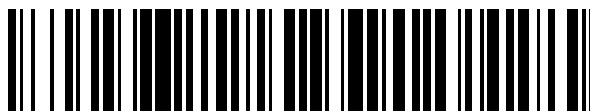


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 511**

51 Int. Cl.:

A61K 8/25	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 8/29	(2006.01) A61K 9/14	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01) A61K 8/02	(2006.01)
A61K 8/58	(2006.01) A61K 8/19	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01) A61K 31/28	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01) A61L 26/00	(2006.01)
A61K 33/38	(2006.01) A61K 31/555	(2006.01)
A61L 15/46	(2006.01) A61K 33/00	(2006.01)
A61K 8/43	(2006.01) C07F 7/02	(2006.01)
A61Q 17/00	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2013 PCT/IB2013/054647**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195762**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2013 E 13742503 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3003251**

54 Título: **Polvos antibacterianos a base de silicio o dióxido de titanio aniónico adsorbido con cationes farmacéuticamente activos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2020

73 Titular/es:
PAVIA FARMACEUTICI S.R.L. (100.0%)
Via Vistarino 14/F
27010 Copiano (Pavia) , IT

72 Inventor/es:
FERRARI, MASSIMO

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 749 511 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

Polvos antibacterianos a base de silicio o dióxido de titanio aniónico adsorbido con cationes farmacéuticamente activos

- 5 La presente invención se refiere de manera general a partículas de silicio o dióxido de titanio aniónicas, adsorbidas con uno o más cationes farmacéuticamente activos, particularmente útiles como agente antibacteriano, antivírico o antimicótico.

Antecedentes

- 10 Se han aplicado varias técnicas al estudio de los equilibrios ácido-base en la superficie de los óxidos metálicos o metaloídicos, abreviadamente M-O. La química de una superficie de óxido en contacto con una solución acuosa está determinada en gran medida por la protonación o disociación de los grupos hidroxilo de superficie, tal como se muestra esquemáticamente en las ecuaciones siguientes:



← menos pH más pH →

- 20 Los dos equilibrios indican que, mediante el ajuste apropiado del pH, la superficie del óxido metálico puede portar una carga positiva o una carga negativa, mientras que a un valor intermedio, los grupos hidroxilo no están disociados y la superficie presenta una carga cero. El punto de carga cero (pcc) define la situación en la que hay una carga neta cero sobre la superficie, determinable mediante, p.ej., titulaciones potenciométricas. El pH en la pcc presenta un valor específico para cada óxido metálico dependiendo del carácter electrostático del enlace metal-oxígeno. En el caso de la sílice (SiO₂), el punto de carga cero se ha informado que es del orden de pH 1-2 (G.D. Parfitt, Pure & Appl. Chem. vol. 48, 415-418, 1976; G. A. Parks, Chem. Rev., vol. 65, 177, 1965).
- 25 Además, la constante de disociación (pKa) de los grupos silanol (Si-OH), que se encuentran presentes en la superficie de la sílice, se ha determinado que es del orden de 4-5,5 (L.H. Allen et al., J. Inorg. Nucl. Chem. vol. 33, 1293, 1971; S.W. Ong et al., Chem. Phys. Lett. vol. 192, 327, 1992), indicando que puede producirse la disociación de los grupos Si-OH formando grupos Si-OH de carga negativa en la superficie de la sílice.

- Las suspensiones acuosas de partículas de sílice cargadas negativamente (sílice coloidal) son conocidas de la técnica y la fracción en peso máxima de sílice típicamente se encuentra limitada basándose en el tamaño de partícula medio, que está comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 3 nm y aproximadamente 150 nm. Las dispersiones
- 35 de partículas de sílice pequeñas (<10 nm) normalmente son bastante transparentes. La dispersión de tamaños intermedios (10 a 20 nm) empieza a adquirir una apariencia opalescente, ya que se dispersa más luz. La dispersión que contiene partículas de sílice coloidal grandes (>50 nm) normalmente es blanca.

- Las dispersiones coloidales son estables frente a la gelación y sedimentación en el intervalo de pH de 8 a 10,5. Estas sílices coloidales presentan una carga estabilizada por cationes, normalmente sodio, potasio o amonio, y se encuentran disponibles comercialmente de compañías tales como, por ejemplo, Akzo Nobel, Nissan Chemical y Evonik. Las suspensiones de sílice coloidal presentan varias aplicaciones interesantes, entre las que puede incluirse, por ejemplo, la fabricación de papel, abrasivos, densificadores de hormigón, catalizadores, refractarios, estabilizador de fibras cerámicas, antiensuciadores, etc.

- 45 La liberación controlada del antiséptico clorhexidina a partir de sílice amorfa microporosa ha sido propuesta recientemente por E. Verraedt et al. (J. Control Release 142(1):6, 2010) y aplicada en porosidad abierta de una superficie de implante. La sílice microporosa amorfa (SMA) sirve como reservorio para la liberación controlada de un agente bioactivo en la porosidad abierta de un recubrimiento de titanio. Los poros del SMA vaciados mediante calcinación se cargaron con diacetato de clorhexidina (CHX) mediante impregnación húmeda incipiente con solución de CHX, seguido de la evaporación del solvente. Mediante la utilización de este sistema de SMA cargado con CHX en sustrato de titanio se obtuvo la liberación sostenida de CHX al medio fisiológico durante un periodo de 10 días. El CHX liberado a partir del recubrimiento de SMA se demostró que resultaba eficaz en la eliminación de cultivos planctónicos de los patógenos humanos *Candida albicans* y *Staphylococcus epidermidis*. Se ha sugerido que esta modificación
- 50 superficial de los cuerpos de titanio con funcionalidad de liberación controlada de SMA para un compuesto bioactivo pueden aplicarse potencialmente en implantes dentales y ortopédicos para reducir la infección microbiana asociada a los implantes.

- 60 Sin embargo, este enfoque es considerablemente diferente del descrito en la presente invención, ya que utiliza sílice producido mediante hidrólisis ácida, que no puede unirse en consecuencia a clorhexidina mediante interacción electrostática, lo que es diferente de lo actualmente descrito y reivindicado.

- El documento n° WO2008/043396A1 describe una composición en la que se adsorbe Ag⁺ o Cu⁺ mediante un ligando con una carga negativa a partículas de dióxido de titanio o sílice coloidal. Barbour et. al. (Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 307:116-120, 2007) informan de un estudio sobre la adsorción y posterior desorción de un antimicrobiano común, el digluconato de clorhexidina (CHX), a la anatasa y dióxido de titanio del rutilo investigada

en dos tampones diferentes. Al pH de la solución de clorhexidina utilizada en estas investigaciones (pH 6,02), se esperaría una carga negativa pequeña en la anatasa y una carga negativa más grande en el rutilo, mientras que CHX, que es una base débil, porta una carga positiva a este pH.

Kawashita et. al. (Journal of Biomedical Materials Research Part A, Wiley Periodicals Inc. 66A(2):266-274, 2003) informa de la preparación de microesferas de vidrio de sílice dopado con plata que presentan un diámetro de 1 μ m, utilizando el método de sol-gel. Tras la preparación del sustrato de sílice, se añade una solución de amonio que contiene nitrato de plata para formar microesferas de sílice dopadas con iones de plata, junto con iones de aluminio (Si/Al/Ag=10/0,1/0,01), que muestra actividad antibacteriana contra *Escherichia coli*.

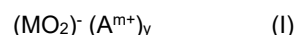
El documento nº EP0251783A se refiere a una composición antimicrobiana que comprende un compuesto de plata iónica antimicrobiano depositado sobre un material de soporte particulado sintético oxidado fisiológicamente inerte tal como TiO₂.

En el documento nº WO2007/079841A1, se describen partículas nanoescalares (1 a 2000 nm) basadas en SiO₂ que presentan un antimicrobiano catiónico sobre su superficie en forma de una sal de amonio cuaternario. El documento nº EP1825752A2 informa de la combinación de un agente generador de SiO₂ junto con agentes antimicrobianos especiales seleccionados de dos de las tres clases diferentes de sustancias. Dicho agente antibacteriano se selecciona de por lo menos dos compuestos de tres de las clases de compuestos siguientes en forma catiónica, aniónica o no iónica: quitosanos desacetilados y derivados de quitosano y/o fenoles del grupo de los dihidroxidifenilmetanos halogenados, sulfuros y éteres y/o sales de amonio cuaternario sustituidas de alquilación de ácido fosfórico.

