrófobo con un heteroátomo y una cadena de carbono de al menos 9 átomos de carbono que se extiende desde el heteroátomo.
7. Un dispositivo médico como en la reivindicación 6, en el que la cadena de carbono incluye al menos 11 átomos de carbono.
- 35 8. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico se selecciona entre el grupo que consiste en implante óseo, clavo óseo, tornillo óseo, injerto de tejido, tubo endotraqueal, stent coronario, stent periférico, catéter, injerto arterio-venoso, injerto para revascularización, marcapasos o conductor de desfibrilador, clip anastomótico, dispositivo de cierre arterial, dispositivo de cierre de foramen oval permeable, y globo de administración de fármacos.
- 40 9. Un dispositivo médico como en la reivindicación 1, en el que el tipo y la concentración del compuesto mimético de ceragenina se selecciona para proporcionar una MIC suficiente para inhibir el crecimiento de MRSA o VRSA de tipo *Staphylococcus aureus* en condiciones fisiológicas.

10. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el material de hidrogel incluye silicona.
11. Una lente de contacto que comprende un material de hidrogel de elución de ceragenina, la lente de contacto comprendiendo un polímero de hidrogel;
- 5 un compuesto mimético de ceragenina incorporado en el polímero de hidrogel y que se une mediante enlace no covalente a este, el compuesto mimético de ceragenina comprendiendo una estructura principal de esterol, un sustituyente hidrófobo unido a la estructura principal de esterol, y una pluralidad de grupos catiónicos, en el que el compuesto mimético de ceragenina es anfifílico,
- 10 en el que el material de hidrogel de elución de ceragenina se forma en una lente de contacto, en el que el polímero de hidrogel y el compuesto mimético de ceragenina anfifílico proporcionan interacciones hidrófobas/hidrófilas entre el compuesto mimético de ceragenina y el polímero de hidrogel que controlan la tasa de elución del compuesto mimético de ceragenina del polímero de hidrogel de modo que el compuesto mimético de ceragenina eluye de forma controlable el exceso de agua del hidrogel a una tasa de 0,1 - 100 µg/ml en 3 días, una semana, o un mes y/o durante un periodo superior a 3 días, una semana y/o un mes.
- 15 12. Un procedimiento para fabricar un dispositivo médico que comprende un material de hidrogel de elución de ceragenina, el procedimiento comprendiendo:
- la provisión de un polímero de hidrogel; y
- la incorporación de un compuesto mimético de ceragenina en el polímero de hidrogel con el fin de unir mediante
- 20 enlace no covalente el compuesto de ceragenina al polímero de hidrogel, el compuesto de ceragenina comprendiendo una estructura principal de esterol, un sustituyente hidrófobo unido a la estructura principal de esterol, y una pluralidad de grupos catiónicos, en el que el compuesto mimético de ceragenina es catiónico y anfifílico,
- la provisión o formación de un dispositivo médico en el que el material de hidrogel de elución de ceragenina se aplica como revestimiento sobre o forma una superficie externa del dispositivo médico,
- 25 en el que el polímero de hidrogel y el compuesto mimético de ceragenina catiónico y anfifílico proporcionan interacciones hidrófobas/hidrófilas entre el compuesto mimético de ceragenina y el polímero de hidrogel que controlan la tasa de elución del compuesto mimético de ceragenina del polímero de hidrogel, de modo que el compuesto mimético de ceragenina eluye de forma controlable el exceso de agua del hidrogel a una tasa de 0,1 - 100 µg/ml en 3 días, una semana, o un mes y/o durante un periodo superior a 3 días, una semana y/o un mes.
- 30 13. Un procedimiento como en la reivindicación 12, en el que el compuesto mimético de ceragenina se incorpora en el polímero de hidrogel al imbuir el compuesto mimético de ceragenina disuelto en un disolvente o incorporando el compuesto mimético de ceragenina en un polímero de hidrogel seco.
14. Un procedimiento como en la reivindicación 12, en el que el material de hidrogel se polimeriza a partir de uno o
- 35 más monómeros en presencia de una ceragenina, incorporando de ese modo la ceragenina en el polímero de hidrogel, en el que la ceragenina se une mediante enlace no covalente al uno de al menos uno del uno o más monómeros.

