



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 348 795**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06777174 .1**

(96) Fecha de presentación : **07.09.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1841471**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

(54) Título: **Producto médico antimicrobiano, procedimiento para su fabricación y utilización.**

(30) Prioridad: **09.09.2005 DE 10 2005 044 360**
03.03.2006 DE 10 2006 011 217

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2010

(73) Titular/es: **AESCLAP AG.**
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen, DE
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

(72) Inventor/es: **Odermatt, Erich, K.;**
Ho, Chau Hon;
Bargon, Rainer y
Tiller, Jorg

(74) Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

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

Producto médico antimicrobiano, procedimiento para su fabricación y utilización.

5 La invención se refiere a un producto médico con un acabado antimicrobiano, un procedimiento para su fabricación así como la utilización del acabado antimicrobiano como biocida en caso de productos médicos.

10 Las demandas en cuanto a estándares higiénicos que aumentan permanentemente en los últimos años conducen particularmente en el sector de la medicina a una necesidad considerable en materiales antimicrobianos. Puesto que los materiales de consumo usuales, por ejemplo la madera, la cerámica, el plástico, el vidrio o el acero mismos no poseen características antimicrobianas, deben ser hechos antimicrobianos.

15 Un enfoque potente para este propósito se basa en los llamados sistemas en contacto activo, dotando los materiales de una modificación antimicrobiana, de manera que se maten los microorganismos en caso de contacto con el material modificado, sin liberar un enlace antimicrobiano sólo limitadamente presente contrariamente a los sistemas de liberación igualmente usuales. Los sistemas en contacto activo consisten frecuentemente en polímeros antimicrobianos injertados, particularmente polímeros policatiónicos con grupos de amonio, de piridinio, de biguanidina, de sulfonio o de fosfonio. Sin embargo la aplicación de los polímeros sobre el respectivo material requiere no raras veces unas modificaciones costosas de las superficies. Así es sabido por ejemplo de la US 2004/0171978 A1 que para la inmovi-

20 lización de la polilisina sobre una superficie de polímero se realiza en primer lugar una sulfonización de la superficie. Además, algunos sistemas en contacto activo sólo son limitadamente operativos para aplicaciones médicas a causa de las propiedades tóxicas de algunos polímeros antimicrobianos.

25 La WO2004/056404 divulga objetos médicos con recubrimientos antimicrobianos que pueden comprender particularmente la poli- ϵ -lisina.

La WO03/072143 divulga un compuesto biocompatible para la administración de una sustancia activa. El compuesto presenta en este caso un soporte con un dominio de enlace para un metal, un ión metálico complejoado a un dominio de enlace así como una sustancia activa. Como soportes poliméricos se relacionan entre otras cosas diversos

30 poliaminoácidos.

La WO2004/101011 divulga un producto medico-técnico biocida que contiene macromoléculas anfífilas ramificadas, nanopartículas metálicas, procedimientos para su fabricación y aplicación.

35 La WO2004/085998 divulga una teoría constructivista tridimensional sobre la base de una matriz de polímero y de nanopartículas químicamente funcionalizadas. Las nanopartículas están recubiertas en este caso de una capa monomolecular que contiene una información biológica.

40 En el sector médico y clínico hay sin embargo altos requisitos a la biocompatibilidad de materiales, particularmente de aquellos que están destinados a un uso quirúrgico. Frecuentemente permanece por lo tanto únicamente un pequeño espacio entre la actividad antimicrobiana y la biocompatibilidad del respectivo material.

El objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar productos médicos con una alta actividad antimicrobiana por una parte y una alta biocompatibilidad por otra parte.

45

Este objetivo se resuelve mediante un producto médico con un acabado antimicrobiano o biocida de un material complejo de nanopartículas metálicas y de macromoléculas, estando constituidas las macromoléculas al menos parcialmente por un poliaminoácido, caracterizado por el hecho de que el poliaminoácido está modificado para ser anfífilo por una sustancia y la sustancia es un ácido graso o un derivado del ácido graso.

50

Bajo un acabado antimicrobiano o biocida en el sentido de la presente invención ha de entenderse un apresto que impide el crecimiento celular y/o la proliferación celular de microorganismos, particularmente de gérmenes (microorganismos dañinos) y/o provoca la eliminación de colonias de microorganismos existentes, particularmente de colonias de gérmenes.

55

Según una forma de realización del producto médico, el acabado antimicrobiano está previsto al menos en una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento. El acabado antimicrobiano preferiblemente está presente al menos sobre una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento. El acabado antimicrobiano se extiende preferiblemente sobre la superficie total del producto médico. El producto médico acabado de esta manera se caracteriza ventajosamente por el hecho de que consiste en un enlace adhesivo suficientemente estable entre el acabado y la superficie del material del producto, de modo que se impida por ejemplo un desprendimiento, particularmente un frotamiento o lavado del acabado del producto recubierto y por consiguiente se garantice una prevención a medio plazo, a largo plazo y eficaz del producto médico contra una colonización microbiana, particularmente una vez efectuada la aplicación. El enlace adhesivo puede basarse en

60 fuerzas de atracción electroestáticas, enlaces hidrógenos y/o interacciones lipófilas, particularmente en fuerzas de van der Waals.

65

Adicional o alternativamente a la forma de realización que se acaba de describir puede estar previsto según la invención que el material complejo se encuentre dentro del producto. Esto puede ser especialmente ventajoso, cuando el material del producto médico sea un polímero o también otro material, cuyo procedimiento de fabricación permite la introducción del material complejo al interior del producto. De esta manera se puede lograr una actividad antimicrobiana uniformemente repartida del producto médico.

En otra forma de realización, cada nanopartícula metálica está rodeada por al menos un poliaminoácido, estando rodeada cada nanopartícula metálica preferiblemente por todos los lados en forma de envoltura por al menos un poliaminoácido. Preferiblemente la parte polar, particularmente cargada, del poliaminoácido está orientada hacia las nanopartículas metálicas y permite enlaces coordinativos o donativos con las nanopartículas de metal por los heteroátomos o agrupamientos de heteroátomos situados en la parte polar, por ejemplo los átomos de nitrógeno y/o de oxígeno. Según la invención, las nanopartículas metálicas pueden ser polarizadas de esta manera parcialmente positiva.

El poliaminoácido puede ser particularmente un homo-poliaminoácido o hetero-poliaminoácido, siendo especialmente preferido un homo-poliaminoácido. El poliaminoácido puede consistir en aminoácidos naturales existentes y/o sintéticos, siendo preferidos los aminoácidos naturales existentes, particularmente los ácidos aminocarbónicos, especialmente los ácidos aminocarbónicos que presentan una configuración L. Preferiblemente, los aminoácidos son aminoácidos al menos trifuncionales. Bajo un aminoácido trifuncional en el sentido de la presente invención ha de entenderse un aminoácido que presenta, adicionalmente al grupo carboxilo y grupo amino, otro grupo funcional orgánico, particularmente otro grupo hidroxilo, tiol, guanidino o amino, preferiblemente otro grupo amino. Preferiblemente el poliaminoácido contiene al menos un aminoácido que lleva un grupo básico, ácido y/o sulfuroso. En el grupo sulfuroso puede tratarse particularmente de grupos tiol y/o de tioéteres. Con especial preferencia, el poliaminoácido contiene al menos un aminoácido del grupo comprendiendo cisteína, metionina, triptofano, histidina, arginina, lisina, ornitina, ácido aspártico, ácido glutámico y sus derivados.

