



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 675**

51 Int. Cl.:
A61K 31/74 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01998356 .8**
96 Fecha de presentación : **29.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1343510**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

54 Título: **Materiales antimicrobianos estabilizados frente a la luz.**

30 Prioridad: **29.11.2000 US 250182 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.08.2010

73 Titular/es: **ConvaTec Technologies Inc.**
6100 Neil Road, Suite 500
Reno, Nevada 89511, US

72 Inventor/es: **Bowler, Philip;**
Jacques, Elizabeth y
Parsons, Dave

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 343 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

Materiales antimicrobianos estabilizados frente a la luz.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a materiales antimicrobianos estabilizados frente a la luz y a procedimiento de preparación de polímeros antimicrobianos para uso en apósitos de heridas y dispositivos médicos.

10 **Antecedentes de la invención**

La infección es un problema asociado con las heridas. La infección puede retardar la curación de heridas, es traumática para el paciente y puede aumentar significativamente los costes del tratamiento. Consecuentemente hay necesidad de prevenir y tratar la infección resultante de heridas o heridas junto con apósitos de heridas, o el uso de otros dispositivos médicos. Entre los ejemplos de tales dispositivos con riesgo incrementado figuran prótesis, implantes o apósitos usados en heridas exudantes agudas o crónicas. Esto se puede lograr usando agentes antimicrobianos tópicos.

Es conocida la inclusión de agentes antimicrobianos en materiales usados en la fabricación de dispositivos médicos tales como apósitos, aparatos para ostomía y otros. Uno de tales agentes antimicrobianos es la plata, que se usa en varias formas tales como sales u otros compuestos de plata y que se pueden usar en fibras, polímeros, textiles y componentes adhesivos usados en la fabricación de tales dispositivos. Un problema con materiales que contienen plata es que típicamente son sensibles a la luz, que causa una decoloración del material que contiene plata. Se han hecho numerosos esfuerzos para hacer que tales materiales sean fotoestables, pero sigue habiendo necesidad de intensificar la fotoestabilidad de la plata en ciertos materiales que comprenden polímeros hidrófilos, anfóteros y aniónicos. Esto es especialmente cierto cuando tales polímeros se usan en dispositivos médicos. Consecuentemente se han buscado polímeros que contengan plata con una estabilidad mejorada frente a la luz y procedimientos para su fabricación.

La patente U.S. n.º 5.770.255 describe procedimientos para formar revestimientos antimicrobianos sobre la superficie de dispositivos médicos. Entre los revestimientos descritos figuran iones de metales tales como plata. Sin embargo, este procedimiento requiere presiones superiores a la ambiente y temperaturas bajas, lo que es inconveniente y costoso. Además, este procedimiento da por resultado un inconveniente claro, que es que el revestimiento altera las dimensiones del dispositivo médico. Tales cambios del tamaño de dispositivos médicos tales como implantes pueden afectar a la utilidad del producto. Además, los iones metálicos presentes como revestimientos sobre la superficie de dispositivos médicos tales como apósitos pueden hacer que el producto sea tóxico.

La patente U.S. n.º 5.326.567 describe procedimientos para preparar composiciones que contienen plata para uso en aplicaciones medicas. Las composiciones contienen polímeros acrílicos poliéter tales como polietilenglicol y están acoplados a nitrato de plata. Sin embargo, este sistema es sólo adecuado para uso en soluciones y es muy sensible a las condiciones del disolvente y la sal. Además, es improbable que este sistema sea suficientemente robusto para resistir la esterilización, que es esencial para apósitos para heridas. Adicionalmente, este sistema fracasa cuando se aplica a apósitos fibrosos o de hidrocoloides para heridas.

El documento WO 96/01119 describe también composiciones que contienen plata usando polímeros acrílicos poliéter en una relación de “hospedador-huésped”. El poliéter se usa para tratar otros sustratos tales como un dispositivo médico.

La patente U.S. n.º 1.342.183 describe el uso de composiciones de fluoruro de plata irradiadas con luz ultravioleta en objetos tales como vendas. Según se da cuenta, el tratamiento con ultravioleta intensifica la actividad de la plata pero no resuelve el problema de la fotoestabilidad. Además, este procedimiento es problemático en cuanto a la seguridad de los compuestos fluoruro en contacto con heridas, en particular usando las concentraciones de compuestos fluoruro que se requerirían para conseguir eficacia.

