

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 395**

51 Int. Cl.:  
**A61L 17/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08843585 .4**
- 96 Fecha de presentación: **29.10.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2217296**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Material de sutura quirúrgica**

30 Prioridad:  
**29.10.2007 DE 102007052519**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.08.2012**

73 Titular/es:  
**Aesculap AG  
Am Aesculap-Platz  
78532 Tuttlingen/Donau, DE y  
HeiQ Materials AG**

72 Inventor/es:  
**CENTONZE, Carlo Riccardo;  
HEIGHT, Murray;  
BERNDT, Ingo y  
ODERMATT, Erich**

74 Agente/Representante:  
**Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

**ES 2 386 395 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

Material de sutura quirúrgica

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un implante médico, que está provisto de una composición antimicrobiana, procedimientos de producción correspondientes así como la utilización de la composición antimicrobiana para la fabricación de un implante médico.
- 10 [0002] Infecciones primarias postoperativas y particularmente también infecciones secundarias representan una de las mayores complicaciones en la cirugía de asistencia moderna. Por ello en tiempos más recientes de manera creciente se han equipado implantes quirúrgicos, particularmente materiales de sutura y redes, con agentes activos antimicrobianos adecuados. Implantes antimicrobianos de este tipo son descritos por ejemplo en el DE 10 2004 047 568 A1.
- 15 [0003] El documento WO 2005/048708 A1 divulga un material de capa antimicrobiano y no citotóxico con una capa de biocida y una capa de control de transporte, que puede tener dióxido de silicio como tejido de base.
- [0004] El documento WO 2007/078304 A2 divulga recubrimientos composite con dióxido de silicio como material matriz, que puede presentar partículas de plata y/o de zinc.
- 20 [0005] Del documento DE 10 2006 006 675 A1 se desprenden materiales compuestos antimicrobianos, que están disponibles partiendo de un polímero de organosilícico y nanopartículas de plata y/o de cobre mediante pirólisis.
- [0006] El documento DE 10 2005 044 361 A1 divulga un producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana de un material complejo de nanopartículas de metal y ligandos tensioactivos para impedir una aglomeración de las partículas.
- 25 [0007] El documento WO 2007/028607 A2 divulga un producto médico-técnico con una dotación antimicrobiana de un material complejo de nanopartículas de metal y ácidos poliamínicos.
- 30 [0008] Problemáticas en las infecciones postoperativas son sobre todo las infecciones secundarias, que pueden aparecer frecuentemente primero después de varias semanas o incluso meses. Esto sucede sobre todo con implantes no reabsorbibles, que se fijan para una permanencia duradera en el cuerpo, frecuentemente un problema clínico grande. Así estos implantes eventualmente deben nuevamente ser explantados, para poder tratar exitosamente las infecciones producidas. Por ello surgen por un lado costes de tratamiento más altos. Por otra parte la intervención quirúrgica adicional significa una carga adicional y sobre todo un periodo de hospitalización más largo para el paciente afectado. Por lo tanto, la dotación antimicrobiana de implantes, particularmente de implantes no reabsorbibles, significa un perfeccionamiento razonable y necesario en el sector de la implantología.
- 35 [0009] Sin embargo, es problemático que según los agentes activos antimicrobianos frecuentemente tenga lugar una liberación de sustancias activas acumulada, e.d. a corto plazo y en una dosis (demasiado) alta, en el tejido biológico circundante. Por ello pueden producirse alteraciones inflamatorias hasta necróticas del tejido. Además la integración de un implante en el cuerpo puede verse afectada por una liberación de sustancias activas acumulada.
- 40 [0010] Otra desventaja se refiere sobre todo a implantes textiles, por ejemplo materiales de sutura, prótesis vasculares y redes y cintas para el tratamiento de hernias, de prolapso y de incontinencia. Ahí puede en la incorporación de partículas de metal, que sobrepasan un tamaño de partícula determinado, o por la formación de aglomerado darse puntos débiles potenciales en el implante, por lo cual la resistencia mecánica del mismo se ve reducida. Esto vale sobre todo para materiales de sutura finos con un diámetro de hilo relativamente fino.
- 45 [0011] La presente invención tiene como objeto proporcionar un implante antimicrobicamente provisto, que evita las desventajas conocidas del estado de la técnica. El implante proporcionado por la invención debe ofrecer particularmente una protección antimicrobiana a largo plazo, sin que se vean afectadas por ello las características mecánicas del implante.
- 50 [0012] Esta tarea es solucionada según la invención a través de un implante médico con las características de la reivindicación independiente 1. Formas de realización preferidas del implante son objeto de las reivindicaciones dependientes 2 hasta 11. La presente invención se refiere además también a procedimientos para la producción para el implante según la reivindicación independiente 12. El texto de todas las reivindicaciones se realiza aquí por referencia al contenido de esta descripción.
- 55 [0013] El implante según la invención se trata de un implante médico, equipado con una composición antimicrobiana, que presenta dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas caracterizado por el hecho de que el implante es un material de sutura quirúrgica. Según la invención se puede prever particularmente, que la composición se trata de una composición antimicrobiana de dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas.
- 60
- 65

[0014] A través de la invención se proporciona un implante médico antimicrobicamente provisto, cuyas características mecánicas, particularmente su firmeza o resistencia mecánica, esencialmente no se ven afectadas por el equipamiento antimicrobiano. El implante presenta con ventaja particular además una protección antimicrobiana uniforme y particularmente larga, por lo cual el implante también con vistas a evitar infecciones tardías representa una alternativa eficaz a implantes conocidos del estado de la técnica. La composición antimicrobiana utilizada dentro del marco de la invención se trata con ventaja particular de una composición biocompatible, de modo que se garantiza también una biotolerancia del implante según la invención.