Ventajosamente el poliaminoácido presenta una estructura lineal. La estructura lineal permite una disposición densa alrededor de las nanopartículas metálicas a estabilizar, en la cual se estabiliza la disposición particularmente por fuerzas electrostáticas, enlaces de puente hidrógeno y/o interacciones lipófilas, particularmente fuerzas de van der Waals.

En otra forma de realización preferida de la invención, el poliaminoácido presenta una estructura ramificada, preferiblemente una estructura hiperramificada. La estructura ramificada permite particularmente una disposición compacta alrededor de las nanopartículas metálicas a estabilizar, por lo cual particularmente se aumenta la estabilización de las nanopartículas de metal. Además, la estructura ramificada del ácido poliamínico provoca de una manera ventajosa una fragilidad reducida del material complejo del producto según la invención. Por consiguiente, los poliaminoácidos ramificados aumentan de una manera preferida las características filmógenas del material complejo.

Según una forma de realización preferida del producto médico, el poliaminoácido es polilisina, particularmente una poli- α -lisina (poli-alfa-lisina) y/o una poli- ϵ -lisina (poli-epsilon-lisina). Tanto la poli- α -lisina como también la poli- ϵ -lisina presentan propiedades antimicrobianas, siendo la poli- ϵ -lisina más biocompatible contrariamente a la poli- α -lisina y por lo tanto especialmente preferida. La polilisina del producto según la invención presenta particularmente un grado de polimerización (DP, grado de polimerización) de 10 a 15, particularmente 12 a 14, preferiblemente de aprox. 13. El peso molecular de la polilisina preferiblemente es de entre 3000 g/mol y 6000 g/mol, particularmente de entre 4000 g/mol y 5000 g/mol.

Según una forma de realización preferida del producto médico, el poliaminoácido es una modificación anfífila por una sustancia, particularmente por aquella con al menos un residuo alifático. Una modificación de este tipo puede ser especialmente preferida, para aumentar la estabilización de las nanopartículas metálicas y el apantallamiento recíproco de los poliaminoácidos que coordinan las nanopartículas. De esta manera puede ser evitada la creación de nanopartículas más grandes, particularmente en forma de agregados. Además, la formación de agregados de poliaminoácidos puede ser evitada. Después de la modificación del poliaminoácido, el residuo alifático preferiblemente está orientado particularmente hacia el exterior de las nanopartículas metálicas. La estructura obtenida de esta manera a partir de las nanopartículas metálicas y poliaminoácidos modificados para ser anfífilos puede ser denominada una estructura tipo core-shell (núcleo-envoltura-partículas), donde los poliaminoácidos directamente circundantes de las nanopartículas metálicas representan el núcleo y la sustancia representa la concha de la estructura. Bajo anfífilidad en el sentido de la presente invención ha de entenderse la propiedad de un enlace que presenta propiedades tanto hidrófilas como también lipófilas debido a su estructura molecular. Un complejo con una estructura core-shell está conocido particularmente de la patente DE 103 23 597 A1 que consiste esencialmente en polietilenimina modificada para ser anfífila.

El residuo alifático de la sustancia presenta preferiblemente 6 a 22, en particular 12 a 18, preferiblemente 16 y/o 18 átomos de carbono. El residuo alifático puede ser un sustituyente de alquilo, de alqueno y/o un sustituyente de alquino, siendo especialmente preferidos los sustituyentes de alquilo, particularmente no ramificados. Así, los sustituyentes de alquilo, particularmente los sustituyentes de alquilo de cadena larga y preferiblemente no-ramificados, permiten en la zona de la concha de la estructura core-shell una adhesión más estrecha o más compacta de las cadenas de alquilo la una a la otra, que se debe esencialmente a las interacciones lipófilas, particularmente a las fuerzas de van der Waals.

La sustancia preferiblemente es al menos una sustancia biocompatible, en particular un ácido graso o un derivado de ácido graso, preferiblemente de ácido palmítico y/o esteárico. Para la modificación anfifila del poliaminoácido puede ser preferido que el ácido graso esté presente como derivado de ácido graso, particularmente en una forma activa, preferiblemente como cloruro de ácido graso. Además, según la invención puede ser preferido que la sustancia esté presente como mezcla de diferentes sustancias, particularmente de diferentes ácidos grasos o derivados de ácido graso. Así particularmente es especialmente preferida una mezcla de cloruro de ácido palmítico y de ácido esteárico, por ejemplo una mezcla de 60 partes en peso de cloruro de ácido esteárico y 40 partes en peso de cloruro de ácido palmítico, debido a su precio más bajo en comparación con los cloruros de ácido graso puros.

Según una forma de realización especialmente preferida del producto según la invención, la modificación anfifila del poliaminoácido por la sustancia se basa en enlaces covalentes, particularmente en enlaces amídicos. Los enlaces amídicos están constituidos preferiblemente por los grupos amino libres del poliaminoácido y por los grupos acilo de la sustancia. En el caso de la poli- ϵ -lisina, en los grupos amino libres se trata de los grupos α -amino del poliaminoácido. Partiendo de los monómeros de lisina puros, la parte de grupos amino libres después de la preparación del poliaminoácido no modificado habitualmente es de aprox. 50%. El producto médico se caracteriza preferiblemente por el hecho de que la proporción de grupos amino libres del poliaminoácido después de la modificación anfifila del poliaminoácido está comprendida entre 0,5 y menos de 50%, particularmente entre 10 y 40%, particularmente entre 20 y 40%, preferiblemente es de aprox. 37%, con respecto a la cantidad total originaria de los grupos amino de los monómeros de aminoácido utilizados para la preparación del poliaminoácido, preferiblemente los monómeros de lisina.

Según otra forma de realización especialmente preferida del producto médico, la sustancia está ligada con el poliaminoácido por medio de un componente reticulante, en particular un ácido carboxílico polifuncional, preferiblemente un ácido cítrico. El enlace cruzado se basa preferiblemente en la formación de enlaces covalentes, particularmente enlaces amídicos, estando formados los enlaces amídicos por condensación entre los grupos amino del poliaminoácido y de los grupos ácidos, particularmente los grupos carboxilo, del componente reticulante. El enlace cruzado del poliaminoácido es especialmente ventajoso, puesto que de esta manera existen estructuras core-shell cerradas después de la modificación anfifila del poliaminoácido reticulado y los grupos funcionales, en particular los grupos carboxilo del componente reticulante, aumentan el número de puntos de coordinación posibles para las nanopartículas metálicas en el polímero. De esta manera, las propiedades de complejación pueden ser mejoradas para las nanopartículas metálicas. Además pueden ser mejoradas las propiedades del material complejo biocida determinadas por el enlace cruzado, en particular sus propiedades filmógenas.

