(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 771 477**

(51) Int. CI.:

A61L 17/00	(2006.01)	***A61L 31/16***	(2006.01)
A61L 17/10	(2006.01)	***C08K 3/00***	(2008.01)
A61L 17/12	(2006.01)	***C08K 3/08***	(2006.01)
A61L 24/00	(2006.01)	***C08K 5/098***	(2006.01)
A61L 24/04	(2006.01)	***C08L 67/04***	(2006.01)
A61L 27/18	(2006.01)		
A61L 27/54	(2006.01)		
A61L 29/06	(2006.01)		
A61L 29/16	(2006.01)		
A61L 31/06	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2011 PCT/US2011/021119**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11088205**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2011 E 11701176 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2523699**

(54) Título: **Composiciones de polímeros antimicrobianos y su uso**

(30) Prioridad:

15.01.2010 US 688435

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ERNETA, MODESTO y
DI LUCCIO, ROBERT

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de polímeros antimicrobianos y su uso

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

Cada vez que se usa un dispositivo médico en un entorno quirúrgico, se crea un riesgo de infección. El riesgo de infección aumenta dramáticamente para dispositivos médicos invasivos o implantables, tales como catéteres intravenosos, injertos arteriales, derivaciones intratecales o intracerebrales y dispositivos protésicos, que crean un portal de entrada para los patógenos mientras están en contacto íntimo con tejidos y fluidos corporales. La aparición de infecciones en el sitio quirúrgico a menudo se asocia con bacterias que colonizan el dispositivo médico. Por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundante pueden ingresar al sitio quirúrgico y adherirse al dispositivo médico. Las bacterias pueden usar el dispositivo médico implantado como una vía hacia el tejido circundante. Tal colonización bacteriana en el dispositivo médico puede conducir a infección y morbilidad y mortalidad al paciente.

Se han desarrollado varios procedimientos para reducir el riesgo de infección asociada con dispositivos médicos invasivos o implantables que incorporan metales antimicrobianos o sales metálicas en los dispositivos médicos. Dichos dispositivos proporcionan deseablemente niveles efectivos del metal antimicrobiano mientras se usa el dispositivo.

Durante muchos años, la plata y las sales de plata se han utilizado como agentes antimicrobianos en aplicaciones médicas. Dichas aplicaciones médicas incluyen el uso de soluciones acuosas de nitrato de plata para prevenir la infección ocular en los recién nacidos. Las sales de plata también se han utilizado para prevenir y controlar infecciones como la conjuntivitis, la uretritis y la vaginitis.

Además, la plata y las sales de plata se han utilizado como agentes antimicrobianos junto con dispositivos médicos, como catéteres, cánulas y endoprótesis vasculares. Típicamente, la plata o la sal de plata se deposita directamente sobre la superficie del dispositivo médico a través de técnicas de recubrimiento convencionales, tales como recubrimiento por vapor, recubrimiento por pulverización catódica o recubrimiento por haz de iones.

Por ejemplo, el documento WO 2004054503A2 y la patente de Estados Unidos n.º 6,878,757 concedida a Roby describen recubrimientos antimicrobianos aplicables a las suturas en las que el recubrimiento comprende (i) mezclas de copolímeros de caprolactona y estearato de plata, y (ii) mezclas de copolímeros de épsilon-caprolactona, monómero bioabsorbible y lactilato de estearoilo de sodio o la sal de plata del lactilato de estearoilo, respectivamente. La sal de plata en ambas referencias permanece en forma de sal en la matriz de copolímero, y los iones de plata se liberan en un ambiente objetivo desde el recubrimiento por solubilización de la sal de plata en el ambiente objetivo. A su vez, la solubilidad de la sal de plata es una función de la naturaleza del medio ambiente donde se entrega, y de factores como la concentración de iones contrarios y la fuerza iónica del ambiente objetivo.

La patente de Estados Unidos n.º 6,881,766 concedida a Hain describe suturas fabricadas y / o recubiertas con composiciones que incluyen vidrio soluble en agua. El vidrio soluble en agua incluye opcionalmente un agente terapéutico, por ejemplo, plata, para promover la reparación de heridas. La plata en este caso puede incorporarse en forma de una sal de plata inorgánica tal como óxido de plata, nitrato de plata u ortofosfato de plata. Similar a la referencia descrita anteriormente, la liberación de los iones de plata en el ambiente objetivo puede depender de la solubilidad de la sal de plata en el ambiente objetivo.

También se ha descubierto que otros metales, tales como cinc, cobre, magnesio y cerio, poseen propiedades antimicrobianas, tanto solos como en combinación con plata, algunos de los cuales exhibieron beneficios sinérgicos de sus combinaciones. Se ha demostrado que estos y otros metales proporcionan un comportamiento antimicrobiano incluso en pequeñas cantidades.

Otros procedimientos para recubrir metales antimicrobianos o sales metálicas sobre un sustrato implican la deposición o electrodeposición del metal o la sal metálica de la solución. Las técnicas adicionales para incorporar metal en un dispositivo médico incluyen sumergir, pulverizar o cepillar una solución líquida del metal o sal metálica sobre un polímero, por ejemplo, en forma de gránulos, antes de procesar el dispositivo médico. Alternativamente, una forma sólida del metal o sal metálica se puede mezclar con una resina polimérica finamente dividida o licuada,

que luego se moldea en el artículo. Además, el metal o la sal metálica se pueden mezclar con monómeros del material antes de la polimerización.