[0015] Fundamentalmente el equipamiento antimicrobiano del implante puede referirse a un revestimiento o impregnación del implante con la composición. En una forma de realización posible el implante es, por lo tanto, recubierto o impregnado con la composición antimicrobiana, particularmente sobre la superficie del implante. El revestimiento o impregnación puede contener además aglutinante, que mejora la adherencia al implante.

[0016] Preferiblemente la composición antimicrobiana se incorpora en un material, particularmente en un material de polímeros, del implante. La composición antimicrobiana puede estar finamente distribuida en el implante. La composición antimicrobiana se encuentra en el implante preferiblemente dispersa, particularmente homogéneamente dispersa. Según la invención se puede prever además que la composición en el interior del implante y preferiblemente también sobre su superficie se distribuye finamente. A través de la distribución fina, particularmente dispersada de la composición en el implante es posible con ventaja particular un suministro uniforme y particularmente controlado de la composición antimicrobiana, particularmente de las nanopartículas metalíferas, al tejido circundante después de la implantación. Las nanopartículas metalíferas se pueden suministrar de forma ionogénica y/o no ionogénica. Generalmente las nanopartículas metalíferas se suministran de forma ionogénica. La forma ionogénica es producida usualmente por el contacto con agua o líquidos corporales. Nanopartículas presentes ionogénicamente muestran al mismo tiempo en su superficie un efecto antimicrobiano, particularmente antibacteriano. Con ventaja particular la distribución fina, particularmente dispersada, de la composición permanece también en una proporción de composición alta en el implante.

[0017] En una forma de realización adicional las nanopartículas metalíferas están dispersadas en el implante. Las nanopartículas particularmente pueden estar dispersadas en el dióxido de silicio. Las nanopartículas pueden estar dispersadas por lo menos en la composición antimicrobiana. El dióxido de silicio mismo es preferiblemente amorfo, particularmente amorfo a rayos X. Preferiblemente el dióxido del silicio existe en la composición en una forma amorfa.

[0018] La composición antimicrobiana en sí misma existe usualmente en forma de un polvo, particularmente en forma de un polvo fino, ligero y particularmente polvoriento. La composición antimicrobiana puede mostrar una coloración dependiendo de las nanopartículas metalíferas, o por lo menos un tinte de color. Por ejemplo, la composición en el caso de nanopartículas de plata tiene un color ligeramente amarillento hasta pardusco. Una coloración eventual de la composición antimicrobiana depende sobre todo de la proporción de las nanopartículas en la composición. Según la invención además puede estar previsto, que el implante presente una coloración condicionada por la composición antimicrobiana.

[0019] Las nanopartículas metalíferas existen en una forma de realización adicional en el implante, particularmente también en el dióxido de silicio, en forma de partículas individuales, es decir discretas. En esta forma de realización el implante se caracteriza con ventaja particular porque está esencialmente libre de aglomerados o agregados de las nanopartículas. Por ello se puede evitar una influencia negativa de la estabilidad mecánica del implante.

[0020] El dióxido de silicio presenta en una forma de realización preferida en la composición antimicrobiana una estructura básica tridimensional, particularmente como una matriz. La estructura básica se forma típicamente por las partículas del dióxido de silicio. La estructura básica presenta ventajosamente cavidades, que pueden estar unidas entre sí a través de canales. Esta estructura básica, e.d. su superficie y/o cavidades o canales de la misma, presenta preferiblemente las nanopartículas metalíferas.

[0021] El dióxido del silicio presenta típicamente partículas con un diámetro entre 1 y 50 nm, particularmente 5 y 30 nm, preferiblemente 10 y 20 nm. Según la invención puede además ser posible que el dióxido de silicio presente aglomerados, particularmente en la composición antimicrobiana. Preferiblemente el dióxido de silicio presenta aglomerados (agregados) de partículas de dióxido de silicio. De manera especialmente preferida el dióxido de silicio presenta aglomerados mezclados, particularmente a base de partículas de dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas. Los aglomerados pueden estar organizados en estructuras solapadas de tipo cadena, particularmente de tipo cadena de perlas. Las cadenas o estructuras de tipo cadena pueden ser almacenados junto además a una estructura solapada con cavidades y canales de enlace. Los aglomerados poseen preferiblemente un tamaño, que no influye esencialmente las características mecánicas del implante, particularmente su estabilidad mecánica o resistencia. Los aglomerados presentan generalmente un diámetro entre 50 y 2000 nm, particularmente 100 y 1000 nm. Los aglomerados se tratan usualmente además de estructuras compuestas más bien sueltas, que se pueden separar fácilmente nuevamente por ejemplo bajo carga mecánica. Por ello el dióxido de silicio y con ello preferiblemente también las nanopartículas metalíferas se pueden dispersar especialmente bien en un material, que se usa para la fabricación del implante.

[0022] En una forma de realización idónea la composición antimicrobiana presenta particularmente aglomerados mezclados de partículas de dióxido de silicio y las nanopartículas metalíferas, una superficie específica alta, particularmente una superficie específica entre 100 y 400 m<sup>2</sup>/g.

[0023] Las nanopartículas presentan preferiblemente un diámetro entre 5 y 20 nm. Sin embargo son pensables también formas de realización, donde las nanopartículas muestran un diámetro < 5 nm y/o > 20 nm.

[0024] Las nanopartículas metalíferas presentan preferiblemente una proporción en la composición antimicrobiana entre 2 y 40% en peso, particularmente 5 y 20% en peso, referido al peso total del compuesto. La proporción de dióxido de silicio en la composición antimicrobiana se encuentra preferiblemente entre 98 y 60 % en peso, particularmente 95 y 80 % en peso, referido al peso total del compuesto.

[0025] En una forma de realización adicional las nanopartículas metalíferas presentan una proporción en el implante entre 10 y 5000 ppm, referido al peso total del implante. Proporciones más altas de nanopartículas metalíferas no conducen generalmente a ninguna mejora mencionable de la protección antimicrobiana del implante. Sin embargo, proporciones de nanopartículas más altas pueden conducir a una estabilidad de lavado aumentada y con esto generalmente a una protección antimicrobiana más larga. Además proporciones de nanopartículas metalíferas más altas pueden ser preferibles en los implantes, que muestran una baja relación superficie-volumen. Preferiblemente las nanopartículas metalíferas en el implante presentan una proporción entre 50 y 2000 ppm, preferencialmente 200 y 1500 ppm, referido al peso total del implante.