La proporción en grupos amino libres después del enlace cruzado del poliaminoácido, particularmente con ácido cítrico, preferiblemente está comprendida entre 25 y menos de 50%, en particular entre 30 y 45%, preferiblemente entre 35 y 43%, con respecto a la cantidad total originaria de los grupos amino de los monómeros de aminoácido utilizados para la preparación del poliaminoácido, preferiblemente los monómeros de lisina. Una polilisina, en particular la poli- ϵ -lisina reticulada con 5% molar de ácido cítrico, presenta preferiblemente una proporción en grupos amino libres de aprox. 43% con respecto a los monómeros de lisina empleados, y una polilisina, en particular la poli- ϵ -lisina reticulada con 10% molar de ácido cítrico, tiene una proporción en grupos amino libres de aprox. 35% por lo que se refiere a los monómeros de lisina empleados, con respecto a la cantidad total originaria de los grupos amino de los monómeros de lisina utilizados para la preparación del poliaminoácido.

En otra forma de realización preferida, la proporción en grupos amino libres después de la modificación anfifila del poliaminoácido reticulado está comprendida entre 15 y 35%, particularmente entre 25 y 35%, preferiblemente es de aprox. 30%, con respecto a la cantidad total originaria de los grupos amino de los monómeros de aminoácidos, preferiblemente los monómeros de lisina utilizados para la preparación del poliaminoácido. En una forma de realización especialmente preferida, una polilisina, particularmente una poli- ϵ -lisina, reticulada con 5% molar de ácido cítrico con lo que se refiere a los monómeros de lisina empleados, presenta después de la modificación anfifila una proporción en grupos amínicos libres de aprox. 32% y una polilisina, en particular una poli- ϵ -lisina reticulada con 10% molar de ácido cítrico con lo que se refiere a los monómeros de lisina empleados, presenta después de la modificación anfifila una proporción en grupos amino libres de aprox. 26%, con respecto a la cantidad total originaria de los grupos amino de los monómeros de lisina utilizados para la preparación del poliaminoácido.

En el caso de las nanopartículas metálicas según la invención se puede tratar de nanopartículas de oro, de plata, de cobre o de zinc, siendo especialmente preferidas las nanopartículas de plata. Con ventaja, las nanopartículas metálicas presentan un diámetro de 0,5 a 20 nm, en particular de 1 a 20 nm, preferiblemente de 1 a 14 nm.

Las nanopartículas de plata que están estabilizadas por poliaminoácidos no reticulados y modificados para ser anfifilos por una mezcla de cloruro de ácido palmítico y esteárico, particularmente la polilisina, preferiblemente la poli- ϵ -lisina, presentan preferiblemente un diámetro de aprox. 6 nm, particularmente después de la reducción con ácido ascórbico. En algunos casos sin embargo puede ser preferido que las nanopartículas de plata presenten un diámetro más pequeño, en particular de aprox. 4 nm. Esto es posible por ejemplo por una reducción con el reductor LiBHEt_3 .

Según otra forma de realización preferida, las nanopartículas de plata que están estabilizadas por poliaminoácidos reticulados, particularmente reticulados por el ácido cítrico, y modificados para ser anfifilos con una mezcla de cloruro de ácido palmítico y esteárico, particularmente la polilisina, preferiblemente la poli- ϵ -lisina, tienen un diámetro de

aprox. 10 nm (5% molar de ácido cítrico con respecto a los monómeros de lisina empleados) o de aprox. 8 nm (10% molar de ácido cítrico con respecto a los monómeros de lisina empleados). Esto puede ser logrado por ejemplo por reducción con ácido ascórbico.

- 5 En algunos casos puede ser deseable que las nanopartículas metálicas, en particular las nanopartículas de plata, del material complejo presenten un diámetro del orden de 2,5 a 3,5 nm. Esto por ejemplo puede ser logrado por utilización de polilisina, preferiblemente la poli- ϵ -lisina. La polilisina preferiblemente está reticulada con ácido cítrico y particularmente modificada para ser anfifila por una mezcla de cloruro de ácido palmítico y esteárico. De esta manera, las nanopartículas metálicas pueden tener un diámetro de aprox. 3,1 nm en el caso de una estabilización por polilisina
10 que está reticulada con 5% molar de ácido cítrico con respecto a los monómeros de lisina empleados. En el caso de utilización de polilisina que está reticulada con 10% molar de ácido cítrico con respecto a los monómeros de lisina empleados, las nanopartículas metálicas pueden tener un diámetro de aprox. 2,7 nm.

- Además puede estar previsto según la invención que el producto médico sea un implante temporal o duradero para
15 el cuerpo humano o animal. En este caso, los implantes con acabado antimicrobiano son preferiblemente implantes de articulación, endoprótesis, tornillos, clavos y placas. Los implantes pueden consistir en metal o aleaciones de metales. Como otros materiales para los implantes entran en consideración particularmente los materiales sintéticos. Los implantes pueden ser usados por ejemplo para la reparación de fracturas. Los implantes además pueden ser mallas, preferiblemente mallas para hernias. Como otros implantes preferidos entran en consideración particularmente las
20 prótesis vasculares, membranas así como láminas, por ejemplo para la profilaxis de adherencia. Además, según la invención es preferido que los implantes sean bandas de incontinencia así como generalmente implantes textiles. Como implantes textiles entran en consideración particularmente tejidos, géneros de punto, tejidos de puntos, tejidos de fibras y vellones. El acabado biocida de estos implantes permite introducir estos también en regiones corporales infectadas agudas o en peligro de infección, puesto que los implantes mismos por su acabado tienen un efecto antimicrobiano y
25 de esta manera contribuyen a una reducción de una infección existente o potencial.

- En una otra forma de realización, los productos médicos son instrumentos médicos, particularmente tijeras quirúrgicas, tenazas y grapas así como catéteres o sondas y otros instrumentos, particularmente para intervenciones invasivas mínimas. A este respecto, el enlace adhesivo ya mencionado del acabado antimicrobiano con la superficie del producto
30 médico es de una ventaja particular, puesto que los ahora denominados instrumentos médicos por ejemplo están expuestos a una fatiga mecánica especialmente alta, particularmente por roce y frotamiento. La adherencia del acabado antimicrobiano con la superficie del producto se logra particularmente mediante interacciones lipófilas, preferiblemente fuerzas de van der Waals, de los restos alifáticos de cadena larga de la sustancia orientados particularmente lejos de las nanopartículas metálicas.