Sin embargo, los problemas asociados con los dispositivos médicos que tienen metal o sales metálicas depositadas sobre el mismo mediante técnicas de incorporación convencionales incluyen una mala adhesión del metal o la sal metálica sobre el dispositivo médico, y la falta de uniformidad en la concentración del metal o la sal metálica en todo el recubrimiento. Además, se cree que la deposición o electrodeposición del metal antimicrobiano en un dispositivo médico produce recubrimientos que no liberan fácilmente el metal del recubrimiento y, por lo tanto, requieren contacto directo con microbios en el tejido para tener un efecto antimicrobiano.

La patente de Estados Unidos n.º 6,153,210 concedida a Roberts et al. describe micropartículas poliméricas que contienen iones metálicos, preferentemente iones plata, para el control de la enfermedad periodontal. Las micropartículas pueden estar hechas de poli (lactida-co-glicólido) (PLGA) que tiene un PM de aproximadamente 12.000 Dalton, con el cual los iones metálicos se mezclan o forman complejos. Sin embargo, Roberts et al. no tratan la capacidad de intercambio iónico de sus polímeros, y en cuanto a PLGA que tiene un PM de menos de aproximadamente 10.000 Dalton.

El documento WO2006125125 (A2) describe una composición antimicrobiana que comprende: un complejo de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano en el que el poliéster aniónico tiene al menos un grupo ácido carboxílico. El documento WO9601231 (A1) describe el agua que se trata con iones de plata como un agente antimicrobiano, acompañado de un agente complejante para hacer que los iones de plata sean más efectivos, más estables o ambos.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una composición antimicrobiana en la que el mecanismo de liberación de iones metálicos en el entorno objetivo no dependa de la solubilización en el entorno objetivo. Más particularmente, existe la necesidad de una composición antimicrobiana que exhiba actividad inmediata al contacto con fluidos en el cuerpo humano. Además, es deseable tener una composición antimicrobiana que se adhiera bien a los dispositivos médicos, así como dispositivos médicos antimicrobianos que tengan una distribución uniforme de metal o sales metálicas en todas partes.

Sumario de la invención

En una realización, la presente solicitud se refiere a una composición antimicrobiana que comprende un complejo iónico de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano, en el que el poliéster aniónico tiene una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 0,19 meq / g a aproximadamente 1,0 meq / g, en el que la composición contiene de 20.000 ppm a 96.000 ppm en peso del metal antimicrobiano, y en el que el metal antimicrobiano es plata.

En otra realización, la composición antimicrobiana tiene un poliéster aniónico que tiene un peso molecular promedio en peso (PM) entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 7.200 Dalton.

La composición contiene de aproximadamente 20.000 ppm a aproximadamente 96.000 ppm en peso del metal antimicrobiano.

Convenientemente, el poliéster aniónico se prepara a partir de una polimerización de apertura de anillo de monómeros de lactona alifáticos polimerizados en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador aniónico.

Preferentemente, el monómero de lactona alifática se selecciona del grupo que consiste en glicólido, carbonato de trimetileno, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,3-dioxan-2-ona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, α, α-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3, 3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, γ-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-dioxepan-2- uno, 6,8-dioxabiciclooctano-7-ona y combinaciones de los mismos.

Ventajosamente, el iniciador aniónico se selecciona del grupo que consiste en alfa-hidroxiácidos, ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico, β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ-hidroxiácidos, ε-hidroxiácidos, ácido ε-hidroxicaproico, polihidroxiácidos, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucorónico, y está presente en una relación molar de monómero de lactona a iniciador entre aproximadamente 10 y 30.

Preferentemente, la relación molar de monómero de lactona a iniciador está entre aproximadamente 10 y 25.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo médico que comprende una composición antimicrobiana según la presente invención.

Ventajosamente, el dispositivo médico está en forma de fibra, malla, polvo, microesferas, escamas, esponja, espuma, tela, tela no tejida, estera tejida, una película, dispositivo de anclaje de sutura, sutura, catéter, grapa, tachuela quirúrgica, clips, placa y tornillo, dispositivo de suministro de medicamentos, barrera de prevención de adhesión y adhesivo tisular.

Preferentemente, el poliéster aniónico tiene un peso molecular promedio en peso (PM) entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 7.200 Dalton.

Convenientemente, la composición contiene de aproximadamente 20.000 ppm a aproximadamente 96.000 ppm en peso del metal antimicrobiano.

En otra realización, la presente solicitud está dirigida a un procedimiento para hacer un complejo iónico de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano que comprende: realizar una polimerización de apertura de anillo de uno o más monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un aniónico iniciador en una relación molar de monómero de lactona a iniciador entre aproximadamente 10 y 30; recuperar el poliéster aniónico que tiene una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 0,19 meq / g a aproximadamente 1,0 meq / g; conducir un intercambio iónico entre grupos de ácido carboxílico en dicho poliéster aniónico y dicho metal antimicrobiano mediante la adición de 20,000 ppm a 96,000 ppm en peso del metal antimicrobiano, en el que dicho metal antimicrobiano es plata; y recuperar dicho complejo iónico de dicho poliéster aniónico y dicho metal antimicrobiano.

Preferentemente, el monómero de lactona alifática se selecciona del grupo que consiste en glicólido, carbonato de trimetileno, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,3-dioxan-2-ona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, α, α-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3, 3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, γ-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-dioxepan-2- uno, 6,8-dioxabicicloctano-7-ona y combinaciones de los mismos.