[0026] La proporción de dióxido de silicio en el implante corresponde usualmente aproximadamente a 4 hasta 20 veces la proporción de nanopartículas en el implante. Preferiblemente el dióxido de silicio presenta en el implante una proporción entre 40 y 100000 ppm, particularmente 1000 y 10000 ppm, preferiblemente 3000 y 6000 ppm, especialmente preferible 4000 y 5000 ppm, referido al peso total del implante.

[0027] Las nanopartículas metalíferas tienen generalmente actividad antimicrobiana o presentan características antimicrobianas. Se prefieren las nanopartículas metalíferas formadas de metales con actividad antimicrobiana y/o sales metálicas, particularmente óxidos de metal. De esta manera las nanopartículas particularmente pueden estar formadas de oro, plata, cobre, zinc, titanio y/o sales, preferiblemente óxidos, de estos metales. En vista de dióxido de titanio posible como óxido de metal hay que decir que este óxido de metal generalmente sólo desarrolla un efecto antimicrobiano con la presencia de oxígeno y luz. Especialmente preferible son las nanopartículas formadas de plata, cobre, óxido de plata y/o óxido de cobre.

[0028] Como se ha mencionado anteriormente, el implante según la invención ofrece con ventaja particular una protección antimicrobiana a largo plazo. Preferiblemente el implante ofrece una protección antimicrobiana durante un período de varios meses hasta varios años. En el caso de los llamados implantes permanentes una protección antimicrobiana permanece preferiblemente por lo menos durante un período de 10 hasta 15 años.

[0029] Respecto a características y detalles adicionales del dióxido de silicio y las nanopartículas metalíferas se remite a las publicaciones WO 2006/084411 A1, WO 2006/084390 A1 y EP 1 889 810 A1.

[0030] En otra forma de realización la composición antimicrobiana es producible y/o producida según un procedimiento de pirólisis por pulverización de llama. Para ello en un primer paso se produce una solución de una sal de metal y de una unión de silicio preferiblemente ligeramente volátil en un disolvente orgánico. Como unión de silicio adecuada entran en consideración particularmente silanos orgánicos, por ejemplo tetraetilortosilano y/o hexametildisiloxano. Disolventes adecuados representan alcoholes, particularmente metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, iso-Propanol, etanodiol, propanodiol y mezclas de los mismos. Eventualmente puede ser realizada una ultrasonorización, para ayudar a la disolución de la sal de metal en el disolvente. La solución se pulveriza en un segundo paso en una llama con una temperatura de aprox. 1500 °C. La llama se enciende usualmente con ayuda de una mezcla de gases, por ejemplo de metano y oxígeno. Luego la llama se mantiene por sí misma mediante la combustión de la solución. La separación de la composición antimicrobiana, particularmente en forma de partículas finas, se realiza preferiblemente en sistemas de filtrado refrigerados por agua, a los que se puede disponer además una depresión. Respecto a otras características y detalles del procedimiento de pirólisis por pulverización de llama se toma referencia sobre las publicaciones WO 2006/084411 A1, WO 2006/084390 A1 y EP 1 889 810 889 810 A1.

[0031] El implante está formado preferiblemente de materiales poliméricos. Los materiales pueden ser generalmente de homopolímeros, copolímeros, tripolímeros o tetrapolímeros, etc. Los materiales pueden encontrarse particularmente como copolímeros en bloque o terpolímeros en bloque. Bajo el concepto material en el sentido de la invención presente debe ser entendido el material natural (material bruto sin la composición antimicrobiana).

[0032] El implante se puede formar fundamentalmente de un material reabsorbible o no reabsorbible. Preferiblemente el implante se forma de un material no reabsorbible. Materiales no reabsorbibles son de ventaja particular, cuando se debe lograr una protección antimicrobiana a largo plazo y particularmente una liberación bajamente dosificada de componentes con actividad antimicrobiana de la composición, generalmente de las

nanopartículas metálicas. Como materiales no reabsorbibles entran en consideración los materiales habitualmente utilizables para la fabricación de implantes no reabsorbibles, preferiblemente polímeros. Como materiales no reabsorbibles entran en consideración sobre todo poliolefina, poliéster y en algunos casos también poliamida. Preferiblemente los materiales no reabsorbibles se tratan de polietileno, polipropileno, politetrafluoretileno, tereftalato de polietileno y/o poliuretano. El politetrafluoretileno se trata preferiblemente de politetrafluoretileno expandido.

[0033] Alternativamente a o en combinación con los materiales previamente descritos el implante está formado en una forma de realización posible de un material reabsorbible. Como materiales reabsorbibles adecuados entran en consideración sobre todo polímeros, particularmente copolímeros o terpolímeros, preferiblemente copolímeros en bloque o terpolímeros en bloque, a base de unidades de ácido hidroxicarboxílico. Se prefieren polímeros a base de lactida, glicolida, trimetilencarbonato,  $\epsilon$ -caprolactona, paradióxanona y/o ácido hidroxibutírico.

[0034] En una forma de realización adicional el implante se forma en parte de un material no reabsorbible y en parte de un material reabsorbible. Respecto a los materiales que entran en consideración se toma referencia particularmente sobre las formas de realización anteriores.

[0035] Según la invención puede además estar previsto que el implante, junto a la composición antimicrobiana, presente otros aditivos. Los aditivos pueden tratarse por ejemplo de aglutinante, antibióticos, sustancias activas antiinflamatorias, sustancias activas combativas de olor, desinfectantes, factores de crecimiento o similares. Según la invención puede además estar previsto, que el implante presente un medio de contraste de rayos X, particularmente una unión con bario, por ejemplo sulfato de bario.