- 35 Los productos médicos según de la presente invención pueden ser además productos como por ejemplo tubos flexibles de drenaje, materiales de sutura o apósitos para heridas. El material del producto médico según otra forma de realización preferida es de un metal o una aleación de metal, particularmente de titanio, acero inoxidable, magnesio, tantalio o una aleación de eso, siendo especialmente preferidos el magnesio y/o el tantalio debido a su biocompatibilidad y reabsorbibilidad.
40

- En otra forma de realización, el material del producto médico es un polímero no reabsorbible o un polímero al menos parcialmente reabsorbible. Así, el polímero no reabsorbible puede ser una poliolefina, en particular polietileno y/o polipropileno, un poliéster, particularmente tereftalato de polietileno y/o tereftalato de polibutileno, una poliamida, particularmente poliamida 6 o poliamida 6,6, o una fibra natural, particularmente seda o lino. El polímero al menos parcialmente reabsorbible es preferiblemente un polímero completamente reabsorbible. El polímero reabsorbible puede ser particularmente un polímero a base de monómeros como el láctido, glicólido, trimetilencarbonato, para-dioxanona y/o ϵ -caprolactona, preferiblemente en forma de un copolímero y/o terpolímero. Correspondiente a otra
45 forma de realización, un producto médico, cuyo material no es reabsorbible, puede ser recubierto con un polímero al menos parcialmente reabsorbible, de preferencia completamente reabsorbible, particularmente con uno de los polímeros ahora relacionados, para influenciar o regular por consiguiente la duración de acceso de líquidos, particularmente de líquidos corporales, con respecto al acabado antimicrobiano.
50

- En otra forma de realización, el material del producto médico es un material cerámico. Con ventaja se puede tratar
55 de un material cerámico reabsorbible, particularmente de hidroxiapatita o fosfato tricálcico.

- Según otra forma de realización, el producto presenta poros, preferiblemente poros interconectantes. Esto puede ser especialmente ventajoso, puesto que de esta manera es disponible una superficie agrandada para el acabado antimicrobiano. Por consiguiente, una cantidad más grande del material complejo biocida o antimicrobiano puede ser
60 aplicado sobre y, en el caso de un sistema de poros interconectante, también dentro del producto a acabar.

- El producto ventajosamente es esterilizarse y particularmente existe en forma esterilizada. Como métodos de esterilización entran en consideración todos los métodos conocidos al experto, particularmente la irradiación, esterilización a vapor, fumigación por óxido de etileno y esterilización por plasma, que preferiblemente no perjudican
65 la estructura química y/o las propiedades antimicrobianas del material complejo particularmente presente en forma de una estructura core-shell. El producto médico según la invención en uso preferiblemente está presente en forma estéril.

El objeto de la invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un producto médico, aplicando el material complejo, particularmente en forma de una solución, desde el exterior sobre el producto no acabado. En la solución, las nanopartículas metálicas, en particular las nanopartículas de plata, están presentes preferiblemente en forma estabilizada según una de las formas de realización anteriores. La preparación de una solución de este tipo se realiza preferiblemente partiendo de poliaminoácidos modificados para ser anfífilos y particularmente reticulados. Los polímeros core-shell fabricados de esta manera son disueltos en un disolvente orgánico y cargados por adición de una sal metálica con el ión metálico correspondiente. La solución reparada de esta manera contiene iones metálicos estabilizados por poliaminoácidos modificados para ser anfífilos y particularmente reticulados y es adecuada particularmente para el acabado antimicrobiano de productos médicos, especialmente para el acabado de los productos médicos ya mencionados. Los iones metálicos de la solución estabilizados de esta manera preferiblemente se reducen sin embargo en presencia de un reductor idóneo, en particular la vitamina C, el borohidruro de sodio, LiHBEt_3 o un aldehído, con respecto a las nanopartículas metálicas elementales. En caso de utilización de LiHBEt_3 (Li: litio, H: hidrógeno, B: boro y Et: etilo), como reductor, las especies de litio-boro derivadas de eso pueden dar lugar a un enlace cruzado y por lo tanto a una agregación de los poliaminoácidos modificados para ser anfífilos y particularmente reticulados. Consecuente y particularmente a causa de su biocompatibilidad, la utilización de la vitamina C como reductor es especialmente preferida. Como disolventes orgánicos pueden ser usados diversos alcoholes, particularmente isopropanol o propanol, o disolventes aromáticos, por ejemplo toluol o xileno, así como mezclas de eso.

Además puede ser preferido aplicar el material complejo antimicrobiano como sustancia sólida, por ejemplo por pulverización, o en forma de una masa fundida o de un aerosol sobre el producto a acabar.

El material complejo antimicrobiano preferiblemente se aplica en un procedimiento de inmersión sobre la superficie del producto no acabado. Además, el material complejo antimicrobiano puede ser aplicado por hinchamiento en y/o sobre el producto no acabado. Para el acabado antimicrobiano de por ejemplo materiales de sutura, mallas o bandas puede ser preferido aplicar el material complejo biocida con el método de paso a través del tejido desde el exterior sobre el producto no acabado. Además, el material complejo biocida puede ser aplicado sobre el producto no acabado mediante técnicas de colado, de untado, de estampado y de pulverización conocidas al experto, particularmente por compresión, laminado o racleado.

Según otra forma de realización se aplica adicionalmente un polímero al menos parcialmente reabsorbible, de preferencia completamente reabsorbible, particularmente en forma de una solución, sobre la superficie del producto. Así puede ser preferido que el producto según la invención, después de su revestimiento superficial con el material complejo antimicrobiano, en un segundo procedimiento de revestimiento se recubra con una segunda capa de un polímero reabsorbible, particularmente un poliéster, un poliuretano o una silicona. Como segunda capa se aplica preferiblemente un copolímero y/o terpolímero reabsorbible, particularmente a base de láctido, glicólido, trimetilencarbonato, polibutirato, para-dioxanona y/o ϵ -caprolactona.

Como disolventes pueden ser utilizados alcoholes, ésteres alifáticos, cetonas o disolventes aromáticos, siendo especialmente preferido el etilacetato. Además es posible que se aplique el polímero reabsorbible después de un tratamiento de superficie del producto médico, particularmente después de una activación por plasma sobre el producto.

Alternativamente a esto, el polímero al menos parcialmente reabsorbible, de preferencia completamente reabsorbible, y el material complejo antimicrobiano juntos pueden ser aplicados en un proceso de revestimiento sobre el producto médico a acabar. Esto es especialmente ventajoso, puesto que un proceso de revestimiento único es más económico y más barato.

Además es posible que se aplique un revestimiento de cerámica y/o de metal, particularmente según una de las dos últimas formas de realización descritas, sobre el producto a acabar.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de un producto médico, en el cual el material complejo, particularmente en forma de una solución, es añadido adicional o alternativamente a las formas de realización anteriores, en el material del producto durante su fabricación o es incorporado en este último por hinchamiento después de la fabricación del producto. Por adición al material del producto puede ser lograda una repartición uniforme del material complejo antimicrobiano dentro del producto médico así como sobre su superficie o al menos en capas próximas a la superficie del producto. Relativo a otros detalles, en particular en cuanto a la solución así como formas de adición alternativas sobre el material complejo antimicrobiano para el material del producto médico, particularmente como sustancia sólida o en forma de una masa fundida o un aerosol, se indica la descripción arriba mencionada.