La patente U.S. n.º 4.646.730 describe apósitos de hidrogel de polivinilpirrolidina/sulfadiazina de plata (PVP/SSD), estables a la luz, en los que se forma el gel utilizando irradiación con haz de electrones para reticular la PVP. Se indica que se consigue fotoestabilidad añadiendo trisilicato de magnesio al gel y, preferiblemente, añadiendo también peróxido de hidrógeno y/o poli(ácido acrílico). El procedimiento requiere un equipo especializado para efectuar la irradiación con haz de electrones. Además, este procedimiento usa un hidrogel y por ello sería incompatible con otros tipos y tecnologías de apósitos para heridas.

El documento WO 00101973 describe composiciones antimicrobianas estabilizadas que contienen plata para uso en apósitos para heridas. La plata está en forma de un complejo con una amina primaria, secundaria o terciaria y el complejo está asociado a uno o varios polímeros hidrófilos. Pero el procedimiento de procesamiento limita el tipo de productos que se pueden producir y también altera la velocidad de liberación de la plata. El procedimiento se adapta mejor a productos de hidrocoloides, lo que, debido a la matriz adhesiva, adolece de una disponibilidad baja de la plata. El sistema es inadecuado para aplicarlo a materiales hinchables/solubles en agua una vez que se han formulado.

Las patentes U.S. n.º 4.906.466 y n.º 5.413.788 describen composiciones antimicrobianas adecuadas para uso tópico o el cuidado de heridas y que no presentan inestabilidad frente a la luz. Las composiciones comprenden un

compuesto antimicrobiano de plata depositado sobre un soporte de óxido sintético fisiológicamente inerte en forma de partículas, tal como óxido de titanio. Pero se ha encontrado que el producto resultante es susceptible de oscurecerse debido a la reducción del compuesto de plata a plata metálica. Además, el uso de partículas insolubles tales como óxido de titanio como soporte no es deseable en productos para la cura de heridas porque las partículas se consideran como cuerpos extraños y se deben eliminar.

La patente U.S. n.º. 4.446.124 se refiere al uso de SSD amoniacal incorporado en tejido animal para preparar apósitos para quemaduras. La SSD se incorpora en el tejido manteniendo el tejido en una solución o suspensión amoniacal de SSD. Si bien se da cuenta de que la solución amoniacal aumenta la concentración de plata que se puede incorporar al apósito, no se menciona la fotoestabilización y es improbable que se produzca. Además, el procedimiento usa tejido animal como sustrato, lo que es indeseable para uso en heridas.

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un nuevo procedimiento para la preparación de polímeros hidrófilos anfóteros y aniónicos que contienen plata, estabilizados frente a la luz. Esta invención describe procedimientos simples y baratos para la preparación de tales polímeros, que proporcionan actividad antimicrobiana eficaz y no tóxica en un material hinchable en agua que se puede esterilizar finalmente.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a procedimientos para preparar un material que contiene uno o varios polímeros hidrófilos anfóteros o aniónicos, material que tiene actividad antimicrobiana. Preferiblemente, el material que contiene el(los) polímero(s) se usa en dispositivos médicos, un apósito para heridas o un dispositivo de ostomía. La presente invención es ventajosa respecto a la técnica anterior porque es fácilmente aplicable a materiales solubles en agua y/o hinchables en agua.

En el procedimiento inventivo, se prepara una solución que comprende un disolvente orgánico y una fuente de plata. Típicamente, la fuente de plata se disuelve inicialmente en agua y se forma una solución mezclando el agua con el disolvente orgánico. La cantidad de plata debe ser suficiente para obtener la concentración de plata deseada en el material. Entre las fuentes de plata apropiadas figuran sales de plata tales como nitrato de plata, cloruro de plata, sulfatos de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata, carbonato de plata, yoduro de plata, citrato de plata, laurato de plata, deoxicolato de plata, salicilato de plata, paraaminobenzoato de plata, paraaminosalicilato de plata, y/o mezclas de los mismos. Entre otras fuentes de plata apropiadas figura cualquier sal de plata simple soluble en agua y/o alcohol.