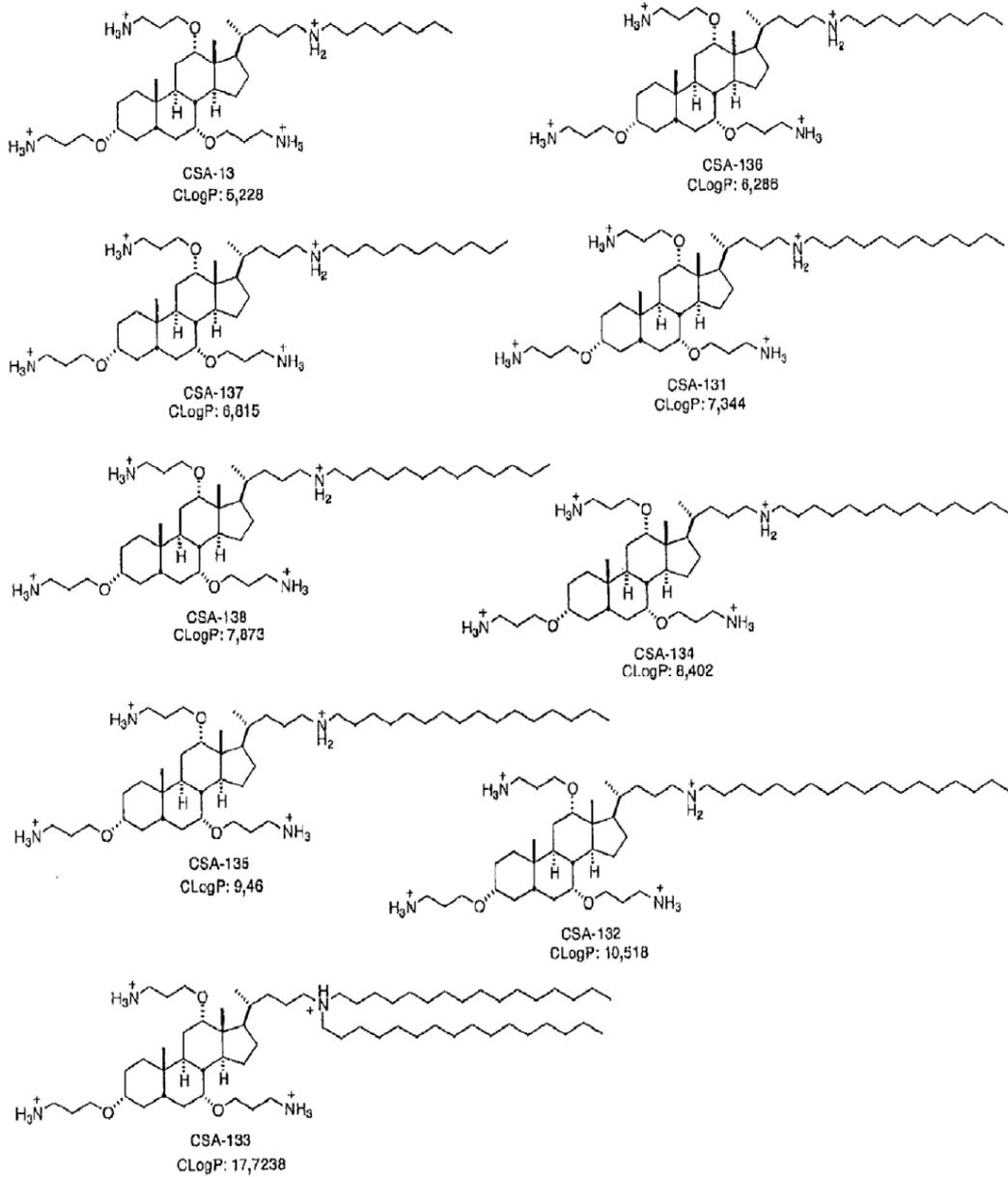
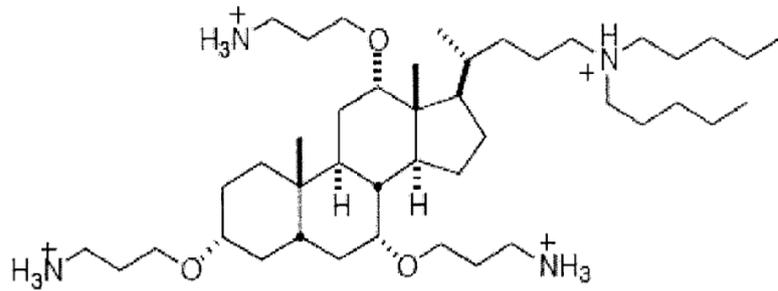
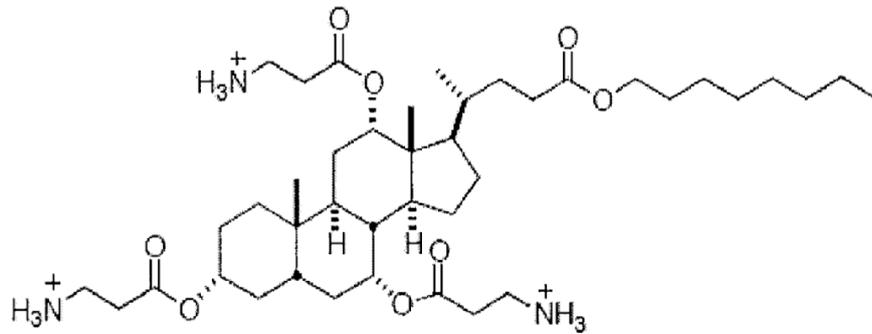