En otra forma de realización ventajosa, el material complejo antimicrobiano es mezclado con el material de producto y es transformado a continuación en el producto deseado, siendo en particular extrusionado, hilado, prensado, laminado, derramado o soplado. De especial preferencia, una mezcla de polímero y de material complejo antimicrobiano es convertida por hilado en un material de hilos, el cual según el tipo del polímero utilizado puede ser convertido en un material de sutura reabsorbible o ser tejido o elaborado a un producto textil de punto.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de al menos un poliaminoácido, especialmente para la fabricación del producto según la invención, por polimerización de aminoácidos al menos trifuncionales en la fase líquida, activando los aminoácidos para la polimerización y polimerizándolos sin utilización de grupos protectores.

ES 2 348 795 T3

En una forma de realización del procedimiento según la invención son usados disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos para la puesta a disposición de la fase líquida. Con ventaja se realiza la polimerización de los aminoácidos en al menos un disolvente, seleccionado del grupo comprendiendo dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), diclorometano, tetrahidrofurano (THF) y etilacetato.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos son activados por al menos una sustancia, preferiblemente una sustancia orgánica. Como sustancia es usado con ventaja particular un compuesto nitrogenado. Los aminoácidos preferiblemente son transferidos en productos intermedios especialmente reactivos (intermedios), particularmente en ésteres activos, por reacción con la sustancia y por consiguiente son activados. Los aminoácidos activados de esta manera pueden reaccionar con grupos nucleófilos, particularmente con grupos amino, de otros aminoácidos. Por ello, la polimerización de los aminoácidos con respecto al poliaminoácido puede ser realizada bajo condiciones de reacción especialmente suaves, en particular a temperatura ambiente.

En una forma de realización especial del procedimiento según la invención, los aminoácidos son activados por al menos una sustancia del grupo comprendiendo carbodiimidas, N-hidroxisuccinimida (NHS), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y derivados de los mismos. Además, los aminoácidos pueden ser activados por reacción con pentaclorofenol y/o pentafluorofenol. Como carbodiimidas se pueden usar particularmente la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o la dicitclohexilcarbodiimida (DCC). La utilización de EDC puede ser particularmente preferida por su buena hidrosolubilidad. Así por ejemplo el derivado de iso-urea producido tras una polimerización exitosa y derivado de EDC puede ser eliminado por simples etapas de limpieza, en particular por una extracción acuosa, de la fórmula de reacción. En otra forma de realización puede ser significativo activar los aminoácidos para la polimerización por DCC.

En algunos casos, el potencial de activación de carbodiimidas, en particular de DCC, no es suficiente para una polimerización satisfactoria, puesto que por ejemplo los productos intermedios activados por las carbodiimidas pueden ser desactivados particularmente por reacciones secuenciales. En estas reacciones secuenciales no deseadas se puede tratar particularmente de reacciones de reagrupamiento, por lo cual los productos intermedios activados, particularmente los ésteres activos, pueden ser transferidos en productos desactivados, particularmente los compuestos amídicos, antes de que puedan polimerizarse, obteniendo el poliaminoácido deseado. En tales casos puede ser significativo según la invención activar aminoácidos por carbodiimidas, en particular DCC y otra sustancia. La otra sustancia reacciona preferiblemente con los productos intermedios activados formados a partir de los carbodiimidas y los aminoácidos bajo la formación de nuevos productos intermedios, preferiblemente más reactivos, en particular bajo formación de ésteres activos. Los productos intermedios más activos fabricados de esta manera reaccionan especialmente rápido con los grupos amínicos de los aminoácidos empleados para la polimerización. De esta manera puede ser evitado con ventaja particular una desactivación de productos intermedios activos. Particularmente es posible por consiguiente la fabricación de un poliaminoácido, por ejemplo un poliaminoácido con un DP deseado (Degree Of Polymerisation = grado de polimerización).

En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos son activados por la dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida (NHS).

En otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los aminoácidos se activan por dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

Además, los aminoácidos pueden ser activados por cloruro de tionilo (SOCl_2) en DMF como disolvente, realizando la activación preferiblemente mediante una transformación catalizada DMF con cloruro de tionilo (SOCl_2).

Los aminoácidos pueden además ser activados por calentamiento de la fase líquida. Con ventaja particular se realiza mediante calentamiento una reacción de condensación entre los grupos carboxilo y amino de los aminoácidos bajo disociación de agua y formación de enlaces de amidas. La activación se realiza particularmente a una temperatura (temperatura de reacción) de entre 100 y 150°C, particularmente de entre 110 y 140°C. La activación y el enlace de los monómeros de aminoácidos ocurre particularmente durante un período de 8 a 96 horas, preferiblemente durante aprox. 96 horas. Con ventaja, la dirección de reacción puede ser realizada a diferentes temperaturas, particularmente a dos temperaturas diferentes. Con una ventaja particular, la polimerización puede tener lugar a temperaturas de aprox. 140°C y de aprox. 110°C. La fórmula de reacción preferiblemente es llevada en primer lugar a una temperatura de aprox. 140°C y mantenida durante aprox. 48 horas a esta temperatura. A continuación, la fórmula de reacción es enfriada de una manera preferida a una temperatura de aprox. 110°C y mantenida durante otras aprox. 48 horas a esta temperatura. Como concentraciones iniciales se usan preferiblemente para los aminoácidos unas concentraciones de entre 2 y 20 mol/l, en particular de entre 5 y 17 mol/l, preferiblemente una concentración de aprox. 15 mol/l.

Además puede ser preferido según la invención que los aminoácidos sean activados por sililado, en particular por reacción con hexametildisilazano (HMDS). Mediante el sililado surgen aminoácidos sililados, siendo enlazados los heteroátomos de los aminoácidos al menos parcialmente de manera covalente con grupos de sililo, en particular con grupos trimetilsililo. Los aminoácidos activados de esta manera pueden ser polimerizados al poliaminoácido.

Los poliaminoácidos fabricados pueden ser depurados particularmente por filtración y/o diálisis. En caso de poliaminoácidos catiónicos, en particular policatiónicos, la purificación se realiza con una ventaja particular con ayuda del llamado método CMC (carboximetilcelulosa). En el método CMC, los poliaminoácidos con carboximetilcelu-

losa polianiónica soluble en el ambiente acuoso básico forman preferiblemente unos agregados insolubles estables. Estos agregados pueden ser separados por filtración del ambiente acuoso y ser lavados particularmente con una frecuencia discrecional. Por consiguiente toda suciedad puede ser eliminada. La liberación de los poliaminoácidos de los agregados insolubles ocurre preferiblemente por acidificación en ambiente acuoso, puesto que de esta manera la carboximetilcelulosa protonada (CMC) permanece insoluble y los poliaminoácidos entran en solución. En su caso, empleando el método CMC, se puede renunciar a la fase de diálisis para la limpieza de los poliaminoácidos. Por una elección adecuada del parámetro, en particular del valor pH, de la concentración, de la velocidad de adición y del tipo de carboximetilcelulosa utilizada, se puede lograr que aminoácidos y oligómeros individuales del poliaminoácido no formen agregados con CMC y con ventaja puedan ser eliminados mediante etapas de lavado.

En otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención el poliaminoácido en fase líquida se modifica para ser anfífilo, particularmente en presencia de bases. Para la fabricación de la fase líquida entran en consideración particularmente disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos, particularmente THF, así como agua. Como bases son usadas preferiblemente aminas, particularmente trietilamina. Según la invención es especialmente preferido que, para la modificación anfífila del poliaminoácido sean usadas bases hidrosolubles, particularmente lejías alcalinas, preferiblemente lejía de sosa. Preferiblemente, el poliaminoácido es disuelto en fase líquida, preferiblemente en fase acuosa. En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención se añade a esta solución de poliaminoácido a modificar una solución de la sustancia prevista para la modificación anfífila. Preferiblemente la sustancia es disuelta en al menos un disolvente orgánico, particularmente THF. Además, a esta solución del poliaminoácido a modificar es añadida una solución, particularmente una solución acuosa, de la base. En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, la solución de la sustancia prevista para la modificación anfífila y la solución de la base son añadidas en cada caso simultáneamente a esta solución del poliaminoácido. Con ventaja particular, la adición puede ocurrir por goteo. Además, según la invención es especialmente preferido que, como sustancia para la modificación anfífila del poliaminoácido, sean usados al menos un ácido graso, preferiblemente un ácido palmítico y/o ácido esteárico, o un derivado de ácido graso, preferiblemente cloruro de ácido palmítico y/o de ácido esteárico. Referente a otros detalles se remite a la descripción precedente.

Preferiblemente con ayuda del procedimiento según la invención arriba descrito, se fabrican poliaminoácidos ramificados, particularmente hiperramificados, particularmente homo-poliaminoácidos, preferiblemente poli- ϵ -lisina. Referente a otros detalles se remite a la descripción precedente.

Además, la invención abarca la utilización de un material complejo de macromoléculas y de nanopartículas de metal, formándose las macromoléculas al menos parcialmente de un poliaminoácido y particularmente circundan cada nanopartícula metálica en forma de una envoltura, como biocida en un producto médico. Referente a otras características y detalles se remite a la descripción anterior.

El producto según la invención presenta propiedades biocompatibles, particularmente compatibles con el tejido y simultáneamente con actividad extremadamente antimicrobiana o biocidas, debido a la estructura molecular y a la estructura de su acabado. La composición del material complejo de sustancias propias del cuerpo o de sustancias que están constituidas de compuestos endógenos, y/o de al menos sustancias esencialmente compatibles con el cuerpo, garantiza la biocompatibilidad del producto con acabado antimicrobiano.

Las propiedades antimicrobianas del acabado se basan tanto en el efecto biocida de las nanopartículas metálicas, en particular nanopartículas de plata, como también en el efecto biocida del poliaminoácido, particularmente la poli- ϵ -lisina. La reunificación de estas sustancias con actividad antimicrobiana en forma de un material complejo condiciona su alta eficacia especialmente contra microorganismos dañinos o gérmenes. Con ventaja particular puede ser lograda la estabilización de las nanopartículas metálicas mediante una estructura core-shell del material complejo por una parte y por lo tanto puede ser evitada una precipitación y acumulación incontrolable del metal en el cuerpo. Por otra parte, la concha (Shell) hidrófoba de la estructura core-shell confiere la adherencia del acabado particularmente sobre la superficie del producto. De esta manera, el riesgo de una liberación incontrolable o también continua del metal al ambiente, particularmente en el tejido circundante del cuerpo, puede ser reducido. A este respecto por consiguiente pueden ser disminuidos o esencialmente evitados los posibles efectos secundarios.

Otras características de la invención resultan de la descripción consecutiva de formas de realización preferidas con ayuda de ejemplos. Al mismo tiempo las características individuales de la invención pueden ser realizadas solas o en combinación entre sí. Las formas de realización descritas sirven únicamente para la aclaración y para la mejor comprensión de la invención y no han de entenderse restrictivas en absoluto.

Ejemplo 1

Fabricación de E-poli-L-lisina

A una solución de 0.200 g de clorhidrato de L-lisina en 4 ml de agua (dest.) fueron añadidos a temperatura ambiente 0.627 g de clorhidrato de la 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida en cinco porciones, agitando la solución de reacción entre dos adiciones durante 24 horas. Al final de la polimerización, la mezcla reactiva fue dialisada contra agua (membrana de diálisis con un cut-off de 2000 g/mol) y a continuación se obtuvo el polipéptido. (rendimiento: 0,016 g [9%]).

ES 2 348 795 T3

Ejemplo 2

Polimerización de la L-lisina por adición de DCC

- 5 A una suspensión incolora agitada de 200 mg de L-lisina (1.37 mmol, 1.0 equivalente) en 5 ml de etilacetato fueron añadidos 566 mg (2.74 mmol, 2.0 equivalente) de diciclohexilcarbodiimida. La suspensión incolora (no láctea) ha sido agitada durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación reducida por eliminación del disolvente hasta el secado. A la sustancia sólida producida se añadieron 20 ml de agua y la suspensión incolora producida fue centrifugada (durante 10 minutos a 4.000 revoluciones por minuto). La sustancia sólida incolora separada fue lavada
10 dos veces con respectivamente 10 ml de agua. Las fases claras acuosas reunidas fueron reducidas a aprox. 10 ml de solución, resultando un enturbiamiento. La suspensión producida fue filtrada y el filtrado fue dializado contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvo aprox. 1 mg de polímero incoloro.

15 Ejemplo 3

Polimerización de la L-lisina por adición de DCC/NHS

- A una suspensión incolora agitada de 200 mg de L-lisina (1.37 mmol, 1.0 equivalente) en 5 ml de etilacetato se
20 añadieron 566 mg (2.74 mmol, 2.0 equivalente) de diciclohexilcarbodiimida y 316 mg (2.74 mmol, 2.0 equivalente) de N-hidroxisuccinimida (NHS). La suspensión láctea fue agitada durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación fue reducida por eliminación del disolvente hasta el secado. A la sustancia sólida se añadió 20 ml de agua y la suspensión incolora producida fue centrifugada (durante 10 minutos a 4.000 revoluciones por minuto). La sustancia sólida incolora separada fue lavada dos veces con respectivamente 10 ml de agua. Las fases claras acuosas reunidas
25 fueron reducidas a aprox. 10 ml, resultando un enturbiamiento. La suspensión producida fue filtrada y el filtrado fue dializado contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 55 mg de poli-L-lisina (0.43 incoloro mmol de unidades de lisina, rendimiento: 33%).

30 Ejemplo 4

Sililado de la L-lisina con hexametildisilazano (HMDS)

- Se suspendieron 9.14 g de hidrocloreto de L-lisina (0.05 mol, 1.0 equivalente) en 53 ml de hexametildisilazano
35 (41.02 g, 0.254 mmol, 5.1 equivalente) y la suspensión fue calentada a 130°C. Después de 8 horas se obtuvo una solución amarilla. Después de 24 horas la solución presentó un color marrón oscuro. Se eliminó el hexametildisilazano restante al vacío (63°C, 20 mbar) y se obtuvo una masa oleaginosa de color marrón oscuro. Mediante destilación (90°C, 0.1 mbar) se obtuvieron 5.68 g de aceite incoloro de la L-lisina sililada. Con un grado de sililado de 1.9 por molécula de lisina se calculó un rendimiento de 40% con respecto a la L-lisina utilizada.