De esta manera, surge la necesidad de proporcionar un nuevo producto basado en partículas de dióxido aniónicas que resulte eficaz en, p.ej., el tratamiento de infecciones e inflamaciones, presente una buena tolerancia cutánea y pueda formar una barrera eficaz contra microbios externos, evitando de esta manera cualquier infección en el epitelio afectado.

Descripción resumida de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un derivado de fórmula (I):



en la que:

M es Si o Ti,

(MO₂)⁻ representa una partícula de dióxido aniónica que comprende silicio tetrahédrico o átomos de titanio octahédricos, interconectados mediante átomos de oxígeno de puente,

A^{m+} representa un catión de clorhexidina y un complejo catiónico de plata de fórmula Ag-L, en la que L preferentemente se selecciona de: hidrocloreuro de 8-mercaptoquinolina opcionalmente sustituida e hidrocloreuro de 2-mercapto-4-(alquil C₁-C₆)pirimidina, estando A^{m+} unido a la partícula de silicio o dióxido de titanio aniónico mediante interacción electrostática, en la que m es la carga de la especie activa y está comprendida entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 10,

Y representa el número de especies activas diferentes A^{m+} co-adsorbidas en la misma partícula aniónica de silicio o dióxido de titanio, y es igual a 2.

En una realización preferente, M es Si y (MO₂)⁻ representa partículas de sílice aniónico (SiO₂)⁻.

En otra realización preferente, M es Ti y (MO₂)⁻ representa partículas de dióxido de titanio aniónico (TiO₂)⁻.

Los presentes derivados se caracterizan por el hecho de que las partículas cargadas negativamente aniónicas (MO₂)⁻, preferentemente partículas de sílice aniónico, presentan un tamaño de partícula (tp) medio, expresado como diámetro medio, de por lo menos 200 nm, y porque la especie A^{m+} positiva se adsorbe sobre la superficie de dichas partículas aniónicas mediante interacciones electrostáticas.

En un aspecto adicional, la invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los derivados anteriormente identificados de fórmula (I), que comprende la reacción de partículas aniónicas de fórmula general (MO₂)⁻ que presentan un tp de por lo menos 200 nm, con dos especies A^{m+} cargadas positivamente, en presencia de un sistema de solventes alcohólicos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un derivado de fórmula general (I), preferentemente en el que M=Si, para la utilización como medicamento, en particular como agente antibacteriano, antimicótico, antivírico y/o esporicida.

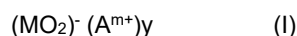
En otro aspecto, la presente invención se refiere además a una composición que comprende los derivados anteriormente indicados de fórmula (I), mezclados con por lo menos un excipiente o portador fisiológicamente aceptable, y opcionalmente, con otro ingrediente activo. En particular, dicha composición puede encontrarse en forma de una crema, un gel o unos polvos. Dicha composición resulta adecuada para la vía de administración tópica, principalmente destinada a la utilización como agente antibacteriano, antimicótico y antivírico.

Descripción de los dibujos

Figura 1: representación esquemática de la partícula de sílice aniónico (SiO_2^-).
 Figura 2: distribución del tamaño de partícula (tp) medio de un derivado de fórmula (I), en la que: $\text{M}=\text{Si}$ y A^{m+} = catión NH_4^+ , según el Ejemplo 1.
 Figura 3: potencial zeta de un derivado de fórmula (I), en la que $\text{M}=\text{Si}$ y A^{m+} = catión NH_4^+ , según el Ejemplo 1.
 Figura 4: distribución del tamaño de partícula (tp) medio de un derivado de fórmula (I) de la invención, en la que $\text{M}=\text{Si}$ y A^{m+} es el catión clorhexidina, según el Ejemplo 2.
 Figura 5: potencial zeta de un derivado de fórmula (I) de la invención, en la que $\text{M}=\text{Si}$ y A^{m+} = catión clorhexidina, según el Ejemplo 2.
 Figura 6: distribución del tamaño medio de 3000 ± 360 nm de partículas de SiO_2 con el polímero PHMB unido electrostáticamente, según el Ejemplo 5.
 Figura 7: potencial zeta de los derivados del Ejemplo 5.
 Figura 8: placa de Petri que muestra la actividad antimicrobiana de cantidades comparables de polvos compuestos de derivados aniónicos de fórmula (I), en la que $\text{M}=\text{Si}$ y A^{m+} es: el catión amonio (A); el complejo de plata $[\text{Ag-L}]^+$ del Ejemplo 3(B); el catión clorhexidina, según el Ejemplo 2(C), y una mezcla de complejo de plata Ag-L^+ coadsorbido y catión clorhexidina, según el Ejemplo 4(D).

Descripción detallada de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un derivado de dióxido de silicio o de titanio que presenta la fórmula general (I):



en la que:

M es silicio o titanio, y A^{m+} representa el catión clorhexidina y un complejo de plata catiónico de fórmula Ag-L , en la que L preferentemente se selecciona de: hidrócloruro de 8-mercapto-quinolina sustituida opcionalmente e hidrócloruro de 2-mercapto-4-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)pirimidina, en el que A^{m+} está unido mediante interacción electrostática a la partícula seleccionada de dióxido aniónica, cargada negativamente.

En este aspecto, la carga negativa de las partículas de $(\text{MO}_2)^-$ aniónicas puede presentar un valor comprendido en el intervalo de 0,01 a 0,2, en referencia a un mol de SiO_2 o TiO_2 .

Y representa el número del tipo diferente de especie activa A^{m+} coadsorbido sobre la misma partícula de silicio o titanio aniónico, que puede ser del mismo tipo o de una naturaleza química diferente. Según la fórmula (I), el presente derivado presenta dos tipos diferentes de especie activa A^{m+} , coadsorbidos sobre la misma partícula aniónica.

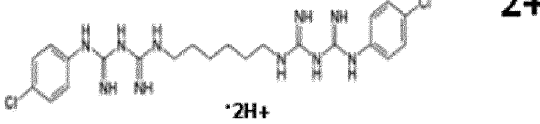
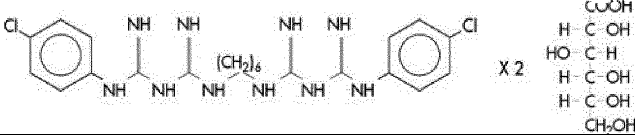
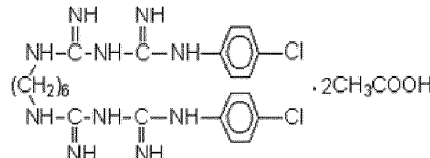
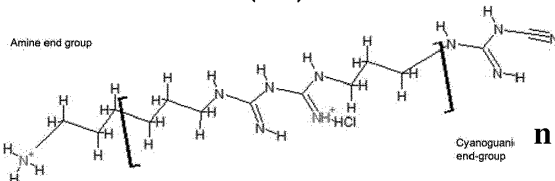
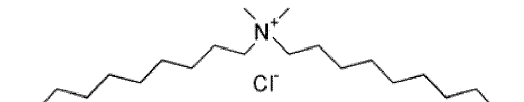
Según la invención, la especie activa cargada positivamente A^{m+} se selecciona preferentemente de: un agente antibacteriano, un agente antimicótico, un agente antivírico y/o un agente esporicida, mientras que el agente antibacteriano resulta particularmente preferente.

En este aspecto, A^{m+} es por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: cationes de clorhexidina.

En una realización más preferente, A^{m+} es digluconato o acetato de clorhexidina.

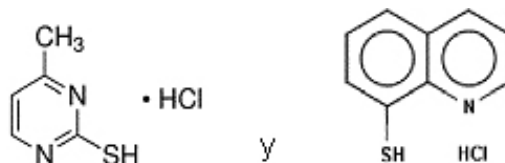
Las especies A^{m+} preferentes mencionadas se ilustran en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: especies A^{m+} preferentes de la invención.

	Fórmula química	Nombre químico
1.		Catión clorhexidina
2.		Digluconato de clorhexidina
3.		Acetato de clorhexidina
4.		Catión hidrocloreto de polihexametileno biguanida (no forma parte de la invención)
5.		Catión didecil dimetilamonio (no forma parte de la presente invención)

Según la invención, A^{m+} también es un complejo de plata catiónico de fórmula general $[Ag-L]^+$, en la que L es la fracción (o ligando) quelante.

L se selecciona de hidrocloreto de 8-mercapto-quinolina sustituida opcionalmente y 2-mercapto-4-(alquil C_1-C_6)-pirimidina, preferentemente es 2-mercapto-4-metilpirimidina, de fórmula:



El término «alquilo C_1-C_6 » se refiere a un residuo de cadena hidrocarburo lineal o ramificado sustituido opcionalmente, que presenta 1 a 6 átomos de carbono, p.ej., metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo y similares.