Seguidamente se somete el polímero a la solución durante un tiempo suficiente para incorporar la concentración de plata deseada. Durante o después del período en el que se somete el polímero a la solución, el polímero se somete a uno o varios agentes que facilitan la unión del polímero y la plata entre sí. Entre los agentes adecuados figuran amoniaco, sales amónicas, tiosulfatos, cloruros y/o peróxidos. En una realización preferente, el agente es cloruro amónico acuoso.

El material resultante es sustancialmente fotoestable después de secar el material. Sin embargo, el material se disociará para liberar la plata si el material se rehidrata.

Descripción detallada de la invención

Los inventores han encontrado que es posible estabilizar la plata en polímeros que se usan en materiales médicos. Esto tiene la ventaja de que los materiales presentan actividad antimicrobiana a la vez que son menos susceptibles a la fotodegradación o menos sensibles a la luz. Tal material médico estabilizado frente a la luz es particularmente adecuado para uso en apósitos de heridas que crean un medio húmedo de curación de heridas, en particular los usados para heridas moderada o fuertemente exudantes tales como heridas crónicas o agudas. Entre otros dispositivos médicos que se benefician de los procedimientos descritos aquí figuran productos de ostomía, aplicaciones de ostomía u otros materiales médicos que se exponen a agentes potencialmente infecciosos.

Consecuentemente, la invención proporciona procedimientos para preparar un material que contiene uno o varios polímeros hidrófilos anfóteros o aniónicos, en el que los polímeros tienen actividad antimicrobiana. Preferiblemente, el material que contiene el(los) polímero(s) se usa en un dispositivo médico, un apósito de heridas, o un dispositivo de ostomía. Entre los materiales que están particularmente adaptados para el procedimiento inventivo figuran fibras que forman gel tales como Aquacel^{MC} (documentos WO 93/12275, WO 94/16746, WO 99/64079 y patente U.S. n.º. 5.731.083) o los descritos en los documentos WO 00/01425 o PCT/GB 01/03147; los apósitos de heridas que contienen fibras similares que forman gel detrás de o superpuestas a una capa de contacto con la piel, no continua o perforada, tal como Versiva^{MC} (patente U.S. n.º. 5.681.579, documento WO 97/07758 y WO 00/41661); DuoDerm (patente U.S. n.º. 4.538.603), DuoDerm CGF^{MC} (patente U.S. n.º. 4.551.490 y EP 92 999) o una mezcla de dos o más fibras tales como Carboflex^{MC} (documento WO 95/19795). La presente invención es adecuada para otros materiales que contienen carboximetilcelulosa. Además, la presente invención es ventajosa respecto a la técnica anterior porque es fácilmente aplicable a materiales solubles en agua y/o materiales hinchables en agua.

Entre los polímeros adecuados para la presente invención figuran polisacáridos o polisacáridos modificados, polivinilpirrolidona, poli(alcoholes de vinilo), poliviniléteres, poliuretanos, poliacrilatos, poliacrilamidas, colágeno, gelatina o mezclas de los mismos. En realizaciones preferentes, los polímeros contienen carboximetilcelulosa (CMC), tal como

ES 2 343 675 T3

CMC sódica. En una realización, el polímero puede ser un polisacárido que comprende una carboximetilcelulosa o un alginato, o una mezcla de carboximetilcelulosa y alginato. En otra realización, los polímeros contienen fibras formadoras de gel que comprenden CMC sódica, y que se pueden incorporar en apósitos de heridas, tales como Aquacel^{MC} (ConvaTec, Skillman, NJ).

5 En el procedimiento de la invención, se prepara una solución que comprende un disolvente orgánico y una fuente de plata. La solución se debe preparar en cantidad suficiente para obtener la concentración deseada de plata en el producto resultante. El polímero se somete luego a la solución de disolvente/plata para incorporar plata al polímero. El polímero tratado se somete a uno o varios agentes de manera que el material que contiene plata se haga fotoestable
10 y, además, en el que la plata se disociará luego tras la rehidratación del material.

El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente conocido. Entre los ejemplos de disolventes apropiados figuran alcoholes industriales metilados (AIM, principalmente etanol), etanol, metanol, acetona y alcohol isopropílico.