40 Ejemplo 5

Polimerización de la L-lisina sililada

- 2.860 mg de L-lisina sililada (una proporción de lisina de aprox. 0.012 mol y aprox. 0.023 mol, 1.0 equivalente, proporción de trimetilsililo) fueron calentados bajo reflujo a 80°C y se añadió lentamente gota a gota 1.0 ml de isopropanol (0.785 g, 0.013 mol, 0.6 equivalente). Se formó lentamente una sustancia sólida color naranja en un líquido amarillo claro. Después de 8 horas se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron otros 1.4 ml de isopropanol.
50 Después de una hora se añadieron 2 ml de agua y todo el disolvente así como el hidroxitrimetilsilano producido fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en agua y dializado contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 60 mg de un polímero amarillento (un rendimiento de aprox. 4%).

55 Ejemplo 6

Policondensación

- Se disolvieron 7.422 g de L-lisina *H₂O (0.045 mol) en 5.0 ml de agua en el baño de ultrasonido. A continuación
60 se eliminó en el evaporador rotatorio tanta agua, hasta que se produjo un enturbiamiento que, al aire se transformó en una solución viscosa clara. Por diferenciación resultó que permanecieron 3.0 ml de agua como disolvente. La solución acuosa de L-lisina fue calentada a 160°C (temperatura del baño de aceite) bajo reflujo y agitada durante 2 días. A continuación se bajó la temperatura a 120°C y se agitó durante otros 2 días. Durante la reacción se hizo circular regularmente una ligera corriente de nitrógeno durante unos pocos minutos en el aparato, para eliminar agua.
65 Una vez finalizada la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la masa naranja muy dura fue disuelta en agua y a continuación dializada contra agua (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 2.278 g de polímero (rendimiento: aprox. 37%).

Ejemplo 7

Modificación de ϵ -poli-L-lisina

5 A una suspensión de 12 mg de ϵ -poli-L-lisina secada en 3 ml de i-propanol (iso-propanol) se añadieron 61 μ l de NEt₃ (triethylamina) a temperatura ambiente. La fórmula fue agitada durante 30 minutos. A continuación se añadió una solución de 142 μ l de la mezcla de cloruro de ácido palmítico o de ácido esteárico (mezcla 40:60, % en peso) lentamente gota a gota a 1 ml de i-propanol. En este caso se aplicó durante pocos segundos un vacío (750-800 mbar), para eliminar aerosoles formados. Una vez acabada la adición del cloruro de ácido se agitó la solución de reacción
 10 durante otras 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadieron de nuevo 61 μ l de NEt₃ y se agitaron durante 12 horas. De la diálisis (membrana de diálisis con un cut-off (corte) de 2000 mg/mol) contra i-propanol se obtuvo ϵ -poli-L-lisina modificada con ácido graso (grado de modificación 27%, corresponde a la proporción de grupos amínicos libres de la polilisina que han reaccionado con la mezcla de cloruro de ácido palmítico y de ácido esteárico).

15 Ejemplo 8

Modificación de la poli-L-lisina

20 Se disolvieron 0.500 g de la polilisina sintetizada (aprox. 3.900 mmol, 1.0 equivalente) según el ejemplo 6 en 20 ml de agua. Bajo agitación, una solución de 1.450 ml de cloruro de ácido (1.313 mg, 4.500 mmol, 1.2 equivalente) fue añadida gota a gota a 6 ml de THF a temperatura ambiente y simultáneamente una solución de 0.180 g de lejía de sosa (4.500 mmol, 1.2 equivalente) fue añadida gota a gota a 2 ml de agua. La solución se enturbió ya tras la adición de pequeñas cantidades de solución de cloruro de ácido. Una vez finalizada la adición, se obtuvo una suspensión láctea
 25 espesa que fue agitada por la noche a temperatura ambiente. La suspensión fue centrifugada y a continuación filtrada y la sustancia sólida incolora fue lavada dos veces respectivamente en 30 ml de agua y a continuación secada al vacío. A continuación, el i-propanol fue añadido a la sustancia sólida y la suspensión amarillenta fue dializada contra i-propanol (MWCO 2000). De la diálisis se obtuvieron 873 mg de polímero, es decir, a la conversión completa de un rendimiento de 60% de la poli-L-lisina empleada - ahora modificada para ser anfifila.

Ejemplo 9

Reticulación de ϵ -poli-L-lisina por ácido cítrico

35 En primer lugar se realizó una polimerización de 0.200 g de hidrocloreto de L-lisina (1.00 equivalente) según el ejemplo 1. A continuación y transcurridas unas 24 horas de la última adición de EDC se añadió una solución fresca preparada de 0.011 g de ácido cítrico (0.055 mmol, 0.05 equivalente) y de 0.032 g de EDC HCL (0.167 mmol, 0.15 equivalente) a 1 ml de agua. Para una reticulación más alta se utilizaron en el mismo procedimiento y con la
 40 misma fórmula 0.021 g de ácido cítrico (0.110 mmol, 0.10 equivalente) y 0.064 g de EDC HCL (0.334 mmol, 0.30 equivalente).

Ejemplo 10

Carga de los artículos de polímero con nitrato de plata (I) y reducción

Se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 10 mg de ϵ -poli-L-lisina modificados en 7,6 ml toluol y 5,7 mg de AgNO₃ en tres porciones (durante 24 horas de tiempo de agitación tras cada adición). Se obtuvo una solución clara y estable de plata(I)-polímero-toluol. Se diluyeron 0,1 ml de la solución de plata(I)-polímero-toluol (contenido: 0,13 mg de polímero, 0,05 mg de AgNO₃) con 2 ml de i-propanol y mezclados con 0,03 ml de una solución de 0,02 M de ácido L-ascórbico (en i-propanol). La solución se coloreó amarilla intensa. Alternativamente pueden ser diluidos 0,1 ml de la solución de plata(I)-polímero-toluol (contenido: 0,13 mg de polímero 0,05, 0,05 mg de AgNO₃) con 2 ml de i-propanol y ser mezclados con 0,06 ml de una solución de 0,01 M (M: Molaridad) Li[HBET₃] (en THF). La solución
 55 se coloreó igualmente amarilla intensa.

Ejemplo 11

60 *Fabricación de películas sobre portaobjetos de vidrio*

Para la fabricación de una película se aplicó una solución de plata(0)-polímero sobre una superficie marcada de aprox. 1 cm² de un portaobjetos de vidrio con una pipeta. El portaobjetos fue colocado sobre una placa de calentamiento y el disolvente fue evaporado. Al mismo tiempo, la solución cada vez más concentrada es agitada con la pipeta
 65 sobre el vidrio, de modo que se formó una película en la zona marcada.