Figura 1

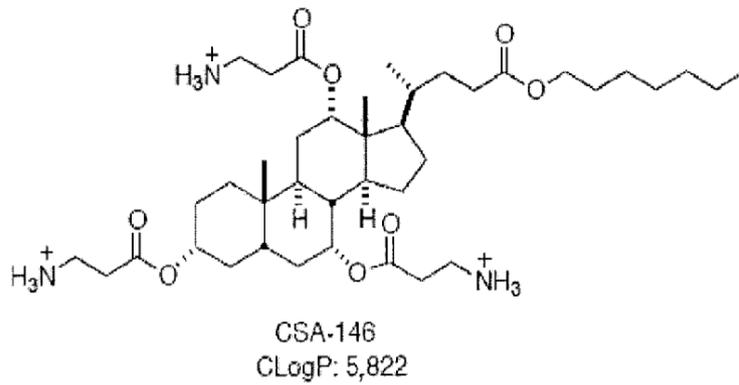
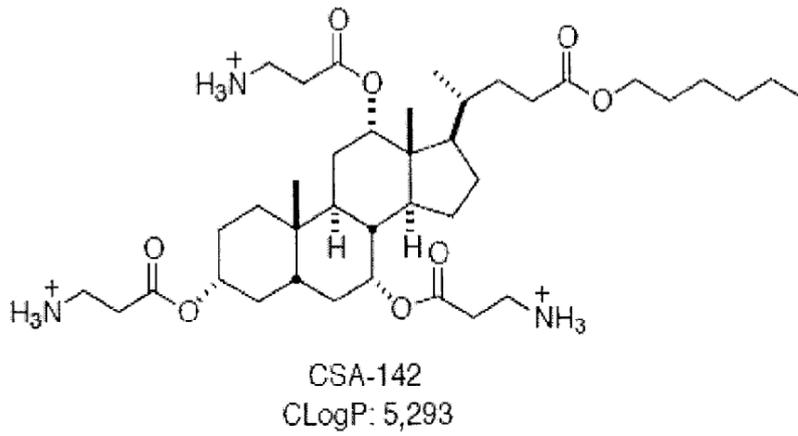
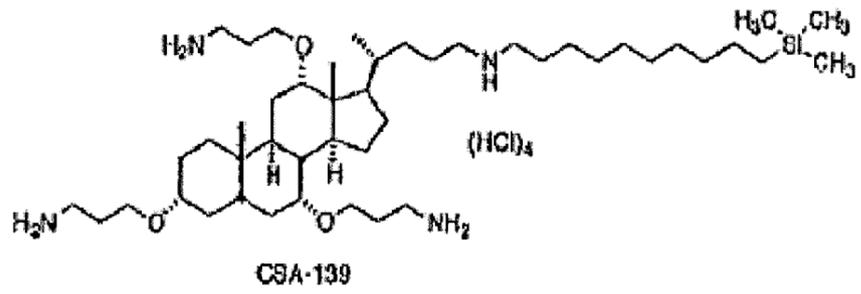