Según la invención, A^{m+} es, por lo tanto, dos de los compuestos anteriormente mencionados, autoensamblados mediante fuerzas electrostáticas, en la misma partícula aniónica. En este aspecto, debe señalarse que, al utilizar más de un tipo de especie de A^{m+} (es decir, $y=2$), estas se coadsorben, preferentemente sobre la misma partícula de $(SiO_2)^-$, mediante interacciones electrostáticas, proporcionando de esta manera partículas (de sílice) aniónicas polifuncionalizadas, que presentan un amplio espectro de actividad farmacológica. Preferentemente, el complejo de plata catiónico seleccionado $[Ag-L]^+$ se coadsorbe con cationes de clorhexidina, preferentemente digluconato de clorhexidina, formando derivados multifuncionalizados de fórmula (I) con $y=2$ y todavía más preferentemente con $M=Si$, tal como se indica en, p.ej., la parte experimental adjunta en la presente memoria. En esta línea, y según una realización todavía preferente, los derivados de fórmula (I) se coadsorben con digluconato de clorhexidina y un complejo $[Ag-L]^+$, en el que L es hidrocloreto de 2-mercapto-4-metilpirimidina, resultando dichos derivados particularmente preferentes en el caso de que $M=Si$.

El Solicitante desea señalar que, al coadsorber dos especies activas de naturaleza química diferente, tales como el complejo $[Ag-L]^+$ y el catión clorhexidina, sobre las mismas partículas aniónicas de dióxido, pueden actuar sinérgicamente, incrementando su propio poder antimicrobiano específico. De hecho, al coadsorber clorhexidina y un

complejo de plata Ag-L, resulta posible obtener una actividad antibacteriana más elevada. Este hecho se demuestra por los resultados informados en la figura 8, en la que puede observarse que el grosor de la capa de inhibición que circunda a cantidades comparables de polvos, basados en derivados de silicio de fórmula I, en contacto con el conjunto de microbios indicado en el Ejemplo 6, se incrementa más que aditivamente al pasar de $A^{m+} = [Ag-L]^+$ (aprox. 1,2 mm), (figura 8B) a $A^{m+} =$ clorhexidina (aprox. 2,6-2,8 mm), (figura 8C), a $A^{m+} = [Ag-L]^+ +$ clorhexidina (> 5 mm), (figura D), mientras que no se observa inhibición del crecimiento microbiano en el caso de que A^{m+} sea el catión amonio.

En otras palabras, lo anterior significa que mediante la coadsorción de, p.ej., clorhexidina y un complejo de plata sobre la misma partícula aniónica, resulta posible obtener un derivado de fórmula (I), dotado de una actividad antibacteriana más elevada, en comparación con la actividad de la clorhexidina y el complejo de plata al utilizarlos por sí solos.

Ventajosamente, los presentes derivados pueden contener una cantidad total de especies A^{m+} , preferentemente hasta 30%, más preferentemente comprendida entre 5% y 20%, del peso total del derivado obtenido de esta manera. Según una realización, en el caso de que los derivados comprendan un complejo de plata, este último preferentemente se utiliza en una cantidad comprendida entre 0,1% y 0,5%, estando referido dicho porcentaje a la cantidad de Ag^+ . De esta manera resulta posible obtener los presentes derivados (I), p.ej. en forma de unos polvos, caracterizados porque presentan partículas de silicio o titanio aniónico multifuncionalizadas, de manera que las diferentes especies de A^{m+} pueden actuar sinérgicamente.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los derivados (I) de la invención presentan una estructura química, de esta manera varios átomos de Si tetraédricos o de Ti octaédricos, se encuentran interconectados entre sí mediante átomos de oxígeno de puente. En esta línea, la figura 2 muestra esquemáticamente la estructura tetraédrica de las partículas de $(SiO_2)^-$.

En particular, debe señalarse que las presentes partículas de silicio o titanio aniónicas $(MO_2)^-$, se caracterizan por el hecho de que presenten un tamaño de partícula medio de por lo menos 200 nm. Preferentemente, el diámetro de las partículas (es decir, el tamaño de partícula) está comprendido entre 200 nm y 2 μm , resultando particularmente preferente un diámetro medio comprendido entre 500 nm y 1 μm . Por lo tanto, los presentes derivados no son clasificables bajo la definición de «nanomaterial», ya que un diámetro superior a 200 nm es indicativo de un tamaño de partícula que no se conoce en la técnica como nanopartícula. De hecho, según la adopción de, por ejemplo, la Comisión Europea, se define un nanomaterial como un material con un tamaño comprendido entre 1 nm y 100 nm (para una referencia general de dicha definición, ver, p.ej., <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/#definition>).

El tamaño de partícula de los derivados de la invención resulta de particular relevancia debido a que la utilización de partículas de tamaño superior a 200 nm permite adsorber sobre la misma partícula un número mayor de especies A^{m+} activas, incluso de naturaleza química diferente, tal como se ha informado anteriormente. Todavía adicionalmente, otra ventaja de utilizar un tp superior a 200 nm, es que resulta posible obtener los presentes derivados en forma de unos polvos que pueden separarse fácilmente mediante filtración durante la preparación industrial.

Una ventaja adicional de los presentes derivados antibacterianos es que la unión electrostática de la especie A^{m+} activa al sustrato cargado negativamente (preferentemente sílice), permite la preparación de formulaciones antibacterianas, por ejemplo en forma de cremas o gel, en los que la especie activa puede actuar como una barrera antimicrobiana y, por lo tanto, resulta muy útil para la realización de Dispositivos médicos para la utilización tópica, de manera que se mantiene la liberación del ingrediente activo en el tejido o de alguna manera se controla.

Las partículas de sílice aniónicas $(SiO_2)^-$ indicadas anteriormente puede producirse, p.ej., tal como se indica a continuación. En 1956, Kolbe (G. KOLBE, "*Das komplexechemische Verhalten der Kiesels-ure*" Dissertation, Jena (19564)) describió la formación de partículas de sílice mediante la reacción de silicato de tetraetilo en solución alcohólica con agua en presencia de bases. Con reactivos muy puros observó en varios casos una reacción lenta que conducía a la formación de sílice esférico uniforme. Posteriormente, W. Stober et al., (Journal of Colloid and Interface Science 26, 62-69, 1968) desarrollaron un sistema de reacciones químicas que permitía el crecimiento controlado de partículas esféricas de sílice de tamaño uniforme mediante hidrólisis de silicatos de alquilo y la posterior condensación en soluciones alcohólicas. Se utilizó amonio como catalizador morfológico. Stober encontró que, mediante la reacción del silicato de tetraetilo con diferentes cantidades de agua-etanol e hidróxido amónico, resultaba posible preparar partículas de sílice monodispersadas de diferentes tamaños.

Los datos de análisis elemental de los polvos de sílice obtenidos mediante hidrólisis de tetraetoxisilano en etanol/agua/amonio reveló un contenido de nitrógeno superior a 0,3%, indicando la presencia de cationes amonio que resultaban necesarios para equilibrar las cargas negativas en la superficie de la partícula sólida. Además, la

observación de un valor negativo del potencial zeta para las suspensiones de polvos de sílice en agua demuestra y proporciona una clara representación de la carga negativa en la superficie de las partículas de sílice.

Respecto a las partículas de dióxido de titanio aniónicas, debe señalarse que el TiO_2 existe en diferentes formas alotrópicas: anastasa, rutilo y brookita, todas ellas disponibles comercialmente. La superficie de óxido, sin embargo, se caracteriza por la presencia de grupos Ti-OH que pueden experimentar desprotonación a un pH superior a 7, formando unidades de Ti-O^- tras el tratamiento con una sustancia básica, tal como hidróxido amónico o similar.

A título de ejemplo general, el tratamiento de polvos de TiO_2 con una solución de etanol-acetona que contenía 10-20% de hidróxido de amonio permite obtener polvos aniónicos que pueden utilizarse como sustrato de partida para la preparación de derivados antibacterianos de fórmula (I), p.ej. en forma de unos polvos. Por lo tanto, según un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de fórmula (I), que comprende la interacción electrostática de partículas de $(\text{TiO}_2)^-$ o, preferentemente, de $(\text{SiO}_2)^-$ con un tp de por lo menos 200 nm, con dos compuestos capaces de generar la especie cargada positivamente A^{m+} seleccionada, en presencia de un sistema de solventes alcohólicos. En este aspecto, los sistemas de solventes preferentes son una mezcla acuosa de alcohol alifático inferior $\text{C}_1\text{-C}_4$, siendo el etanol particularmente preferente.