Ejemplo 12

Test bacteriano

- 5 Se prepararon para los test bacterianos unas películas de aprox. 1 cm² sobre portaobjetos de vidrio: 4 µg de plata en 40 µg de polímero o 10 µg de plata en 100 µg de polímero. Para la preparación de las células bacterianas, fueron 50 ml de un medio cultivo estándar estéril de la compañía Merck inoculados con 100 µl de una suspensión de células de *Staphylokokkus aureus* (aprox. 1011 células por ml) en PBS (salina tamponada con fosfato, pH 7.0) e incubados durante 6 horas a 37°C bajo agitación. Después de la centrifugación de la suspensión de bacterias, las células fueron lavadas dos veces con PBS (pH 7.0) y luego resuspendidas con PBS y además diluidas con PBS a una concentración de 5 x 10⁸ células por ml. La concentración celular fue comprobada por la absorción a 600 nm. Las películas fabricadas fueron lavadas durante 2 minutos en PBS y rociadas con la suspensión de bacterias. A continuación, los portaobjetos fueron metidos en respectivamente una placa de Petri y se añadieron 25 ml de agar de crecimiento (1.5% en peso de agar en un agente de crecimiento celular fue calentado durante 5 minutos a 100°C y rápidamente enfriado a 40°C). Las placas Petri fueron luego incubadas a 37°C. Las películas con una cantidad mínima de plata de 10 µg por cm² impidieron el crecimiento de las células de *Staphylokokkus aureus* rociadas encima a más de 99%.

Documentos citados en la descripción

- 20 Esta lista de los documentos relacionados por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de patente mencionados en la descripción

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| • US 2004017978 A1 [0003] | • WO 2004101011 A [0006] |
| • WO 2004056404 A [0004] | • WO 2004085998 A [0007] |
| 30 • WO 03072143 A [0005] | • DE 10323597 A1 [0019] |

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto médico provisto de un acabado antimicrobiano de un material complejo a base de nanopartículas metálicas y de macromoléculas, estando constituidas las macromoléculas al menos de un poliaminoácido, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido está modificado para ser anfífilo por una sustancia y la sustancia es un ácido graso o un derivado de ácido graso.
- 10 2. Producto médico según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el acabado está previsto al menos sobre una parte de la superficie del producto, particularmente en forma de un revestimiento.
3. Producto médico según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que el acabado está previsto en el interior del producto.
- 15 4. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que cada nanopartícula metálica está rodeada en forma de una envoltura por al menos un poliaminoácido.
- 20 5. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido es un homo- o hetero-poliaminoácido, particularmente un homo-poliaminoácido.
- 25 6. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido está constituido de aminoácidos naturales existentes y/o sintéticos, particularmente en aminoácidos naturales existentes.
- 30 7. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido contiene al menos un aminoácido básico, ácido, o sulfurado, en particular al menos un aminoácido del grupo que comprende cisteína, metionina, triptófano, histidina, arginina, lisina, ornitina, ácido aspártico, ácido glutámico y sus derivados.
8. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido presenta una estructura lineal.
- 35 9. Producto médico según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido presenta una estructura ramificada, preferiblemente hiperramificada.
10. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido es polilisina, particularmente poli- α -lisina y/o poli- ϵ -lisina, preferiblemente poli- ϵ -lisina.
- 40 11. Producto médico según la reivindicación 10, **caracterizado** por el hecho de que la polilisina presenta un grado de polimerización (DP, *Degree Of Polymerisation*) de 10 a 15, en particular de 12 a 14, preferiblemente de aprox. 13.
12. Producto médico según la reivindicación 10 o 11, **caracterizado** por el hecho de que la polilisina presenta un peso molecular de entre 3.000 y 6.000 g/mol, particularmente de entre 4.000 y 5.000 g/mol.
- 45 13. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la sustancia es un ácido palmítico y/o esteárico.
14. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la modificación anfífila del poliaminoácido se basa en enlaces covalentes, particularmente en enlaces de amidas.
- 50 15. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la proporción en grupos amino libres después de la modificación anfífila está comprendida entre 0,5 y menos de 50%, en particular entre 10 y 40%, particularmente entre 20 y 40%, preferiblemente es de aprox. 37% con respecto a la cantidad total originaria de grupos amino de los monómeros de aminoácidos utilizados para la preparación del poliaminoácido, preferiblemente monómeros de lisina.
- 55 16. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la sustancia está ligada, en particular por enlace covalente, con el poliaminoácido por medio de un componente reticulante, en particular un ácido carboxílico polifuncional, preferiblemente ácido cítrico.
- 60 17. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la proporción en grupos amino libres después de la modificación anfífila del poliaminoácido reticulado está comprendida entre 15 y 45%, particularmente entre 25 y 35%, preferiblemente es de aprox. 30%, con respecto a la cantidad total originaria de grupos amino de los monómeros de aminoácidos utilizados para la preparación del poliaminoácido, preferiblemente monómeros de lisina.
- 65

18. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que las nanopartículas metálicas son nanopartículas de oro, de plata, de cobre o de zinc, siendo preferidas las nanopartículas de plata.

5 19. Producto médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que las nanopartículas metálicas tienen un diámetro de 0,5 a 20 nm, particularmente de 1 a 20 nm, preferiblemente de 1 a 14 nm.

10 20. Procedimiento de fabricación de un producto médico según una de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** por el hecho de que el material complejo es aplicado, particularmente bajo la forma de una solución, desde el exterior, sobre el producto no acabado o es añadido al material del producto durante su fabricación.

15 21. Procedimiento de fabricación de al menos un poliaminoácido, especialmente para la preparación de un producto médico según una de las reivindicaciones 1 a 19, por polimerización de aminoácidos al menos trifuncionales en fase líquida, **caracterizado** por el hecho de que los aminoácidos son activados para la polimerización y son polimerizados sin aplicación de grupos protectores.

20 22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** por el hecho de que los aminoácidos son activados por al menos una sustancia, preferiblemente una sustancia orgánica.

23. Procedimiento según la reivindicación 21 o 22, **caracterizado** por el hecho de que los aminoácidos son activados por al menos una sustancia del grupo comprendiendo carbodiimidas, N-hidroxisuccinimida (NHS), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenol, pentaclorofenol y derivados de los mismos.

25 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 23, **caracterizado** por el hecho de que los aminoácidos son activados por diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida (NHS).

30 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 24, **caracterizado** por el hecho de que los aminoácidos son activados por diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 25, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido es modificado para ser anfífilo, particularmente en presencia de bases.

35 27. Utilización de un material complejo constituido de nanopartículas metálicas y macromoléculas como biocida en un producto médico, particularmente en un producto de esta clase según una de las reivindicaciones 1 a 19, en el cual las macromoléculas están constituidas al menos parcialmente de un poliaminoácido, **caracterizado** por el hecho de que el poliaminoácido está modificado por una sustancia para ser anfífilo y la sustancia es un ácido graso o un derivado del ácido graso.

40

45

50

55

60

65