[0036] Según una forma de realización adicional el implante presenta hilos, particularmente hilos de polímero, con un calibre entre 3 y 3500 dtex, particularmente 20 y 1000 dtex, preferiblemente 50 y 250 dtex. Los hilos se tratan típicamente de hilos monofilamento y/o multifilamento. Los hilos pueden mostrar fundamentalmente un diámetro entre 10  $\mu$ m y 1,3 mm. Preferiblemente los diámetros están en el área entre 0,04 y 0,90 mm. Como almidones de hilo entran en consideración los almidones de hilo habitualmente utilizados, particularmente USP-8/0, USP-7/0, USP-6/0, USP-5/0, USP-4/0, USP-3/0, USP-2/0, USP-0, USP-1, USP-2, USP-3, USP-4, USP-5 y/o USP-6, preferiblemente USP-8/0, USP-7/0, USP-6/0, USP-5/0, USP-4/0, USP-3/0, USP-2/0, USP-0, USP-1 y/o USP-2.

[0037] El implante puede mostrar además hilos, que poseen por ejemplo una resistencia entre 30 y 90 cN/tex, particularmente 40 y 80 cN/tex, preferiblemente 50 y 70 cN/tex. Bajo el concepto resistencia debe entenderse aquí la dilatación de rotura de los hilos.

[0038] Además puede ser preferible que el implante sea poroso, particularmente que presente poros con un tamaño de poro entre 0,05 y 2 mm. El implante puede mostrar también una porosidad interconectante.

[0039] El implante es un material de sutura quirúrgica. El material de sutura puede ser mono- o multifilamento. Según la invención se puede prever además que el implante se trate de material de sutura quirúrgica entretrejado. Respecto a las características y propiedades adicionales del material de sutura, particularmente en vista a hilos, almidones de hilo y calibres, se remite a la descripción precedente.

[0040] La invención se refiere además a un procedimiento para la producción para el implante según la invención, en lo cual se añade en su fabricación una composición antimicrobiana, particularmente en forma de una mezcla madre o compuesto, que comprende dióxido de silicio y nanopartículas metálicas, en un material del implante. En otras palabras en el procedimiento es incorporada la composición antimicrobiana prevista según la invención en un material de implante bajo conformación del implante según la invención.

[0041] La mezcla madre utilizable dentro del marco de la presente invención se trata preferiblemente de un concentrado de la composición antimicrobiana en un material polimérico, que puede existir en forma de granulados o pellets. Preferiblemente el material polimérico de la mezcla madre se trata del material, que se usa para la fabricación del implante. Los granulados o pellets presentan usualmente un contenido más alto en la composición que el implante fabricado.

[0042] Para la fabricación la mezcla madre se mezcla la composición antimicrobiana con un material polimérico. La mezcla es fundida usualmente en un extrusor y a continuación se extrusiona. La conformación definitiva de la mezcla madre se realiza por granulación del material extrusionado. El material extrusionado puede emplearse posteriormente por ejemplo por granulación de hebra o por granulación submarina a granulados o pellets.

[0043] Bajo un compuesto debe ser entendido dentro del marco de invención un material polimérico del implante, que contiene ya la cantidad deseada de composición antimicrobiana. Generalmente el compuesto se elabora posteriormente a través de procedimientos adecuados al implante según la invención.

[0044] Eventualmente en la fabricación de una mezcla madre o compuesto se pueden aplicar agentes auxiliares de dispersión, para permitir o asistir una mejor mezcla, particularmente dispersión, de la composición antimicrobiana en un material polimérico. Por lo demás las técnicas para la fabricación de mezclas madres y compuestos se conocen

de manera suficiente por el experto, de modo que se renuncia a una descripción detallada en este punto.

5 [0045] En una forma de realización preferida la composición antimicrobiana se mezcla con el material, particularmente un polímero, y a continuación se da forma a un implante según la invención, particularmente se extrusiona, se hila, se introduce a presión, se lamina, se derrama o se sopla. Preferiblemente una mezcla del material de implante y la composición antimicrobiana, la cual existe convenientemente en forma de una mezcla madre, se hila en forma de un material de sutura. Como técnicas de hilado adecuadas con ello entran en consideración todos los métodos usuales para el experto, particularmente hilado de fusión, de gel, de solución y eventualmente de secado. Preferiblemente el hilado se realiza de la fusión, que presenta el material del implante y la composición antimicrobiana. El material de hilo hilado se puede procesar posteriormente en un material de sutura quirúrgica. Respecto a esto se remite a la descripción precedente.

15 [0046] Además, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación del implante según la invención, con lo cual una composición antimicrobiana, que comprende dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas, se monta desde fuera sobre un implante no equipado antimicrobicamente, particularmente sobre su superficie. Preferiblemente el implante se recubre con la composición. Para la aplicación de la composición el implante no equipado antimicrobicamente puede ser sumergido, por ejemplo, en un baño de inmersión que contiene la composición. Alternativamente o en combinación con ello también se puede rociar la composición sobre el implante.

20 [0047] El implante fabricado es idóneo especialmente para la aplicación en la cirugía y ahí especialmente para el tratamiento quirúrgico de heridas.

25 [0048] La invención se refiere finalmente también a la utilización de una composición antimicrobiana, que comprende dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas, para la fabricación de un implante según la invención. Respecto a características y detalles adicionales, particularmente respecto a la composición, el dióxido del silicio y/o las nanopartículas metalíferas, se remite a la descripción precedente.

30 [0049] Otras características de la invención se harán evidentes a través de la siguiente descripción de formas de realización preferidas por medio de figuras y ejemplos. Aquí pueden estar materializadas las características individuales de la invención solas o en combinación entre sí. Las formas de realización descritas sirven para la aclaración y para una mejor comprensión de la invención y no han de entenderse de forma restrictiva de ninguna manera.