Ventajosamente, el iniciador aniónico se selecciona del grupo que consiste en alfa-hidroxiácidos, ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico, β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ-hidroxiácidos, ε-hidroxiácidos , ácido ε-hidroxicaproico, polihidroxiácidos, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucorónico.

En otra realización, el intercambio iónico se realiza en una solución de dicho metal antimicrobiano en un alcohol soluble acuoso seleccionado del grupo que consiste en etanol, alcohol n-propílico y alcohol isopropílico.

Descripción detallada

En el presente documento se proporciona una composición antimicrobiana que comprende un complejo iónico de un polímero aniónico con un metal antimicrobiano. La composición antimicrobiana comprende un complejo de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano, en el que las moléculas de poliéster aniónico tienen al menos un grupo de ácido carboxílico que puede ser lineal o ramificado.

El término "complejo", como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla íntima a escala molecular, con enlaces iónicos o electrostáticos entre los iones metálicos antimicrobianos y los grupos de ácido carboxílico del polímero aniónico. El complejo comprende preferentemente una sal formada entre el polímero aniónico y los iones metálicos.

El poliéster aniónico puede ser absorbible o no absorbible, y puede sintetizarse a través de la polimerización por apertura de anillo de monómeros de lactona alifática. Específicamente, los monómeros de lactona alifática se polimerizan en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador. El proceso de polimerización de apertura de anillo es bien conocido en la técnica, como se describe con más detalle en la patente de Estados Unidos n.º 4,289,873 concedida a Kubo et al.

Los monómeros de lactona alifática típicos que se pueden utilizar para sintetizar el poliéster aniónico descrito aquí, y de los cuales se derivan las unidades repetitivas del poliéster aniónico, se seleccionan del grupo que consiste en glicólido, carbonato de trimetileno, L-lactida, D-lactida, DL -lactida, mesolactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,3-dioxan-2-ona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, α, α-dietilpropiolactona, etileno carbonato, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, γ-butirolactona, 1,4-dioxepan-2 -uno, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-dioxepan-2-ona, 6,8-dioxabicicloctano-7-ona y combinaciones de los mismos.

Los catalizadores organometálicos incluyen titanatos y circonatos, y preferentemente compuestos de organoestaño tales como cloruro estannoso y octoato estannoso.

Los iniciadores son compuestos que contienen al menos un grupo de ácido carboxílico, y al menos otro grupo reactivo tal como un grupo hidroxilo o una amina. Los iniciadores típicos, adecuados para la síntesis de un poliéster

aniónico que tiene grupos de ácido carboxílico, son alfa-hidroxiácidos tales como ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico, β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ -hidroxiácidos y ε-hidroxiácidos tales como ácido ε-hidroxicaproico. Los iniciadores preferibles contienen al menos un grupo de ácido carboxílico y un grupo hidroxilo primario, tal como ácido glicólico. El grupo alcohol participa fácilmente en una reacción que incorpora el iniciador en la cadena de crecimiento. Los iniciadores típicos adecuados para la síntesis de poliésteres ramificados con al menos un grupo ácido carboxílico son los polihidroxiácidos, tal como ácido glucorónico.

En ciertas realizaciones, el poliéster aniónico puede tener solo un grupo de ácido carboxílico por molécula. Tales poliésteres aniónicos se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 4,201,216 y 4,994,074.

Los poliésteres aniónicos incluyen homopolímeros y copolímeros de lactida y glicólido, es decir, polilactida, poliglicólido y copolímeros de lactida y glicólido entre sí y con otros monómeros reactivos; poli (p-dioxanona); poli (oxalato de alquileno); copolímeros de acetatos de vinilo con ácidos carboxílicos insaturados tales como ácidos crotónico, acrílico y metacrílico; y mezclas de tales polímeros. Los polímeros particularmente preferidos son los copolímeros de lactida y glicólido, que contienen de aproximadamente 15 a 85 % de lactida, y tienen una viscosidad inherente de aproximadamente 0,5 a 4,0 medida como una solución de 0,1 por ciento en hexafluoroisopropanol a 25 °C. Estos polímeros son insolubles en agua, se absorben rápidamente y son solubles en muchos dIsolventes orgánicos comunes, tales como acetona, cloroformo, tolueno, xileno y 1,1,2-tricloroetano.

También es posible producir otros poliésteres aniónicos de manera similar con terpolímeros, tetrámeros y similares, a partir de bloques de construcción que incluyen, entre otros, glicólido, lactida, épsilon-caprolactona, carbonato de trimetileno y p-dioxanona.

De acuerdo con la presente invención, los poliésteres aniónicos que son particularmente adecuados para su uso en la formación de composiciones antimicrobianas pueden formarse en el proceso de polimerización de apertura de anillo controlando la relación iniciadora (RI). El término "relación iniciadora", como se usa en el presente documento, se refiere a los moles totales de monómero divididos por los moles totales de iniciador. Generalmente, cuanto menor es la RI (es decir, cuanto mayor es la cantidad de iniciador en relación con el monómero), menor es el peso molecular del polímero así formado.

Según la presente invención, la RI está preferentemente entre aproximadamente 10 y 30, o incluso entre aproximadamente 10 y 25, o incluso entre aproximadamente 10 y 15, lo que da como resultado poliésteres aniónicos que tienen pesos moleculares promedio en peso (PM) de menos de aproximadamente 10.000 Dalton, preferentemente menos de aproximadamente 5.000 Dalton.