15 La fuente de plata puede ser cualquier fuente conveniente. Entre los ejemplos de fuentes de plata apropiadas figuran sales de plata tales como nitrato de plata, cloruro de plata, sulfatos de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata, carbonato de plata, yoduro de plata, citrato de plata, laurato de plata, deoxicolato de plata, salicilato de plata, paraaminobenzoato de plata, paraaminosalicilato de plata, y/o mezclas de los mismos. Entre otras fuentes de plata apropiadas figuran cualquier sal de plata simple soluble en agua y/o alcohol.

20 La cantidad de plata debe ser suficiente para obtener la concentración deseada de plata en el material. La concentración final de plata en el material es de entre 0,1% y 20% en peso, por ejemplo, en relación al peso del dispositivo médico resultante. En algunas realizaciones, la concentración de plata es de 0,1-10%, 1-10%, 10-20%, 5-20%, 5-10% o 0,1-1%. En una realización preferente, la concentración final de plata es de 1 a 5% en peso del apósito. Preferiblemente, la concentración en la solución de tratamiento es de 0,001 g/g de polímero a 0,2 mg/g de polímero, más preferiblemente de 0,01 g/g de polímero a 0,05 g/g de polímero. Preferiblemente, cuando la fuente de plata se disuelve inicialmente más fácilmente que el disolvente orgánico neto, se añade en una cantidad apropiada para que resulte la
25 concentración deseada de plata en el peso final de polímero.

30 En la presente invención se puede usar agua especialmente con el fin de solubilizar inicialmente la plata antes de añadir plata al disolvente orgánico. La cantidad de plata debe ser suficiente para que la plata se disuelva adecuadamente, pero no tanta que se produzca la hidratación del polímero. Si bien pueden estar presentes en suspensión cantidades excesivas de plata, por ejemplo, como reserva, deben estar en solución cantidades eficaces para la incorporación al polímero. Tales cantidades pueden determinarlas fácilmente un experto en la técnica de cualificación corriente sin necesidad de una experimentación. Sin embargo, la cantidad usada de agua no es mayor que 50/50 p/p de agua/alcohol.
35

El tiempo durante el cual se somete el material a la solución es un período suficiente para incorporar en el polímero la concentración de plata deseada. Preferiblemente, el material se somete a la solución un tiempo entre 1 y 120 minutos. En algunas realizaciones, del tiempo de incubación está entre 1 y 60 minutos. En otras realizaciones, el tiempo de incubación es de 15 a 45 minutos. En otras realizaciones más, el tiempo de incubación es de 10-60, 10-45, 15-30, 5-15 o 10-20 minutos. Generalmente, el tiempo requerido para someter el material a la solución dependerá del material usado y puede determinarlo fácilmente un experto corriente en la técnica.
40

Son apropiadas para la presente invención temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente se usa la temperatura ambiente. Se pueden usar diferentes temperaturas en diferentes etapas dentro del intervalo indicado.
45

Durante el tiempo en que el polímero se somete a la solución, o posteriormente, el polímero se somete a uno o varios agentes para facilitar la fotoestabilización. Entre los agentes adecuados figuran amoníaco, sales amónicas, tiosulfatos, cloruros y/o peróxidos. Los agentes preferidos son sales amónicas tales como cloruro amónico, acetato amónico, carbonato amónico, sulfato amónico y haluros metálicos tales como cloruros de zinc, potasio, calcio, magnesio y zinc. Opcionalmente, los agentes pueden incluir mezclas de las sales anteriores. En una realización preferente, el agente se añade a la mezcla de tratamiento como solución acuosa de una sal amónica tal como cloruro amónico, o se añade separadamente.
50

55 La cantidad de agente usada dependerá de la cantidad del material que contiene polímero que se está preparando y el volumen total de solución. Preferiblemente, el agente está presente en una concentración entre 0,01 y 50% del volumen total de tratamiento. En algunas realizaciones, el agente está en 0,01-25%, 0,01-10%, 0,01-5%, 1-5%, 1-25%, 1-10%, 1-25%, 1-10%, 1-5%, 5-25%, 10-25% o 25-50% del volumen total de tratamiento.

60 Una vez que se ha aplicado el agente que facilita la fotoestabilización, se continúa el tratamiento durante un período de tiempo más, por ejemplo, 5-30 minutos más, o durante un tiempo suficiente para que se produzca la fotoestabilización.