35 [0050] En las figuras se muestra:

Figura 1: las características antimicrobianas de un hilo de polipropileno según la invención con diferentes cargas de plata frente a diferentes microorganismos,

40 Figura 2: (ejemplo de comparación, que no caen dentro del alcance de la invención.) la cinética de liberación de plata de redes según la invención,

Figura 3: la influencia de diferentes cargas de plata sobre la resistencia tensil en el nudo de un hilo de polipropileno según la invención,

45 Figura 4: la influencia de diferentes cargas de plata sobre la resistencia tensil lineal de un hilo de polipropileno según la invención,

Figura 5: la influencia de diferentes cargas de plata sobre la dilatación de rotura de nudo de un hilo de polipropileno según la invención,

50 Figura 6: la influencia de diferentes cargas de plata sobre la dilatación de rotura lineal de un hilo de polipropileno según la invención.

55 Ejemplo 1: Fabricación de una mezcla madre, dióxido de silicio y polipropileno

60 [0051] En una extrusora de doble husillo se colocaron 10 Kg de polipropileno de grado médico y se fundieron a una temperatura de aprox. 180 °C. Luego 250 g de una composición que contiene un 20% en peso de plata de dióxido de silicio amorfo y nanopartículas de plata fueron añadidas al polipropileno fundido, de modo que la composición en la mezcla presentaba una proporción de aprox. 2,43% en peso. A continuación la mezcla fundida se extrusionó a un granulado. Este material presentaba una proporción de plata de aprox. 4800 ppm.

Ejemplo 2: Equipamiento antimicrobiano de un material de sutura quirúrgica

65 [0052] Se produjeron en total de tres materiales de sutura antimicrobicamente provistos. A tal objeto se realizaron tres extrusiones, en las que antes de la extrusión de una fusión de polipropileno se añadió una mezcla madre

correspondientemente producida según el ejemplo 1 con una proporción de plata de aprox. 4600 ppm en cantidades diferentes.

5 [0053] En el primer planteamiento se añadió tanta mezcla madre, que la mezcla presentaba una proporción de mezcla madre de aprox. 4,3% en peso, referido al peso total del polímero bruto empleado (polipropileno puro). El material de sutura hilado presentaba una proporción de plata de 201 ppm, referido al peso total del material de sutura.

10 [0054] En el segundo planteamiento se añadió tanta mezcla madre, que la mezcla presentaba una proporción de mezcla madre de aprox. 10,9% en peso, referido al peso total del polímero bruto empleado (polipropileno puro). El material de sutura hilado presentaba una proporción de plata de 421 ppm, referido al peso total del material de sutura.

15 [0055] En el tercer planteamiento se añadió tanta mezcla madre, que la mezcla presentaba una proporción de mezcla madre de aprox. 21,7% en peso, referido al peso total del polímero bruto empleado (polipropileno puro). El material de sutura hilado presentaba una proporción de plata de 796 ppm, referido al peso total del material de sutura.

20 Ejemplo 3: Pruebas antimicrobianas

[0056] Un material de sutura de polipropilenos producido según ejemplo 2 con una proporción de plata de 2600 ppm, referido al peso total del material de sutura, se sometió a una prueba antimicrobiológica según el estándar industrial japonés sobre la actividad antibacteriana y eficacia sobre productos de tejido (JIS L 1902). A tal objeto fueron enrollados aprox. 0,4 g de una prueba del material de sutura en haces de filamento densos. Los haces fueron esterilizados con etanol de 70 grados y luego secados. A continuación cada haz de filamento fue vacunado con aprox. 50 µl de una cultura bacteriana, que contenía aprox.  $4 \times 10^6$  unidades formantes de colonia por  $\text{cm}^3$  de *Klebsiella pneumoniae* (DSM 789), e incubado a aprox. 37 °C durante 18 horas. A continuación fueron lavadas y enumeradas las bacterias aún vivas de cada haz de filamento. Los resultados aquí logrados son presentados en forma de tabla en tabla 1.

Tabla 1

	Tiempo [h]	CFU (Unidades que forman colonias)	Reducción de la colonización bacterial [%]
Muestras inoculadas de bacterias sin composición Ag-SiO <sub>2</sub>	0	$4,1 \times 10^6$	-
Prueba de control no tratada	18	$4,9 \times 10^5$	-
Muestras inoculadas de bacterias con la composición AgSiO <sub>2</sub>	18	$< 9,9 \times 10^1$	> 99,99

35 [0057] Otras pruebas antimicrobianas con materiales de sutura quirúrgicos provistos según la invención son presentados en forma de tabla en tabla 2:

40 Tabla 2

Polímero / Ag (ppm)		Tiempo [h]	CFU (unidades que forman colonias)	Reducción de la colonización bacterial [%]
Polisterol /500	Muestras inoculadas sin la composición Ag- SiO <sub>2</sub>	0	$1,5 \times 10^6$	-
	Prueba de control no tratada			
	Muestras inoculadas con la composición Ag- SiO <sub>2</sub>	Después de 24h	$2,6 \times 10^7$	-
		Después	$< 9,9 \times 10^1$	> 99,99

		de 24h		
Polipropileno/ 1000	Muestras inoculadas sin la composición Ag- SiO <sub>2</sub> Prueba de control no tratada Muestras inoculadas con la composición Ag- SiO <sub>2</sub>	0	$2,3 \times 10^5$	-
		Después de 24h	$6,7 \times 10^6$	-
		Después de 24h	$< 9,9 \times 10^1$	> 99,99
Poliamida 6/500	Muestras inoculadas sin la composición Ag- SiO <sub>2</sub> Prueba de control no tratada Muestras inoculadas con la composición Ag- SiO <sub>2</sub>	0	$1,5 \times 10^6$	-
		Después de 24h	$1,1 \times 10^7$	-
		Después de 24h	$< 9,9 \times 10^1$	> 99,99

5 Ejemplo 4: Prueba de citotoxicidad

[0058] Los hilos de polipropileno fabricados según ejemplo 2 fueron sometidos a una prueba sobre citotoxicidad según ISO 10993. El efecto citotóxico fue evaluado con ello con ayuda de la siguiente clasificación:

10 [0059] Grado 0: ninguna citotoxicidad, grado 1: citotoxicidad irrelevante, grado 2: citotoxicidad débil, grado 3: citotoxicidad moderada y grado 4: citotoxicidad grave

[0060] En la tabla 3 de abajo los resultados obtenidos en el marco de las pruebas están presentados en forma de tabla.