Se puede formar un poliéster aniónico que es un copolímero de épsilon-caprolactona y glicólido usando ácido glicólico como iniciador y octoato estannoso como catalizador. La polimerización puede realizarse en un proceso discontinuo que permite la formación de un copolímero aleatorio. Sin embargo, también es posible llevar a cabo la polimerización de tal manera que permita la formación de un copolímero de semibloque. La relación iniciadora puede variar para permitir que uno obtenga un peso molecular que haga que el copolímero final esté en una forma utilizable. Por ejemplo, la relación iniciadora puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 600, correspondiente a un peso molecular promedio en número (Mn) de aproximadamente 575 a aproximadamente 43,000, respectivamente. Cuando el poliéster aniónico se usa para preparar un recubrimiento sobre un sustrato tal como un dispositivo médico, la relación iniciadora puede variar de aproximadamente 10 a 30, correspondiente a un Mn de aproximadamente 1.150 a aproximadamente 3.450, respectivamente. El peso molecular del copolímero puede variar mucho dependiendo de su aplicación final.

Se puede formar un poliéster aniónico que es una poli- (épsilon-caprolactona) que se polimeriza con ácido glicólico como iniciador, y en consecuencia se termina con un grupo de ácido carboxílico. Por ejemplo, la relación iniciadora puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 600, correspondiente a un Mn de aproximadamente 575 a aproximadamente 34.000, respectivamente. Cuando el poliéster aniónico se usa para preparar un recubrimiento sobre un sustrato tal como un dispositivo médico, la relación iniciadora varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, correspondiente a un Mn de aproximadamente 1.150 a aproximadamente 3.450, respectivamente.

Se puede formar un poliéster aniónico que es un copolímero formado a partir de lactida y glicólido con ácido glicólico como iniciador. La relación iniciadora varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 200, que corresponde a un Mn de aproximadamente 1.170 a aproximadamente 22.000, respectivamente.

Cuando el número de grupos de ácido carboxílico es deseablemente 2 o más, se puede proporcionar un iniciador que hará que el poliéster aniónico forme, por ejemplo, una estructura ramificada. Los ejemplos de tales iniciadores incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico, ácido cítrico y similares. La estructura ramificada puede tener uno o más grupos de ácido carboxílico en una o más ramas en la cadena principal o cadena lateral del polímero. Incluso pueden tener la forma de un dendrímero o una estructura de estrella.

Ventajosamente, los poliésteres aniónicos de la presente invención tienen capacidades de intercambio iónico (CII) inusualmente altas, tales como de aproximadamente 0,19 meq / ga aproximadamente 1,0 meq / g, preferentemente de aproximadamente 0,24 a aproximadamente 0,8 meq / g, o incluso de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8 meq / g; cuanto mayor son las CII, mayor es la cantidad de metal antimicrobiano que puede intercambiarse por el átomo de hidrógeno de los grupos de ácido carboxílico libre de las cadenas poliméricas.

Por ejemplo, los poliésteres aniónicos desvelados en el presente documento pueden formar composiciones antimicrobianas que tienen de aproximadamente 20.000 ppm a aproximadamente 96.000 ppm, preferentemente de aproximadamente 25.000 ppm a aproximadamente 85.000 ppm, o incluso de aproximadamente 30.000 ppm a aproximadamente 85.000 ppm en peso (basado en la composición como un todo) de metal antimicrobiano.

Las elevadas CII de los polímeros desvelados en el presente documento se deben, en parte, a los pesos moleculares relativamente bajos de las cadenas de polímeros, cada uno de los cuales está terminado por al menos un grupo de ácido carboxílico libre. Por lo tanto, sobre una base de peso por unidad, los poliésteres aniónicos de la presente invención tienen muchos más sitios de ácido carboxílico libres para el intercambio iónico que los polímeros similares de mayor peso molecular.

Los poliésteres aniónicos formados por el proceso descrito en el presente documento tienen pesos moleculares promedio en peso (Mw) por debajo de aproximadamente 10.000 Dalton, preferentemente por debajo de aproximadamente 5.000 Dalton, o entre aproximadamente 1.000 a aproximadamente 8.000 Dalton, o incluso entre aproximadamente 2.000 a aproximadamente 7.200 Dalton. Suponiendo una distribución de peso molecular normal, el Mw es aproximadamente el doble del peso molecular promedio en número (Mn) de estos poliésteres aniónicos.

Las CII de los poliésteres aniónicos desvelados en el presente documento se mejora aún más mediante la selección de los iniciadores aniónicos descritos anteriormente, que tienen grupos de ácido carboxílico en un extremo de los mismos, y al menos otro grupo reactivo, como amina o hidroxilo, de modo que el otro el grupo reactivo se incorpora a la cadena principal de poliéster aniónico y el grupo de ácido carboxílico del iniciador está disponible para el intercambio iónico.

A modo de comparación, se analizó el poliéster PLGA descrito en el Ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos n. 6,153,21. El PLGA se describe como un copoliéster láctico:glicólico 50:50 de PM 12.000, proporcionado por Boehringer Ingelheim Chemicals como "RG502H". Las especificaciones de RG502H están disponibles en www.resomer.com e indican que el poliéster tiene un índice de acidez de 6 mg de KOH / g. Los cálculos posteriores de este índice de acidez revelan los siguientes datos para RG502H:

RI = 72

Mn = 9354

Mw ~ 18.700

CII = 0,107 meq / g

Ppm máx. de Ag = 11.403.

Claramente, los poliésteres aniónicos desvelados en el presente documento tienen un CII mucho mayor que permite cargas de metal antimicrobiano mucho mayores y una actividad antimicrobiana mejorada en comparación con RG502H.