A menos que se indique lo contrario, la expresión «alcohol alifático $\text{C}_1\text{-C}_4$ » se refiere a un derivado alcohólico de fórmula general R-OH , en la que R representa una cadena alifática lineal o ramificada, que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como: metilo, etilo, isopropilo y similares.

La reacción puede llevarse a cabo mediante la mezcla del reactivo bajo agitación a temperatura ambiente (p.ej., a una temperatura comprendida entre 15°C y 40°C) durante un periodo de tiempo generalmente comprendido entre 1 y 3 horas.

Todos los reactivos se encuentran disponibles comercialmente en el mercado y son conocidos por el experto en la materia.

Tal como se ha indicado anteriormente, los presentes derivados aniónicos de fórmula (I) pueden utilizarse como medicamento, preferentemente como agente antivírico, antimicótico o, todavía más preferentemente, antibacteriano, tal como se demuestra en, p.ej., la parte experimental adjunta en la presente memoria. En el Ejemplo 6 adjunto, en particular, el Solicitante ha llevado a cabo algunos ensayos preliminares con una serie de especies microbianas. Los resultados muestran claramente la actividad antibacteriana de los derivados de la invención, como también se confirma en la fig. 8.

Los presentes derivados preferentemente están destinados a la utilización en el tratamiento de: irritaciones cutáneas, inflamaciones, abrasiones, excoiaciones y/o quemaduras. En una realización todavía preferente, los derivados aniónicos (I), preferentemente derivados de sílice aniónico, se utilizan en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de: acné, herpes, úlceras de presión y úlceras en la piel, preferentemente úlceras de decúbito.

En este aspecto, de hecho, al utilizar el derivado como dispositivo médico, pueden aplicarse en el sitio de interés para formar una película eficaz o una barrera, contra microbios externos, evitando sustancialmente cualquier infección en la piel afectada.

Los derivados también resultan adecuados para la utilización como agente cicatrizante de la piel.

Al utilizar los derivados aniónicos (I) como agente antibacteriano, preferentemente se utilizan para el tratamiento de enfermedades debidas a por lo menos uno de los microbios seleccionados de: VHS-1 (virus del herpes simplex 1), adenovirus, poliovirus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* D1, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* MR, *Staphylococcus aureus* MS, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Ventajosamente, los derivados de la invención pueden añadirse ellos mismos a una composición farmacéutica conocida, preferentemente a una composición de tratamiento tópico. De esta manera resulta posible obtener productos de tratamiento tópico, preferentemente dispositivos médicos, por ejemplo, en forma de una crema, un gel o incluso unos polvos, dotados de propiedades antibacterianas, antimicóticas, virucidas y/o esporicidas.

Además, los derivados de dióxido de silicio o titanio que presentan la fórmula general (I) proporcionada en la presente memoria también pueden añadirse a un ingrediente activo conocido, p.ej., que se haya informado de que estimula la cicatrización de heridas mediante el incremento del contenido de colágeno y el tejido de granulación, tal como famotidina o nizadina (para una referencia general, ver, p.ej., K.S. Rao et al., *Inian J. Med. Res.* 125, 149-154, feb. de 2007).

También debido a esta peculiaridad de los presentes derivados de fórmula (I), resulta posible obtener productos de tratamiento tópico con propiedades antivíricas, antibacterianas y antimicóticas, junto con otras propiedades curativas, básicamente dependiendo del perfil farmacéutico del fármaco o composición al que se añaden. Por lo tanto, según un aspecto adicional, los derivados aniónicos (I), preferentemente en los que $\text{M}=\text{Si}$, también resultan útiles como aditivos

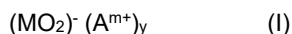
para composiciones farmacéuticas, permitiendo de esta manera, por ejemplo, la preparación de productos de tratamiento tópico muy eficaces, que presentan propiedades farmacéuticas múltiples o potenciadas.

Además, en la preparación de una composición farmacéutica de la invención, no resulta necesario ninguna precaución particular en comparación con los procedimientos utilizados comúnmente para preparar productos de tratamiento tópico. Por lo tanto, mediante la provisión de la etapa de adición para añadir los presentes derivados de fórmula (I), pueden utilizarse procedimientos conocidos para producir productos de tratamiento tópico con propiedades antibacterianas, antimicóticas, virucidas y/o esporicidas, que comprenden los presentes derivados (I). Por lo tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de fórmula (I), preferentemente en el que $M=Si$, mezclado con por lo menos un portador o excipiente fisiológicamente aceptable, y opcionalmente, mezclado con por lo menos otro ingrediente activo.

Convenientemente, los portadores y/o excipientes fisiológicamente aceptables de la presente composición pueden seleccionarse de los utilizados comúnmente en la técnica, en particular los utilizados para productos clasificados como dispositivos médicos, cosméticos o que están incluidos en las normas de seguridad alimentaria. A título de ejemplo general, en el caso de que la composición se encuentre en forma de una crema, dichos excipientes pueden seleccionarse convenientemente de: vaselina, parafina líquida, alcohol estearílico, estearato de polietilenglicol y similares. De manera similar, en el caso de que la composición se encuentre en forma de un gel, los presentes derivados de fórmula (I) pueden mezclarse con, p.ej., glicerina, amidopropilenglicol, silicato de magnesio o aluminio y similares.

Tal como se ha indicado anteriormente, la presente composición preferentemente está destinada a la utilización como producto de tratamiento tópico, todavía más preferentemente como dispositivo médico, p.ej., en forma de crema, polvos, gel en spray, gel o espuma. Todavía más preferentemente, la composición se utiliza para tratar: acné, herpes simplex, heridas, úlceras de decúbito, irritaciones cutáneas, inflamaciones, abrasiones, excoiaciones y/o quemaduras.

Tal como se ha indicado anteriormente en detalle, la presente invención proporciona partículas de dióxido de silicio o titanio cargadas negativamente, utilizadas para la preparación de derivados de fórmula general (I):



en la que las partículas aniónicas $(MO_2)^-$ se autoensamblan mediante interacción electrostática con dos especies antibacterianas cargadas positivamente (A^{m+}) , que incluyen cationes clorhexidina y complejos de plata catiónicos de fórmula $Ag-L$, autoensamblados mediante fuerzas electrostáticas con la superficie de dichas partículas aniónicas.

El beneficio proporcionado por dichos derivados antibacterianos es por lo menos doble: la unión electrostática de la especie A^{m+} activa al sustrato cargado negativamente (preferentemente sílice) permite la preparación de formulaciones antibacterianas, por ejemplo en forma de polvos, cremas o gel, en los que la especie activa puede actuar como una barrera antimicrobiana y, por lo tanto, resulta muy útil para la realización de Dispositivos médicos para la utilización tópica, de manera que se mantiene la liberación del ingrediente activo en el tejido o de alguna manera se controla.

Además, la utilización del sustrato aniónico permite la unión simultánea de diferentes especies antibacterianas (A^{m+}) que pueden actuar sinérgicamente, incrementando de esta manera su acción.

A continuación, se describe la presente invención mediante ejemplos, que están destinados a ilustrar mejor la invención, aunque sin limitar el alcance de la misma.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1 (no forma parte de la presente invención) Preparación de $(SiO_2)^-(A^{m+})_y$, donde A^{m+} es el catión NH_4^+ .

El procedimiento general informado permite obtener partículas de sílice cargadas negativamente de diferente tamaño, dependiendo de la proporción entre los componentes de la mezcla de reacción, tales como agua, etanol, amonio y tetraetoxisilano (TEOS), tetrapropoxisilano, tetrabutoxisilano o tetrapentoxisilano. Se utilizó amonio como el catalizador. En muchos casos, puede aplicarse mediante la adición de soluciones alcohólicas saturadas de amonio al recipiente de reacción. En otros casos, puede añadirse directamente en solución acuosa.

Se mezclan en matraces de Erlenmeyer con tapón esmerilado alcohol etanol puro o mezclas de alcoholes y solución de amonio alcohólica saturada o amonio acuoso y agua. Después, puede añadirse el silicato de alquilo y los matraces se montan en un agitador o en un baño de agua bajo vibración ultrasónica. Las preparaciones también pueden producirse manteniendo la mezcla de reacción bajo agitación magnética.

Tras la adición de, por ejemplo, TEOS, se observa la apariencia de sílice blanco en unos cuantos minutos más. La reacción puede continuarse durante 120 a 240 minutos, después de los cuales puede separarse el precipitado mediante filtración, lavarse varias veces con etanol y acetona, hasta la neutralidad de los líquidos de lavado, y secarse en un horno a 60-100°C durante 24 h.