15

Tabla 3

Carga de plata / ppm	Grado de citotoxicidad
0	0
201	0
421	0
796	0

20

[0061] Los resultados confirman las características biocompatibles de la composición antimicrobiana utilizada dentro del marco de la invención.

25 Descripción de las figuras

[0062] La Figura 1 muestra gráficamente la eficacia antimicrobiana de un hilo de polipropileno monofilamento de aprox. 150 µm de fuerza, que está provisto de manera antimicrobica según la presente invención, frente a diferentes microorganismos.

Con ello en la ordenada se indica la actividad antimicrobiana como diferencia del logaritmo decimal de las unidades que forman la colonia (CFU: *colony forming units*) de un hilo de referencia y del logaritmo decimal de las unidades que forman la colonia (CFU: *colony forming units*) del hilo antimicrobicamente provisto y sobre la abscisa la carga de plata (ppm). La Figura 1 muestra una clara eficacia antimicrobiana ya con cargas de plata del hilo de manera notable < 1000 ppm. Esto vale sobre todo en vista de los microorganismos *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, donde cargas de plata de aprox. 400 ppm ya conducen a una alta actividad antimicrobiana del hilo. En el caso de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* se podía constatar con una carga de plata del hilo de aprox. 800 ppm una destrucción > 99,9%. En el caso de *Klebsiella pneumoniae*, igualmente se observó con una carga de plata del hilo de aprox. 800 ppm, una destrucción > 99,99%. El examen se basó sobre el método de prueba JIS L 1902 o DIN EN ISO 20743.

[0063] La Figura 2 (ejemplo de comparación, no bajo el alcance de la invención) muestra gráficamente la cinética de liberación medida de plata de redes textiles, que fueron producidos de hilos, como se describe bajo el ejemplo 2. Para la determinación de la cinética de liberación fueron extraídos pedazos de red (aprox. 1,3 g) en 40 ml de una solución de cloruro sódico de 0,9 grados a 37°C y a continuación se determinó el contenido de plata de la solución. Los valores reproducidos gráficamente en figura 2 justifican un suministro continuo de plata durante por lo menos 90 días.

[0064] La Figura 3 muestra gráficamente la influencia de la composición antimicrobiana descrita más en detalle en ejemplo 1 sobre la resistencia tensil en el nudo de un hilo de polipropileno monofilamento con un diámetro de aprox. 150 µm. Para ello se midió la resistencia tensil en el nudo (medida en Newton, aplicada sobre la ordenada de Fig. 3) en dependencia de la carga de plata (medida en ppm, aplicada sobre la abscisa de Fig. 3). La figura 3 muestra a este respecto, que la composición antimicrobiana no conduce a ninguna variación mencionable de la resistencia tensil en el nudo del hilo de polipropileno.

[0065] La Figura 4 muestra gráficamente la influencia de la composición antimicrobiana descrita más en detalle en ejemplo 1 sobre la resistencia tensil lineal de un hilo de polipropileno monofilamento con un diámetro de aprox. 150 µm. Para ello se midió la resistencia tensil lineal (medida en Newton, aplicada sobre la ordenada de Fig. 4) en dependencia de la carga de plata (medida en ppm, aplicada sobre la abscisa de Fig. 4). Los datos reproducidos gráficamente en figura 4 muestran claramente, que la composición antimicrobiana prevista según la invención tampoco conduce a un perjuicio mencionable de la resistencia tensil lineal del hilo de polipropileno provisto con la composición.

[0066] La Figura 5 muestra gráficamente la influencia de la composición antimicrobiana descrita más en detalle en ejemplo 1 sobre la dilatación de rotura de nudo de un hilo de polipropileno monofilamento con un diámetro de aprox. 150 µm. Para ello se midió la dilatación de rotura de nudo (medida en porcentaje, aplicada sobre la ordenada de figura 5) en dependencia de la carga de plata (medida en ppm, aplicada sobre la abscisa de Fig. 5). Los datos representados gráficamente en la figura 5 muestran que la carga de plata del hilo tampoco conduce hasta este punto a un perjuicio mencionable de sus características mecánicas en comparación con un hilo sin plata.

[0067] La Figura 6 muestra gráficamente la influencia de la composición antimicrobiana descrita más en detalle en ejemplo 1 sobre la dilatación de rotura lineal de un hilo de polipropileno monofilamento con un diámetro de aprox. 150 µm. Para ello se midió la dilatación de rotura lineal (medida en por ciento, aplicada sobre la ordenada de la figura 6) en dependencia de la carga de plata (medida en ppm, aplicada sobre la abscisa de figura 6). La dilatación de rotura representa en este caso una medida, para qué proporción relativa del hilo fue dilatada en la rotura. Los datos reproducidos gráficamente en la figura 6 muestran que la composición antimicrobiana prevista según la invención tampoco causa ningún perjuicio mencionable de la dilatación de rotura lineal.