Los iones metálicos antimicrobianos (M) a los que se hace referencia en el presente documento son iones de metal plateado que tienen eficacia antimicrobiana. La fuente del ion metálico antimicrobiano en el complejo con el polímero aniónico incluye, pero no se limita a, metal elemental, compuestos metálicos, aleaciones o mezclas de los mismos.

La plata es especialmente potente como metal antimicrobiano contra un amplio espectro de microorganismos. Preferentemente, la fuente del metal antimicrobiano en el complejo con el polímero aniónico es plata elemental, aleaciones de plata, un compuesto de plata o mezclas de los mismos. El compuesto de plata al que se hace referencia en este documento es un compuesto que comprende un ion de plata, unido a otra molécula a través de un enlace covalente o no covalente. Los ejemplos de compuestos de plata incluyen, entre otros, sales de plata formadas por iones de plata con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acéticos y ácidos grasos) o ácidos inorgánicos, tales como sulfadiazina de plata ("AgSD"), óxido de plata ("Ag_2O"), carbonato de plata ("Ag_2CO_3"), desoxicolato de plata, salicilato de plata, yoduro de plata, nitrato de plata ("$AgNO_3$"), paraaminobenzoato de plata, paraaminosalicilato de plata, acetilsalicilato de plata, ácido etilendiaminotetraacético de plata ("Ag EDTA "), picrato de plata, proteína de plata, citrato de plata, lactato de plata, acetato de plata y laurato de plata.

El complejo de un poliéster aniónico y un metal antimicrobiano se puede hacer tratando un poliéster aniónico con una solución de la fuente del metal antimicrobiano. Por ejemplo, el poliéster aniónico puede estar en forma de fibras

sólidas, láminas, esponjas o telas. En ciertas realizaciones, el poliéster aniónico es un intercambiador iónico. En otras realizaciones, el poliéster aniónico puede estar en forma de ácido libre, en cuyo caso, por ejemplo, la fuente del metal antimicrobiano puede ser una sal de un ácido débil, por lo que el poliéster aniónico está al menos parcialmente complejado por la sal metálica. Cuando se usan sales de plata de ácidos débiles, por ejemplo, el ion de plata se intercambia por un protón en el poliéster aniónico y parte de la sal se convierte en un ácido débil. Cuando se usan sales de plata en exceso de la cantidad estequiométrica requerida por el intercambiador de aniones, la mezcla de ácido débil y sal en la solución da como resultado una solución tamponada que mantiene un pH bastante constante y controla el grado de reacción de intercambio. Se establece una reacción de equilibrio mediante la cual los iones de plata se unen a la porción ácida del poliéster y también a las moléculas de sal. El exceso de sales de plata y el ácido débil permanecen en solución, mientras que los iones de plata permanecen unidos al poliéster aniónico sólido. El poliéster anónico sólido se separa entonces convenientemente de la solución líquida / plata. Procesos similares se describen en el documento EP-A-0437095.

La reacción de intercambio se puede llevar a cabo solo en agua o alcohol, pero preferentemente se lleva a cabo en mezclas de agua y alcoholes. El uso de una mezcla de agua y alcohol proporciona una buena solubilidad para sales ácidas débiles, y el alcohol mejora la capacidad del poliéster aniónico para hincharse durante la reacción de intercambio. De este modo, se retienen las propiedades físicas (por ejemplo, la resistencia mecánica inherente) del poliéster aniónico. El alcohol isopropílico es el alcohol preferido porque muchas de las sales de plata mencionadas anteriormente tienen buena solubilidad en combinación con agua. Preferentemente, la relación molar de alcohol a agua está en el intervalo de aproximadamente 9:1 a 1:9. Si la solución se vuelve demasiado rica en alcohol, es posible que algunas sales ya no sean solubles, especialmente si el alcohol no es metanol. Son alcoholes adecuados los monoalcoholes o polialcoholes C_2-C_{12} lineales y ramificados, incluidos, pero sin limitaciones, alcohol n-propílico y etanol.

La cantidad de sal metálica utilizada es generalmente aproximadamente igual o hasta el doble de la cantidad estequiométrica de contenido de ácido carboxílico del poliéster. Alternativamente, se puede usar una segunda carga de una cantidad estequiométrica de sal metálica si la reacción se recarga con disolvente nuevo y sal después de que la primera carga alcance un pH constante. El material con pH elevado se lava luego para eliminar el exceso de sal metálica y los iones del mismo.

La composición antimicrobiana de la presente invención proporciona la ventaja de una cinética de liberación variable para los iones metálicos antimicrobianos. Estas cinéticas de liberación variable permiten una liberación inicial de metal antimicrobiano que proporciona actividad antimicrobiana inmediatamente después de la inserción en un ambiente acuoso, seguido de una liberación continua y prolongada del metal antimicrobiano de la composición, lo que resulta en una actividad antimicrobiana sostenida en el tiempo durante al menos 12 días.

En otro aspecto, la composición antimicrobiana puede contener opcionalmente otros componentes que mejoran la efectividad antimicrobiana de la composición, o que de otro modo sirven como agentes activos para otros beneficios. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, antimicrobianos adicionales, sales adicionales, cualquier otro excipiente o ingrediente activo que proporcione a las composiciones propiedades beneficiosas o mejore la actividad antimicrobiana de las composiciones. Dichos componentes incluyen, entre otros, agentes antimicrobianos, antibióticos y otros ingredientes activos.