CSA-90  
CLogP: 6,0858



CSA-44  
CLogP: 6,351

**Figura 1 (cont.)**



**Figura 1 (cont.)**

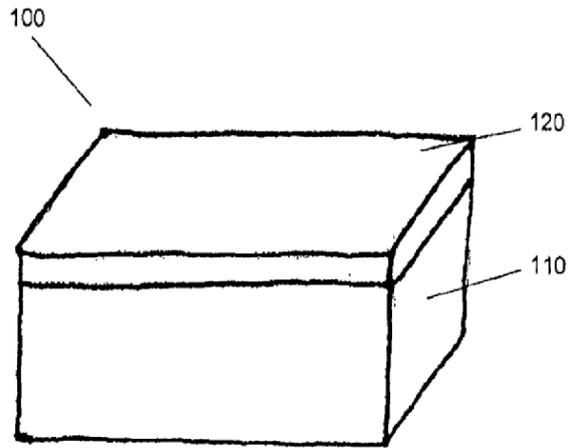


Figura 2

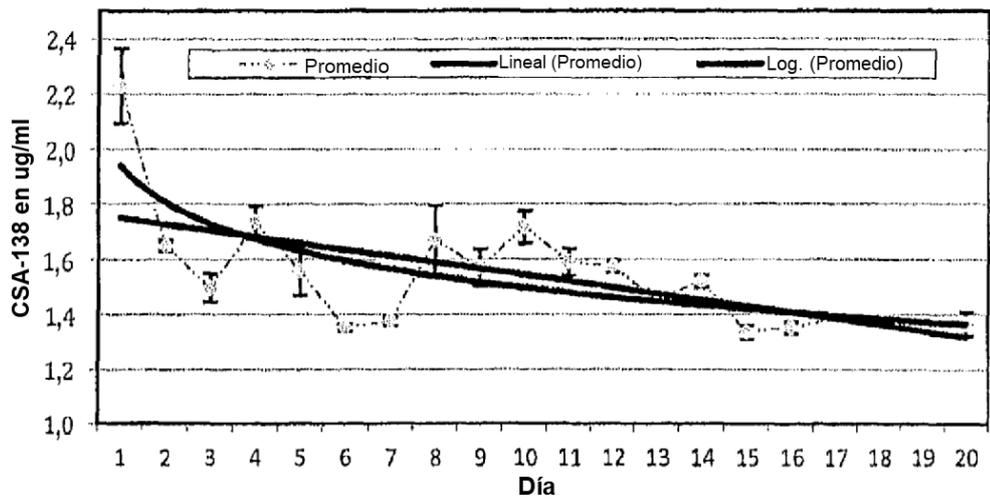


Figura 3