[0068] A modo de resumen se puede constatar, por lo tanto, que la composición antimicrobiana utilizable dentro del marco de la invención presente no conduce a ningún perjuicio mencionable de las características mecánicas del hilo.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante médico, equipado con una composición antimicrobiana, que presenta dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas, **caracterizado por el hecho de que** el implante es un material de sutura quirúrgica.
2. Implante médico según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la composición antimicrobiana se encuentra dispersa en el implante, preferiblemente las nanopartículas metalíferas se encuentran dispersas en el dióxido de silicio.
- 10 3. Implante médico según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** el dióxido de silicio presenta en la composición antimicrobiana una estructura básica tridimensional, particularmente en forma de una matriz.
- 15 4. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el dióxido de silicio existe en forma de partículas con un diámetro entre 1 y 50 nm, particularmente 5 y 30 nm, preferiblemente 10 y 20 nm, y preferiblemente las nanopartículas metalíferas muestran un diámetro entre 5 nm y 20 nm.
- 20 5. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** partículas del dióxido de silicio, particularmente junto a las nanopartículas metalíferas, se encuentran en forma de aglomerados.
- 25 6. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la composición antimicrobiana presenta una superficie específica entre 100 y 400 m<sup>2</sup>/g.
7. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las nanopartículas metalíferas en la composición antimicrobiana muestran una proporción entre 2 y 40% en peso, particularmente 5 y 20% en peso, en referencia al peso total de la composición, y preferiblemente el dióxido de silicio en la composición antimicrobiana muestra una proporción entre 98 y 60% en peso, particularmente 95 y 80% en peso, en referencia al peso total de la composición.
- 30 8. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las nanopartículas metalíferas en el implante muestran una proporción entre 10 y 5000 ppm, particularmente 50 y 2000 ppm, preferiblemente 200 y 1500 ppm, en relación al peso total del implante, y preferiblemente el dióxido de silicio en el implante muestra una proporción entre 40 ppm y 100000 ppm, en referencia al peso total del implante.
- 35 9. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las nanopartículas metalíferas se forman a partir de oro, plata, cobre, zinc, titanio y/o sus sales, preferiblemente óxidos.
- 40 10. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la composición es producible y/o producida según un procedimiento de pirólisis por pulverización de llama.
- 45 11. Implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el implante presenta hilos con un calibre entre 3 y 3500 dtex, particularmente 50 y 250 dtex, y preferiblemente el implante presenta hilos con una resistencia entre 30 y 90 cN/tex, particularmente 40 y 80 cN/tex, preferiblemente 50 y 70 cN/tex.
12. Procedimiento para la fabricación de un implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** una composición antimicrobiana, particularmente en forma de una mezcla madre o compuesto, que comprende dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas, se añade a un material del implante en su fabricación o de que una composición antimicrobiana, que comprende dióxido de silicio y nanopartículas metalíferas, se aplica desde fuera sobre un implante no equipado antimicrobicamente.