Las composiciones antimicrobianas descritas en el presente documento pueden usarse para recubrir materiales de sustrato. Además, pueden ser parte del recubrimiento que contiene la composición antimicrobiana descrita en este documento. Estos recubrimientos pueden comprender una sola capa o múltiples capas. En otra realización, la composición antimicrobiana también se puede aplicar a un artículo preformado o parte de un artículo de fabricación como un recubrimiento. El artículo recubierto se puede producir, por ejemplo, sumergiendo el artículo en la composición, coextruyendo el artículo, recubriendo con alambre el artículo o rociando el artículo con la composición y luego secando el artículo recubierto.

La composición antimicrobiana puede prepararse por separado y luego aplicarse como un recubrimiento a un sustrato tal como un dispositivo médico. Alternativamente, la composición antimicrobiana puede hacerse *en el lugar*, por ejemplo, recubriendo primero un sustrato como un dispositivo médico con el poliéster aniónico seguido de *en el lugar* tratamiento con una sal solubilizada del metal antimicrobiano, impartiendo así propiedades antimicrobianas al sustrato. Además, se pueden utilizar líquidos orgánicos tales como disolventes orgánicos para facilitar la formación del complejo entre el metal antimicrobiano y el poliéster aniónico.

Las composiciones antimicrobianas descritas en el presente documento pueden usarse solas o en combinación con otros recubrimientos de polímeros para proporcionar propiedades ventajosas a la superficie del sustrato. Estas composiciones también se pueden usar para administrar agentes farmacéuticos adicionales que, por ejemplo, son antiinfecciosos, anticoagulantes, mejoran la cicatrización, son antivirales, antifúngicos, antitrombogénicos o imparten otras propiedades a los sustratos recubiertos.

Las composiciones antimicrobianas también se pueden usar para inhibir el crecimiento de algas, hongos, moluscos o microbios en las superficies. Las composiciones antimicrobianas descritas en el presente documento también se

pueden usar como herbicidas, insecticidas, agentes antiempañantes, agentes de diagnóstico, agentes de detección y antiespumantes.

En otro aspecto, la presente invención incluye un artículo de fabricación que es un dispositivo médico que comprende las composiciones antimicrobianas descritas aquí. En una realización, la composición antimicrobiana se puede usar para formar un artículo o una parte del artículo, por ejemplo mediante hilado, moldeo, fundición o extrusión.

La composición antimicrobiana se puede utilizar para fabricar un dispositivo médico que incluye, entre otros, una fibra, malla, polvo, microesferas, escamas, esponja, espuma, tela, estera tejida, no tejida, una película, dispositivo de anclaje de sutura, sutura, grapa, tachuela quirúrgica, clips, placa y tornillo, dispositivo de administración de medicamentos, barrera de prevención de adhesión y adhesivo tisular.

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

Como se ha tratado anteriormente, el metal antimicrobiano puede formar complejos con el poliéster aniónico en un ambiente de alcohol acuoso. En una realización, el metal antimicrobiano puede incorporarse al poliéster aniónico antes de formar un sustrato tal como un dispositivo médico. En una realización alternativa, el metal antimicrobiano se puede incorporar al poliéster aniónico después de la formación de un sustrato tal como un dispositivo médico. Por ejemplo, el poliéster aniónico puede formar complejos con el metal antimicrobiano sumergiendo, empapando, pulverizando o recubriendo un dispositivo médico con el metal antimicrobiano disperso en un ambiente de alcohol acuoso, como se muestra en los Ejemplos 1 a 3.

Ejemplo 1

Se preparó un poliéster aniónico mediante la polimerización de épsilon-caprolactona y glicólido, usando ácido glicólico como iniciador y catalizador en las cantidades que se dan a continuación:

épsilon-caprolactona	1,8208 moles
glicólido	0,1789 moles
ácido glicólico	0,0666 moles (relación iniciadora 30)
Catalizador:	octoato estannoso 0,33 molar en tolueno

El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución de sólidos al 7 %. Posteriormente, una sutura de poliglactina 910 de tamaño 2/0 se recubrió por inmersión y se secó al aire. La sutura tenía 2,716% en peso de recubrimiento.

En una botella cubierta con papel de aluminio, se mezclaron 201 gramos de agua desionizada y 8 gramos de isopropanol. Posteriormente, se añadieron 1.462 gramos de acetato de plata a la solución acuosa de alcohol y se mezcló con un agitador magnético durante 1 hora y media. Se agregaron 20 gramos más de alcohol isopropílico y se mezclaron para producir una solución de sal de plata. La sutura de poliglactina 910 recubierta de tamaño 2/0 se sumergió en una alícuota de 50 gramos de la solución de sal de plata a temperatura ambiente durante 5 horas. La sutura se aclaró por inmersión en agua desionizada y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como recubrimiento sobre la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata se calculó en 30.480 ppm en peso.

La plata tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) contra *E. coli* de 10 ppm, medido en un medio de crecimiento adecuado y como describen Bhargava, H. et al en el American Journal of Infection Control, junio de 1996, páginas 209-218. La CMI para un agente antimicrobiano particular y un microbio particular se define como la concentración mínima de ese agente antimicrobiano que debe estar presente en un medio de crecimiento adecuado para ese microbio, para que el medio de crecimiento sea inadecuado para ese microbio, es decir, la concentración mínima para inhibir el crecimiento de ese microbio.