Preferentemente, se utilizan las proporciones siguientes de los reactivos: etanol al 95%, 350 ml; agua destilada, 250 ml; hidróxido amónico concentrado, 100 ml; TEOS, 300 ml. Bajo estas condiciones, la cantidad de polvos secos obtenidos es del orden de 82-83 g. El análisis elemental de los polvos proporciona: 0,32% de N, que, considerando el peso atómico del nitrógeno, permite concluir la presencia de aprox. 0,023 cargas negativas/100 g de producto que portan los grupos Si-O^- de superficie. En preparaciones repetidas, manteniendo las proporciones anteriormente indicadas entre reactivos, se observó un % de nitrógeno en el intervalo de 0,30 a 0,40%. Se llevó a cabo el análisis de los tamaños de las partículas que componían los polvos mediante la utilización de un instrumento Zetasizer Malver 7.01. Las mediciones se realizaron de suspensiones de polvos de sílice en agua neutra tras la irradiación de ultrasonidos durante 30 min. La distribución de tamaños medios obtenida se encontraba en el intervalo de 680 ± 80 nm (fig. 2) y el potencial Zeta era de -62 ± 5 V (fig. 3).

Ejemplo 2: preparación de $(\text{SiO}_2)^-(\text{A}^{m+})_y$, donde A^{m+} es el catión clorhexidina.

Se suspendieron 20 g de sílice aniónico preparado según el Ejemplo 1 en 200 ml de solución que contenía 160 ml de etanol y 40 ml de una solución de digluconato de clorhexidina al 20% en agua. Tras 30 min de agitación, se añadieron 100 ml de acetona y la suspensión se mantuvo bajo agitación durante 30 min adicionales. Se separó el producto sólido mediante filtración, se secó en primer lugar al vacío y después en un horno a 50°C durante 12 h. Se obtuvieron 25,7 g de producto final.

El análisis elemental proporcionó un % de C de 10%, que corresponde a aproximadamente 20% de clorhexidina en el producto.

El análisis de tamaños de las partículas que componían el producto de sílice-clorhexidina proporcionó una distribución de tamaños medios de 840 ± 90 nm (fig. 4) y el potencial Zeta era de $+25 \pm 6$ V (fig. 5), lo que es consistente con la unión del dicatión clorhexidina a la superficie de sílice cargada negativamente.

Ejemplo 3: preparación de $(\text{SiO}_2)^-(\text{A}^{m+})_y$, donde A^{m+} es el complejo de plata catiónico Ag-L, con L = hidrocloreuro de 2-mercapto-4-metilpirimidina.

Se suspendieron 20 g de sílice aniónico preparado según el Ejemplo 1 en 200 ml de una solución de etanol que contenía 81,3 mg disueltos del ligando (hidrocloreuro de 2-mercapto-4-metilpirimidina). La suspensión se mantuvo bajo agitación durante aprox. 2 h, seguido de la adición de una cantidad de 84,9 mg de AgNO_3 disuelto en 50 ml de metanol. El color de la suspensión blanca se torna amarillo tras la adición de los iones de plata, indicando la formación de complejo de plata. Se mantuvo la agitación durante 30 min adicionales, seguido de la separación del sólido mediante filtración y el secado en un horno a 50°C durante 4 h.

El análisis de la plata en el producto sólido realizado mediante espectroscopía de adsorción atómica proporcionó 0,27% de Ag y 0,077% de S, confirmando la unión cuantitativa del complejo de plata cargado positivamente al sílice aniónico.

Ejemplo 4: preparación de $(\text{SiO}_2)^-(\text{A}^{m+})_y$, donde A^{m+} representa tanto el complejo de plata catiónico Ag-L, con L = hidrocloreuro de 2-mercapto-4-metilpirimidina, como el catión clorhexidina

El producto se preparó mediante el procedimiento descrito de manera general en el Ejemplo 2, mediante la utilización como material de partida el aducto de SiO_2 -complejo de plata preparado según el Ejemplo 3.

El análisis elemental del producto proporcionó 0,25% de Ag, 0,073% de S, 11% de C, consistente con la formación cuantitativa del complejo SiO_2 -clorhexidina-plata.

Ejemplo 5 (no forma parte de la presente invención): preparación de $(\text{SiO}_2)^-(\text{A}^{m+})_y$, donde A^{m+} es hidrocloreuro de polihexametileno biguanida (PHMB, por sus siglas en inglés).

Se suspendieron 10 g de sílice aniónico preparado según el Ejemplo 1 en 100 ml de solución que contenía 80 ml de EtOH al 95% y 20 ml de PHMB en agua. Tras 30 min de agitación, se añadieron 200 ml de acetona y se mantuvo la agitación durante 30 min adicionales. Se separó el sólido mediante filtración, se secó al aire y después se secó en un horno a 50°C durante 12 h, proporcionando 12,5 g de producto.

El análisis de tamaños de las partículas de SiO_2 con polímero PHMB unido electrostáticamente proporcionó una distribución de tamaños medios de 3000 ± 360 nm (fig. 7) y un potencial Zeta de $+73 \pm 7$ V (fig. 8), lo que es consistente con la unión del catión polimérico cargado positivamente a la superficie.

Ejemplo 6: actividad antibacteriana de los polvos

Se sometió a ensayo la actividad antibacteriana de los polvos frente a las especies microbianas siguientes.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10536
<i>Enterococcus hirae</i>	ATCC 10541
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231

que se adquirieron de Diagnostic International Distribution SpA.

5 Se preparó una mezcla de diferentes microorganismos con concentraciones en el intervalo de $1,5 \times 10^6$ a $5,0 \times 10^6$ para cada especie. Se sembraron 100 μ l de la mezcla en una placa de Petri que contenía (agar de soja triptona).

10 Se introdujeron inmediatamente en la placa de Petri muestras de los polvos, basados en sílice aniónico con diferentes especies activas adsorbidas, que seguidamente se incubaron a 37°C durante 24 h. Después de este tiempo, se examinó la placa, evaluando la proliferación de colonias y el anillo de inhibición circundante a los polvos antibacterianos.

15 La fig. 8 muestra que, aunque no se observó anillo de inhibición en el caso de los polvos de sílice aniónico en los que el contraión es amonio (fig. 8A), en los otros casos investigados, en los que se adsorbieron cationes antimicrobianos, el tamaño de los anillos de inhibición se incrementó progresivamente, en el orden de los cationes adsorbidos: complejo de plata (fig. 8B) < clorhexidina (fig. 8C) < complejo de plata+clorhexidina (fig. 8D), con un incremento más que aditivo en este último caso.

20 Debido a que estos experimentos se llevaron a cabo mediante la utilización de cantidades comparables de polvos y manteniendo el contenido de plata y clorhexidina a nivel comparable, el grosor incrementado en la fig. 8D es testimonio de la acción sinérgica entre los cationes de clorhexidina y plata sobre las mismas partículas de sílice, que potencian la actividad antimicrobiana de cada componente.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de fórmula (I):



en la que:

M es un átomo de Si o Ti,

$(\text{MO}_2)^-$ representa una partícula de dióxido aniónica que comprende átomos de silicio tetraédricos o átomos de titanio octaédricos, interconectados mediante átomos de oxígeno de puente,

A^{m+} representa un catión de clorhexidina y un complejo catiónico de plata de fórmula Ag-L, en la que L preferentemente se selecciona de: hidrocloreto de 8-mercaptoquinolina opcionalmente sustituido e hidrocloreto de 2-mercapto-4-(alquil C₁-C₆)pirimidina, estando A^{m+} unido a la partícula de dióxido aniónico mediante interacción electrostática, en la que m es la carga de dicha especie activa y está comprendida entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 10,

Y representa el número de especies activas diferentes A^{m+} coadsorbidas en la misma partícula aniónica de dióxido de silicio o titanio, y es igual a 2.

2. Derivado de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que M=Si.

3. Derivado de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por el hecho de que las partículas de dióxido de silicio o titanio aniónicas presentan un diámetro medio de por lo menos 200 nm, preferentemente de 500 nm a 1 μm .

4. Derivado de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que L es hidrocloreto de 2-mercapto-4-metilpirimidina.

5. Derivado de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que A^{m+} es digluconato de clorhexidina y Ag-L, en la que L es hidrocloreto de 2-mercapto-4-metilpirimidina.

6. Derivado de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la utilización a modo de medicamento.

7. Derivado de fórmula (I) para la utilización, según la reivindicación 6, como agente antibacteriano, antimicótico, antivírico o esporicida.