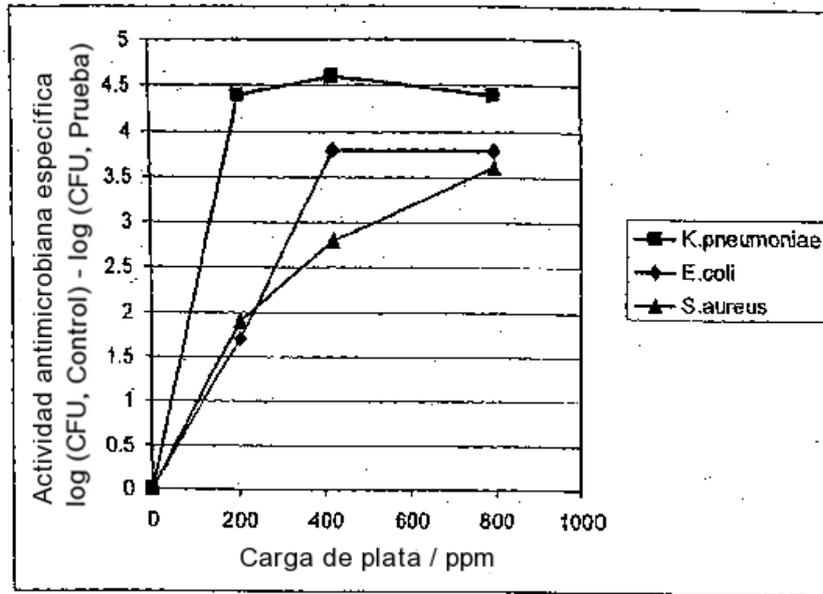


Figura 1

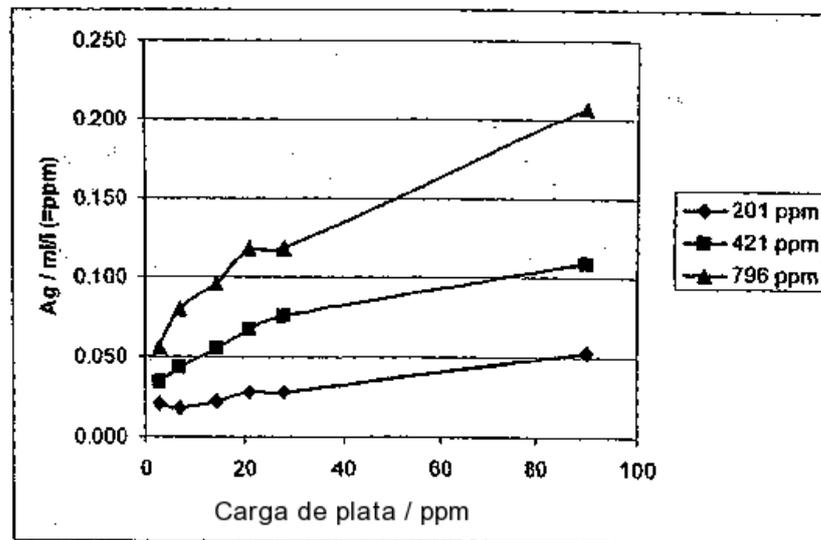


Figura 2

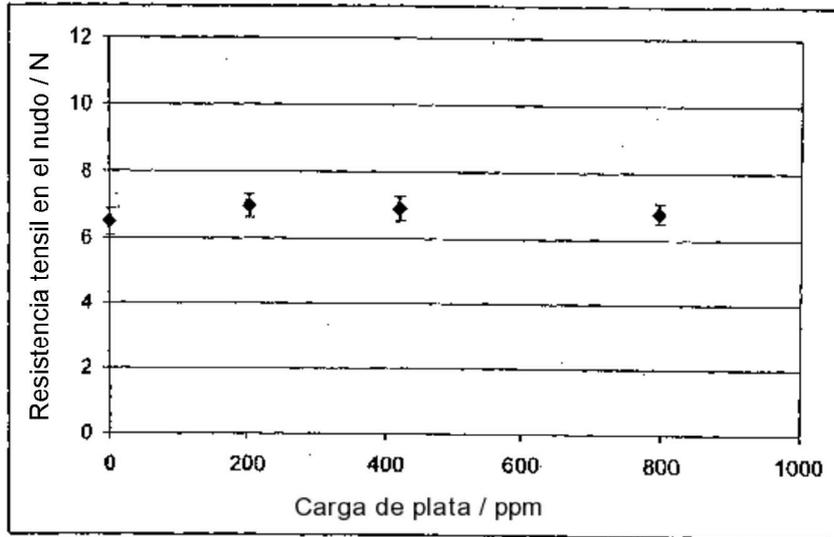


Figura 3

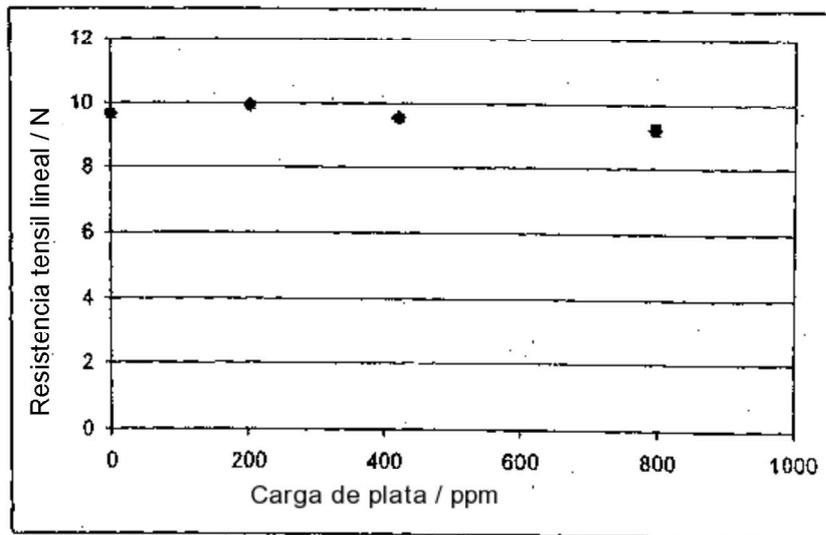


Figura 4

Figura 5

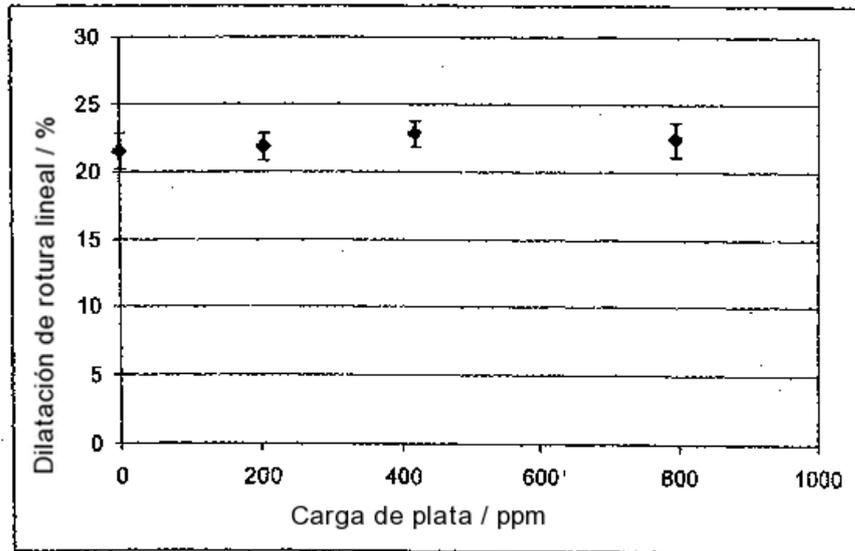
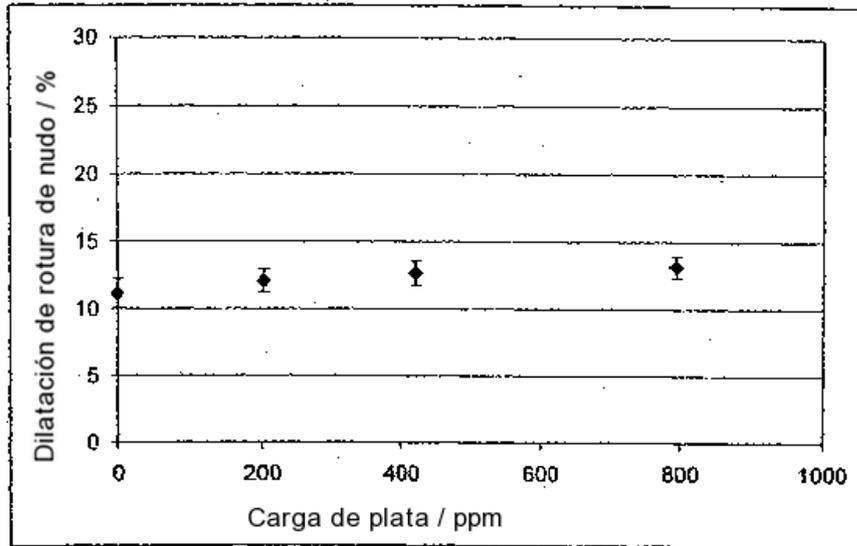


Figura 6