En el procedimiento de susceptibilidad de difusión en disco se observa una demostración de esta CMI. Se aplica un disco de papel de filtro u otro objeto impregnado con una cantidad preseleccionada de un metal antimicrobiano particular a un medio de agar que se inocula con el organismo de prueba. El metal antimicrobiano se difunde a través del medio, y mientras la concentración del metal antimicrobiano esté por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), ninguno de los microbios susceptibles crecerá en o alrededor del disco durante cierta distancia. Esta distancia se llama zona de inhibición. Suponiendo que el metal antimicrobiano tiene una velocidad de difusión en el medio, la presencia de una zona de inhibición alrededor de un disco impregnado con un agente antimicrobiano indica que el organismo está inhibido por la presencia del metal antimicrobiano en el medio de crecimiento por lo demás satisfactorio, el diámetro de La zona de inhibición es inversamente proporcional a la CMI.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante el ensayo de zona de inhibición, en el que las suturas se cortaron en una sección de 5 cm. Una placa de Petri que contiene agar nutriente inoculado con aproximadamente 10^5 UFC / ml. Se añadió una porción de 20 ml de TSA templada a 47 °C a la placa de Petri. El inóculo se mezcló completamente con el medio de crecimiento y la sutura se colocó en el medio del plato. La placa inoculada se incubó a 37 °C durante 48 horas y la zona de inhibición se midió con un calibrador digital.

El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento sobre el mismo exhibió una zona de inhibición contra *E. coli* de 4,5 mm que se mantuvo durante 12 días.

Ejemplo 2

Se preparó un polímero de policaprolactona que contenía un grupo de ácido carboxílico utilizando ácido glicólico, en una relación iniciadora de 30, y un catalizador en las cantidades que se dan a continuación:

épsilon-caprolactona	5000 gramos
ácido glicólico	111,048 gramos
Catalizador:	Solución de octoato estannoso 0,33 molar en tolueno

El poliéster aniónico tenía un peso molecular PM = 6.600 y una viscosidad inherente en HFIP de 0,4 dl / g.

El poliéster aniónico se disolvió en acetato de etilo para hacer una solución de sólidos al 7 %. Posteriormente, una sutura de poliéster trenzado de tamaño 0 se sumergió en la solución aniónica de poliéster / acetato de etilo, y el acetato de etilo se evaporó posteriormente. El contenido de recubrimiento de la sutura fue del 2,65 % en peso.

La sutura recubierta con poliéster aniónico se sumergió en isopropanol durante 10 minutos. Posteriormente, se sumergió durante 6 horas en una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0,943 % de acetato de plata y 4,716 % de isopropanol. Luego se lavó la sutura con agua desionizada y se secó al vacío para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como recubrimiento sobre la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata se calculó en 35.200 ppm en peso.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante un ensayo de zona de inhibición como se describe en el Ejemplo 1. El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento sobre el mismo exhibió una zona de inhibición contra *E. coli* de 6,8 mm después de 24 horas.

Ejemplo 3

Se preparó un poliéster aniónico 65/35 lactida / glicólido usando iniciador de ácido glicólico a una relación molar de monómero a iniciador de 30. El catalizador fue una solución de 0,33 molar de octoato estannoso en tolueno. Se usó una relación molar monómero / catalizador de 25,000.

Las cantidades reactivas fueron:

L (-) lactida	1,3 moles
Glicólido	0,7 moles
Ácido glicólico	0,0666 moles
Catalizador:	Solución de octoato estannoso 0,33 solución molar de tolueno

Se preparó una dispersión de revestimiento del poliéster aniónico y estearato de calcio en acetato de etilo (4,5% en peso de copolímero y 4,5% en peso de estearato de calcio) con alta mezcla de cizallamiento. Una sutura de poliglactina 910 sin recubrimiento de tamaño 2/0 se recubrió por inmersión en la suspensión y se evaporó el acetato de etilo. El contenido de recubrimiento de la sutura fue del 4,07% en peso.

La sutura recubierta con poliéster aniónico se sumergió durante 5 horas en una solución acuosa de acetato de plata que contenía 0,634% de acetato de plata y 12,18% de alcohol isopropílico. Se lavó con agua desionizada y se secó al vacío para producir una sutura que tenía la composición antimicrobiana como recubrimiento sobre la misma. La cantidad de plata en el complejo del poliéster aniónico y la plata se calculó en 27.700 ppm en peso.

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante un ensayo de zona de inhibición como se describe en el Ejemplo 1. El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *E. coli* durante un período de dos días. Los resultados indican que la sutura que tiene el complejo como recubrimiento sobre el mismo exhibió una zona de inhibición contra *E. coli* de 1,7 mm después de 24 horas.

Ejemplo 4

En este ejemplo, la conversión directa del poliéster aniónico en un complejo de un polímero aniónico con un metal antimicrobiano se realiza antes de la colocación en un sustrato tal como un dispositivo médico.

Se prepararon dos muestras, una muestra inventiva que usa la tecnología de poliéster aniónico de esta invención y un segundo ejemplo que usa un poliéster no iónico del mismo copolímero.

Muestra de la invención

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

Dos gramos del poliéster aniónico se molieron y humedecieron con 0,3 gramos de isopropanol. Luego se mezclaron los sólidos con una solución acuosa de acetato de plata, que contenía 0,0619 gramos de acetato de plata en 10 gramos de agua. Después de dos horas, el complejo del polímero aniónico con plata se recuperó por filtración y se secó al vacío a temperatura ambiente. Se colocaron aproximadamente 1,5 gramos del complejo en un molde revestido con teflón de 0,010". El molde se mantuvo en un horno a 40ºC durante aproximadamente 10 minutos para facilitar la formación de película.