8. Derivado de fórmula (I) para la utilización según la reivindicación 6 o 7 en el tratamiento de irritaciones cutáneas, inflamaciones, abrasiones, excoiraciones y/o quemaduras.

9. Derivado de fórmula (I) para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en el tratamiento de acné, herpes, úlceras de presión, úlceras en la piel, preferentemente úlceras de decúbito.

10. Derivado de fórmula (I) para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 como agente de cicatrización de la piel.

11. Derivado de fórmula (I) para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 como agente antibacteriano para el tratamiento de enfermedades debidas a por lo menos uno de los microbios seleccionados de: VHS-1 (virus del herpes simplex 1), adenovirus, poliovirus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* D1, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* MR, *Staphylococcus aureus* MS, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.

12. Composición farmacéutica que comprende el derivado de fórmula (I) tal como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en mezcla con por lo menos un excipiente y/o portador fisiológicamente aceptable, y opcionalmente, con por lo menos otro ingrediente activo farmacéutico.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en forma de una crema, un gel, una espuma o unos polvos.

14. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 12 a 13, para la administración tópica.

15. Procedimiento para la preparación del derivado de fórmula (I), según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la interacción electrostática de partículas de sílice aniónicas de fórmula general $(\text{MO}_2)^-$, en la que M es un átomo de Si o Ti, con un tp de por lo menos 200 nm, con dos especies A^{m+} cargadas positivamente, un catión clorhexidina y un complejo de plata catiónico de fórmula Ag-L, en presencia de un sistema de solventes alcohólicos.