65 Es también un aspecto importante de la presente invención que la plata se disuelva en un disolvente orgánico para solubilizar la sal de plata e impedir la hidratación del polímero. La plata se puede añadir directamente al disolvente y agitar suavemente hasta que se disuelva. La etapa de fotestabilización del procedimiento puede seguir a la etapa de carga de la plata o se puede iniciar en el transcurso de la etapa de carga de la plata.

ES 2 343 675 T3

Además de ser adecuada para los artículos mencionados aquí, la presente invención es también adecuada para uso en artículos médicos tales como vendas para heridas y productos para el cuidado de la piel.

Por “carga” se entiende aquí el intercambio iónico del catión al polímero con iones plata.

5

El término “fotoestable” significa a los fines de la presente invención un cambio controlado de color al color deseado con un mínimo cambio posterior.

“Unión” significa en la presente invención la formación de un compuesto fotoestable.

10

El material polímero resultante es sustancialmente fotoestable después de secado. Sin embargo, el material se disociará para liberar plata si se rehidrata el material.

15

En un procedimiento ejemplar, un apósito para heridas Aquacel^{MC} (por ejemplo, 20 g), adquirible comercialmente en ConvaTec, se puede poner en, por ejemplo, 127,5 mg de AIM/agua (77,5/50 v/v). Se prepara una solución de nitrato de plata, por ejemplo, con agua y nitrato de plata, en concentraciones para obtener las concentraciones finales de plata deseadas en el apósito Aquacel^{MC} (por ejemplo, 0,0316 g/ml en agua, con adición de 10 ml de la solución de AIM/agua). Las concentraciones finales de plata en los apósitos pueden variar entre 0,1% y 20% en peso del apósito. Preferiblemente, estas concentraciones están entre 1 y 5%. El apósito se somete a la solución de AIM/nitrato de plata durante el tiempo que se desee, por ejemplo, 15-45 minutos. Preferiblemente, después de este tratamiento con plata, al baño de AIM/nitrato de plata se añade cloruro sódico a una concentración entre 0,01 y 50% (preferiblemente entre 1 y 10%) y se continúa el tratamiento durante un tiempo más, por ejemplo, 5-30 minutos más.

20

25

Los apósitos para heridas Aquacel^{MC} que tienen entre 1 y 5% en peso de plata se ha encontrado que son fotoestables y que poseen una excelente actividad antimicrobiana. Además, la irradiación no afecta perjudicialmente a tales apósitos con plata.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar un material antimicrobiano estabilizado frente a la luz, **caracterizado** porque el procedimiento comprende las etapas de:
- 10 (a) preparar una solución que comprende un disolvente orgánico y una fuente de plata en cantidad suficiente para obtener una concentración deseada de plata en el mencionado material,
 - 15 (b) someter un polímero a la mencionada solución durante un tiempo suficiente para incorporar la mencionada concentración de plata deseada en el mencionado polímero, polímero que comprende un polisacárido o polisacárido modificado, una polivinilpirrolidona, un polivinilalcohol, un poliviniléter, un poliuretano, un poliacrilato, una poliacrilamida, colágeno o gelatina, o mezclas de los mismos, y
 - 20 (c) someter el mencionado polímero, durante o después de la etapa (b), a uno o varios agentes seleccionados entre el grupo constituido por sales amónicas, tiosulfatos, cloruros y peróxidos, que facilitan la unión de la mencionada plata al mencionado polímero, material que es sustancialmente fotoestable después de secarlo pero que se disociará liberando la mencionada plata al rehidratar el mencionado material.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque la mencionada sal de plata comprende una sal de plata.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, **caracterizado** porque la mencionada fuente de plata se selecciona entre el grupo constituido por nitrato de plata, cloruro de plata, sulfatos de plata, lactato de plata, bromuro de plata, acetato de plata y/o mezclas de las mencionadas sales.
- 25 4. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el mencionado agente es un haluro metálico.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque la mencionada sal amónica se selecciona entre cloruro amónico, acetato amónico, carbonato amónico, sulfato amónico y/o mezclas de las mencionadas sales.
- 30 6. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el mencionado polisacárido comprende una carboximetilcelulosa o un alginato o mezclas de los mismos.
- 35 7. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el mencionado disolvente orgánico se selecciona entre el grupo constituido alcohol industrial metilado, etanol desnaturalizado, metanol, acetona, alcohol isopropílico y etanol.
- 40 8. El procedimiento de la reivindicación 1, **caracterizado** porque el material está constituido por el polímero.