Muestra comparativa

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

La eficacia antimicrobiana se evaluó mediante un ensayo de zona de inhibición, como se describe en el Ejemplo 1, excepto que las películas se cortaron en una sección de 1 cm2. El ensayo de zona de inhibición se realizó contra *S. aureus, E. coli* y *P.aeruginosa* durante un período de dos días. Los resultados se muestran a continuación.

Prueba de zona de inhibición

Muestra		*S. aureus*	*E. coli*	*P. aeruginosa*
(a)	2 % Intercambio de iones de Ag en Cap / Gly	-	++	+
(b)	2 % Ag basado en acetato de Ag en Cap / Gly	-	+	-

++ inhibición media (zona pequeña pero clara alrededor del artículo de prueba)

+ baja inhibición (zona clara poco clara alrededor del artículo de prueba)

- Sin inhibición (sin zona de inhibición)

(a) Cap / Gly iniciado con ácido glicólico (muestra inventiva)

(b) Cap / Gly iniciado con manitol (muestra comparativa)

Reducción logarítmica

En esta prueba, un lado de la película fue expuesto a aproximadamente 2.000 UFC / 0,5 cm^2 e *S. aureus* en 10 ul de solución salina con suero al 20 % durante 60 minutos. La reducción logarítmica es la diferencia en el recuento de bacterias de los artículos de prueba con o sin exposición a *S. aureus.* Esta prueba mide la reducción de la población de bacterias en poco tiempo, sin condiciones de crecimiento.

Muestra		*S. aureus*
(a)	2 % Intercambio de iones de Ag en Cap / Gly	0,5

Muestra		*S. aureus*
(b)	2 % de Acetato Ag en Cap / Gly	0

(a) Cap / Gly iniciado con ácido glicólico (muestra de la invención)

(b) Cap / Gly iniciado con manitol (muestra comparativa)

Por consiguiente, los datos demuestran la eficacia mejorada de los complejos de poliéster aniónico antimicrobiano de la presente invención en comparación con las sales antimicrobianas dispersas en matrices de polímeros como una mezcla.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende un complejo iónico de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano, en el que el poliéster aniónico tiene una capacidad de intercambio iónico de 0,19 meq / g a 1,0 meq / g, en el que la composición contiene de 20.000 ppm a 96.000 ppm en peso de metal antimicrobiano, y en el que el metal antimicrobiano es plata.

2. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el poliéster aniónico tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) entre 2.000 y 7.200 Dalton.

3. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el poliéster aniónico se prepara a partir de una polimerización de apertura de anillo de monómeros de lactona alifática polimerizados en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador aniónico.

4. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el monómero de lactona alifática se selecciona del grupo que consiste en glicólido, carbonato de trimetileno, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,3 -dioxan-2-ona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, α, α-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2 , 5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, γ-butirolactonc, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6 -dimetil-dioxepan-2-ona, 6,8-dioxabicicloctano-7-ona y combinaciones de los mismos.

5. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el iniciador aniónico se selecciona del grupo que consiste en ácidos alfa-hidroxi, ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico, β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ-hidroxiácidos, ε-hidroxiácidos, ácido ε-hidroxicaproico, polihidroxiácidos, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucorónico.

6. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación molar de monómero de lactona a iniciador está entre 10 y 30.

7. Un dispositivo médico que comprende una composición antimicrobiana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 7, que está en forma de fibra, malla, polvo, microesferas, escamas, esponja, espuma, tela, tela no tejida, estera tejida, una película, dispositivo de anclaje de sutura, sutura, catéter, grapa, tachuela quirúrgica, clips, placa y tornillo, dispositivo de administración de medicamentos, barrera de prevención de adhesión y adhesivo tisular.

9. Un procedimiento para hacer un complejo iónico de un poliéster aniónico con un metal antimicrobiano que comprende:

realizar una polimerización de apertura de anillo de uno o más monómeros de lactona alifática en presencia de un catalizador organometálico y un iniciador aniónico en una relación molar de monómero de lactona a iniciador entre 10 y 30;

recuperar el poliéster aniónico que tiene una capacidad de intercambio iónico de 0,19 meq / g a 1,0 meq / g;

realizar un intercambio iónico entre grupos de ácido carboxílico en dicho poliéster aniónico y dicho metal antimicrobiano mediante la adición de 20.000 ppm a 96.000 ppm en peso del metal antimicrobiano, en el que dicho metal antimicrobiano es plata; y

recuperar dicho complejo iónico de dicho poliéster aniónico y dicho metal antimicrobiano.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho monómero de lactona alifática se selecciona del grupo que consiste en glicólido, carbonato de trimetileno, L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,3-dioxano. -2-ona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-diketomorfolina, pivalolactona, α, α-dietilpropiolactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxano-2,5 -diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona, γ-butirolactona, 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil -dioxepan-2-ona, 6,8-dioxabicicloclano-7-ona y combinaciones de los mismos.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde dicho iniciador aniónico se selecciona del grupo que consiste en alfa-hidroxiácidos, ácido glicólico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido L-láctico, β-hidroxiácidos, γ-hidroxiácidos, δ- hidroxiácidos, ε-hidroxiácidos, ácido ε-hidroxicaproico, polihidroxiácidos, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucorónico.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el intercambio iónico se realiza en una solución de dicho metal antimicrobiano en un alcohol soluble acuoso seleccionado del grupo que consiste en etanol, alcohol n-propílico y alcohol isopropílico.