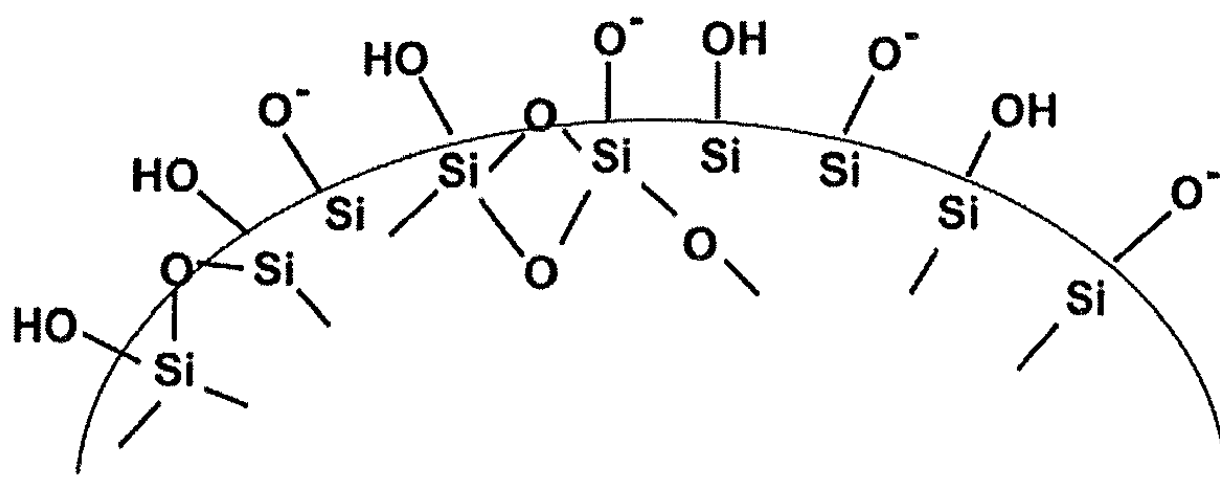


Fig. 1

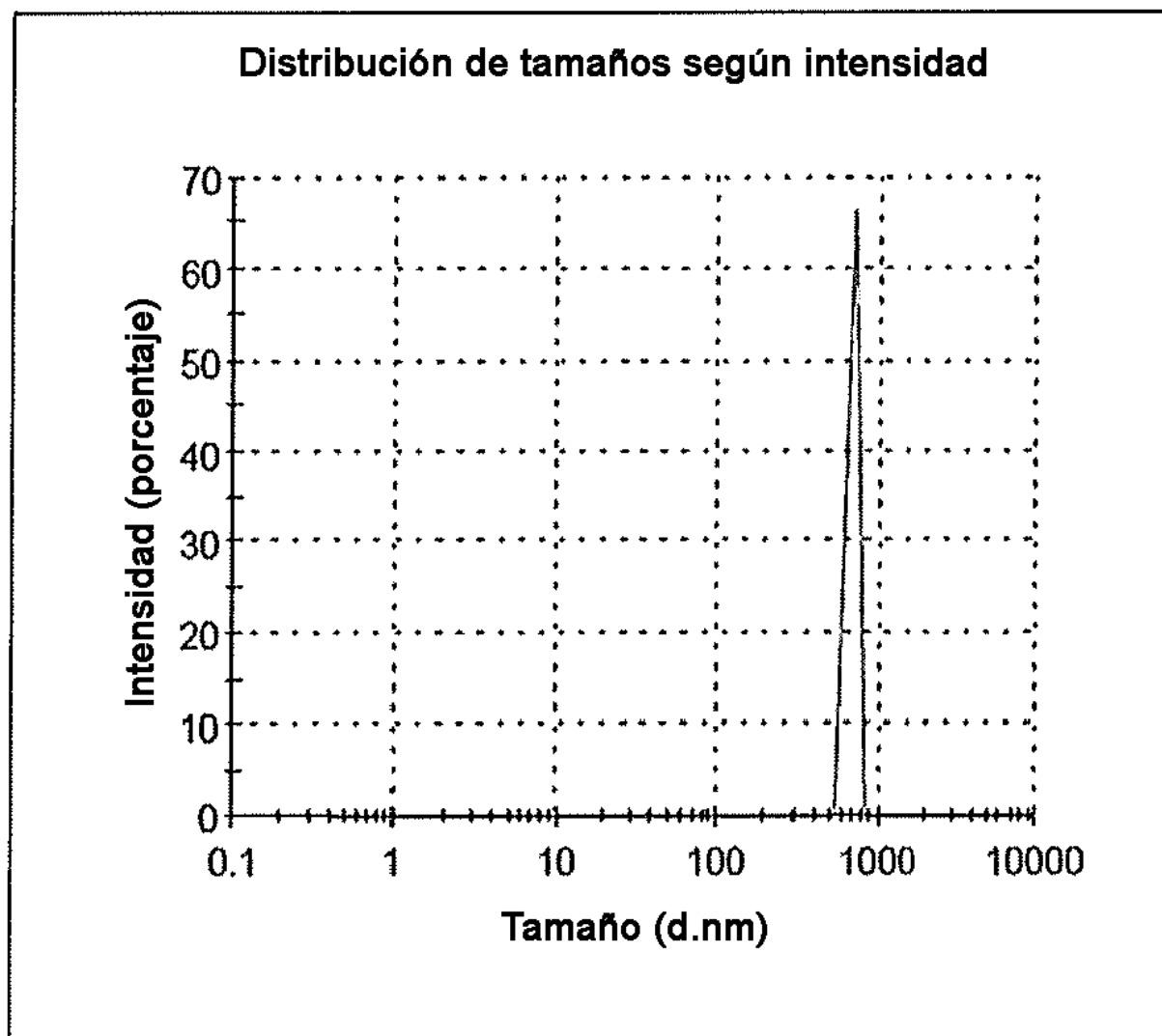


Fig. 2

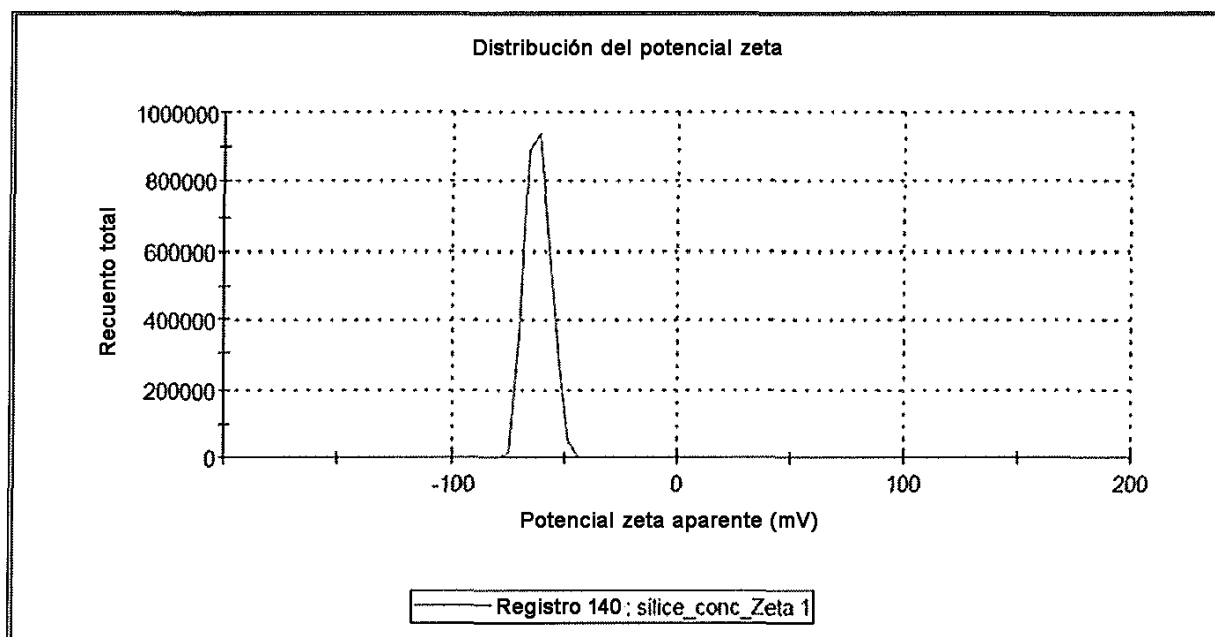


Fig. 3

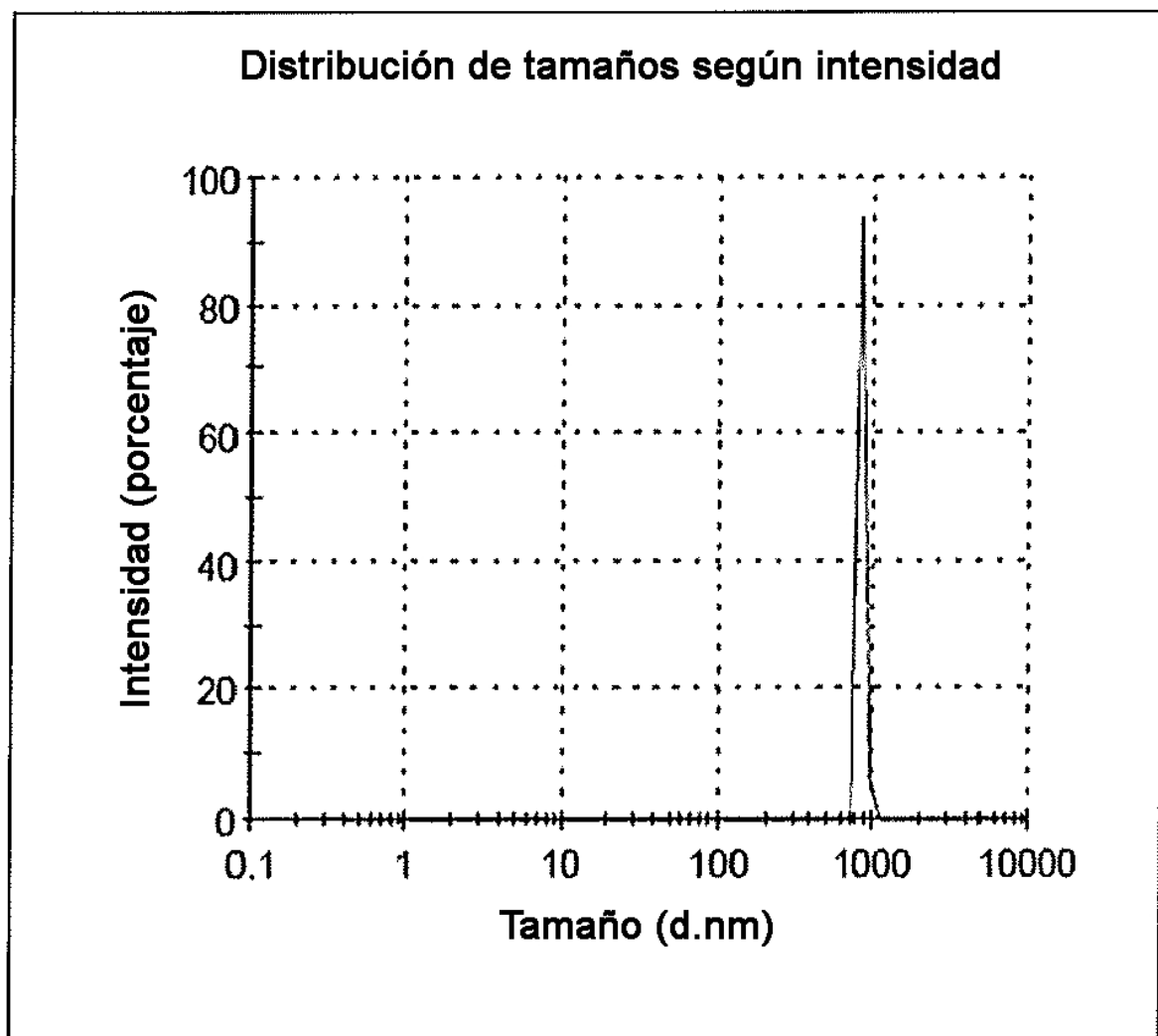


Fig. 4

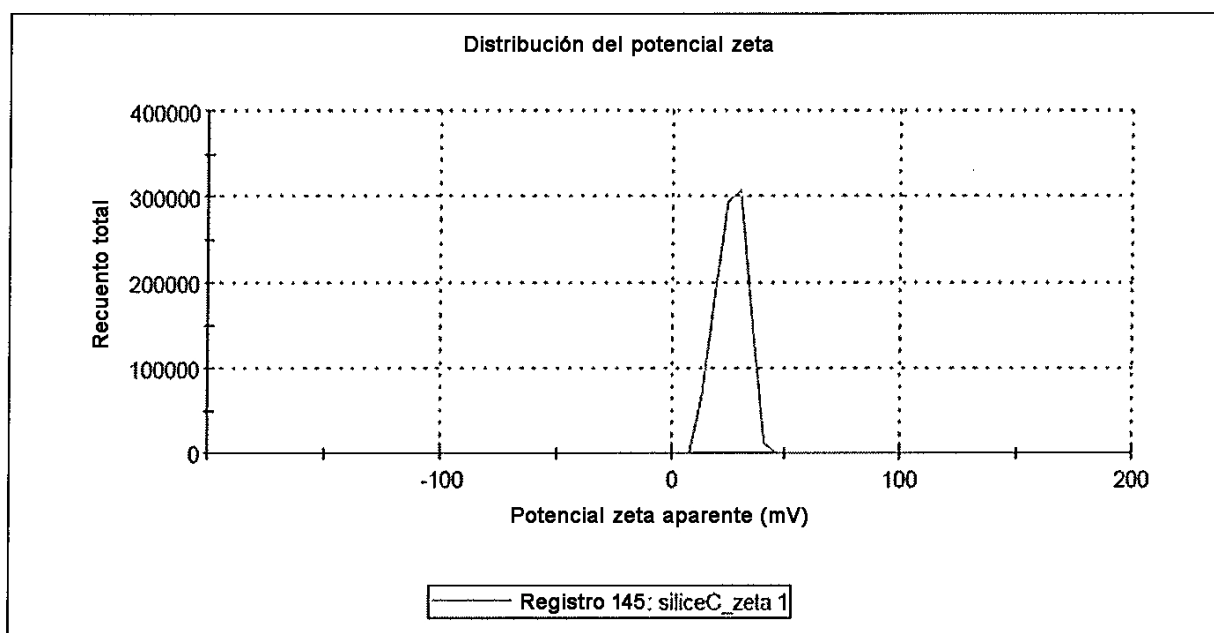