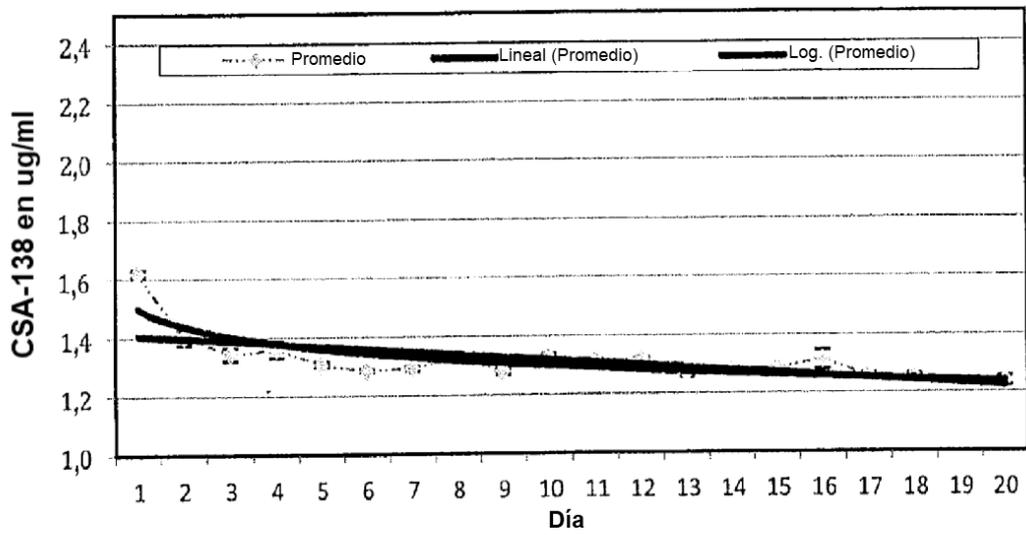


Figura 4

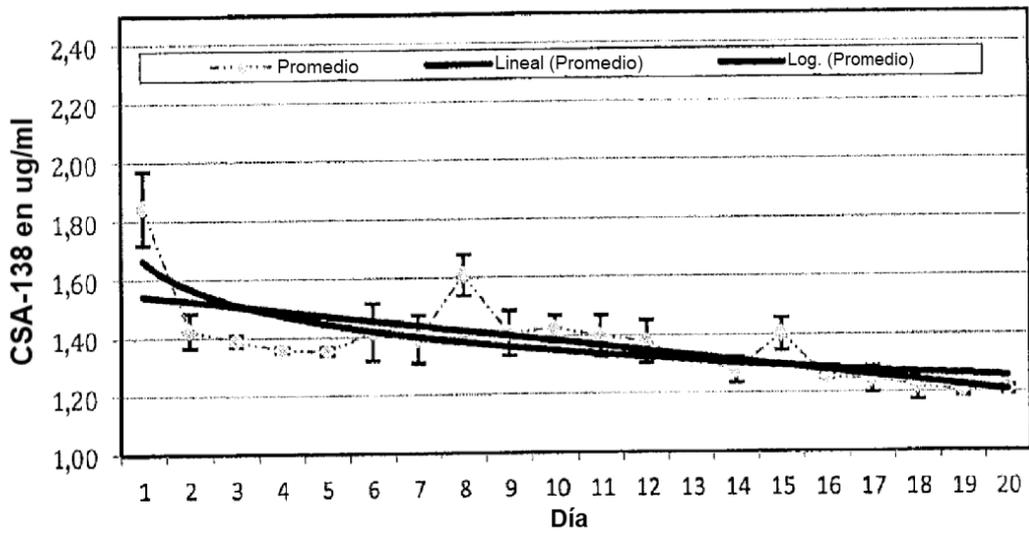
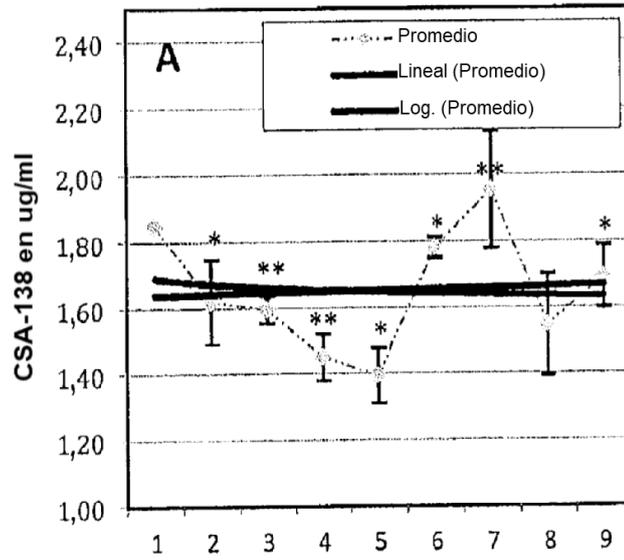
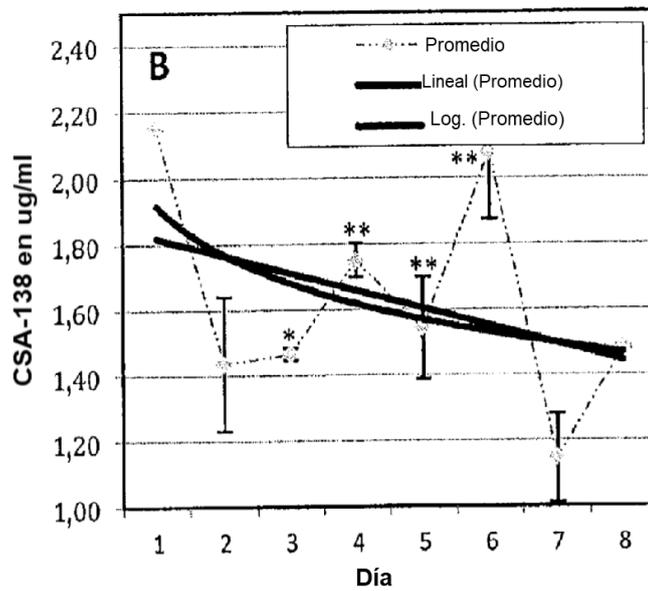


Figura 5



**Figura 6**



**Figura 7**