Fig. 5

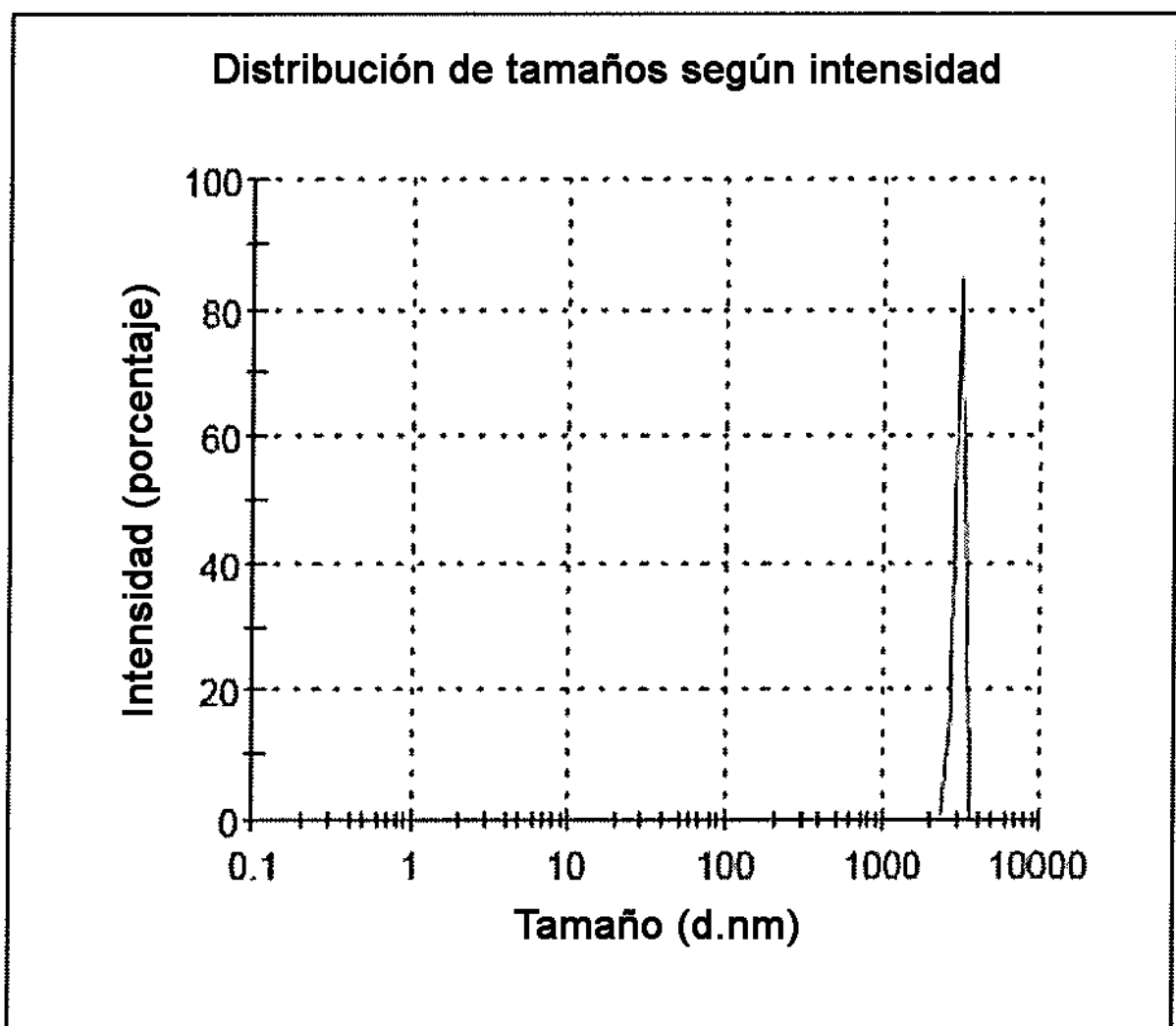


Fig. 6

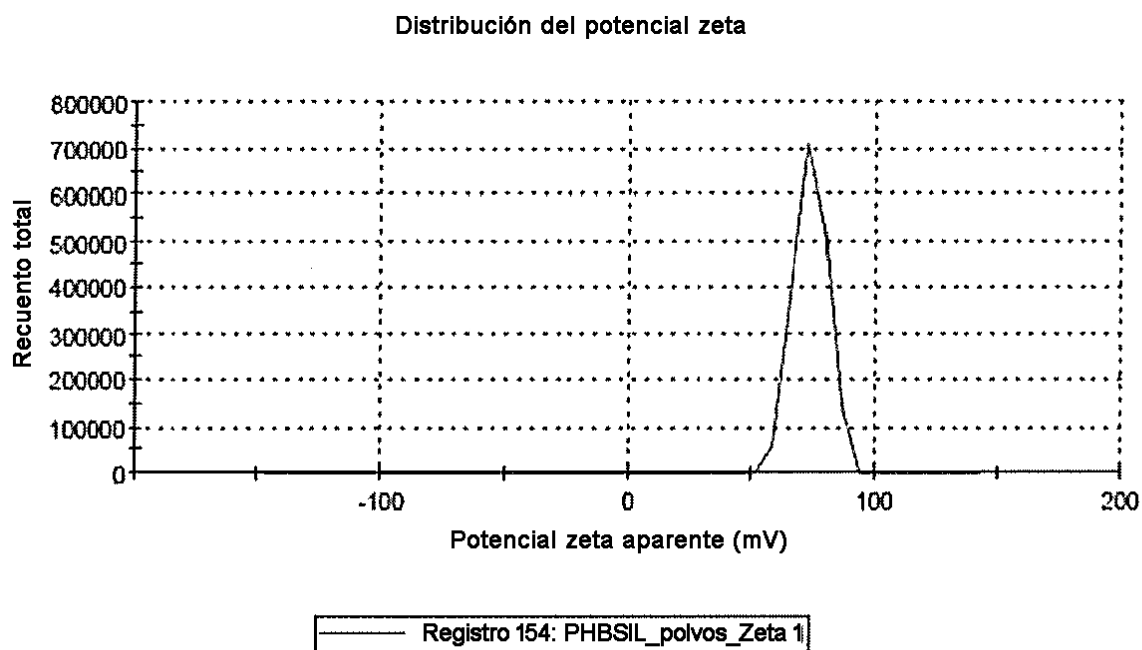


Fig. 7

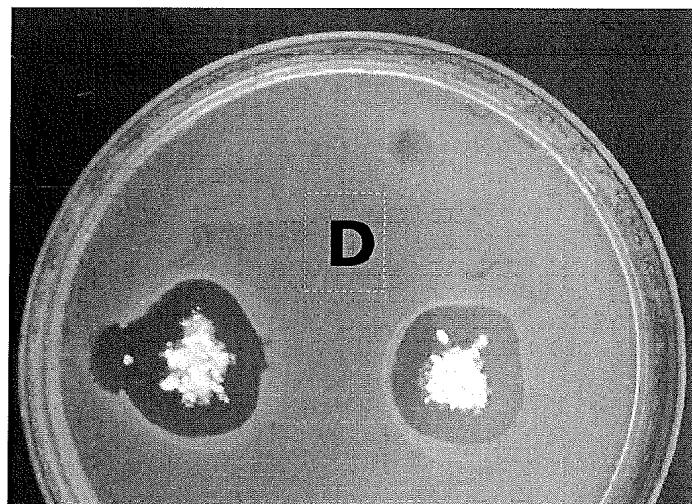
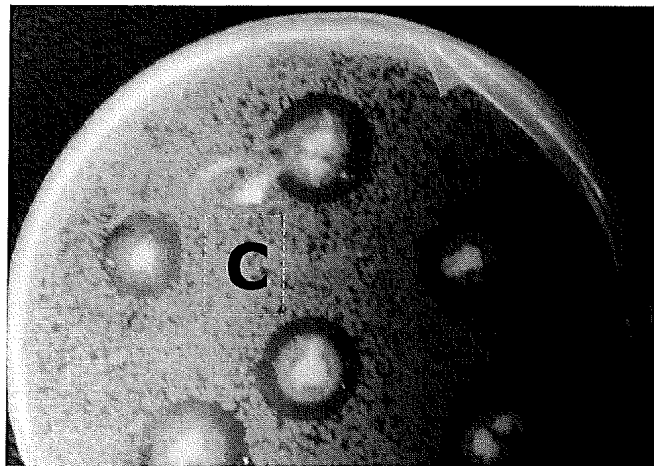
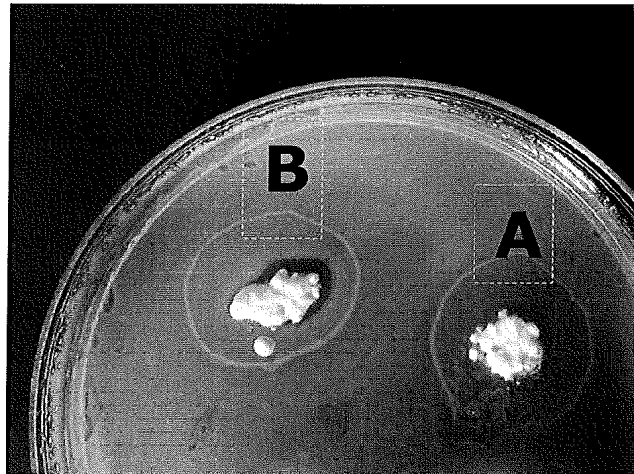


Fig.8a-d