

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 060**

51 Int. Cl.:

A61L 15/14 (2006.01)

A61L 17/14 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2008 E 08021699 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2070555**

54 Título: **Implante fluorado**

30 Prioridad:

14.12.2007 DE 102007062273

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

23.05.2013

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
AM AESULAP-PLATZ
78532 TUTTLINGEN, DE**

72 Inventor/es:

SIEDLE, GABRIEL

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 404 060 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

Implante fluorado.

0001] La presente invención se refiere a un implante medicinal que es idóneo especialmente para el tratamiento de hernias.

5 [0002] El tratamiento de hernias o hernias intestinales es una de las áreas de actividad más importantes en la cirugía general o parietal. A este respecto se trata en general de una salida de los intestinos de la cavidad abdominal por un orificio congénito o adquirido llamado orificio herniario. Entre las roturas exteriores, de las que se rodea siempre el saco herniario del peritoneo, la hernia inguinal, la de cicatrices y la umbilical son las formaciones más frecuentes. Las causas para la aparición de hernias son sobre todo puntos débiles en el tejido conjuntivo o muscular. Estos pueden surgir a consecuencia de sobrecargas, atonía relacionada con la edad, formación insuficiente de cicatrices tras una intervención quirúrgica o una debilitación congénita de la pared abdominal.

10 [0003] Un tratamiento apropiado prevé en la mayoría de casos una intervención quirúrgica mediante la cual se reintroduce el contenido de la hernia del saco herniario en el abdomen y se cierra el orificio herniario. El cierre del orificio herniario se puede realizar, por ejemplo, con ayuda de materiales de sutura. La desventaja de esto es, sin embargo, que los materiales de sutura en general sólo pueden ser expuestos a esfuerzos mecánicos limitados, tales como los que aparecen al toser. Por lo tanto, el tratamiento de hernias únicamente con ayuda de materiales de sutura quirúrgicos causa a menudo una recidiva herniaria.

15 [0004] Por eso se utilizan cada vez más materiales de refuerzo sintéticos en forma de redes textiles para la reconstrucción de la pared abdominal. Estas redes tienen la ventaja de que pueden absorber fuerzas en dos o más direcciones y por esto provocan una descarga en la costura real. Las redes disponibles en el mercado consisten en su mayoría de polímeros mono- o multifilamento, en particular, de poliéster o polipropileno.

20 [0005] Sin embargo, la utilización de implantes herniarios del tipo mencionado trae frecuentemente complicaciones postoperatorias. Estas complicaciones se basan sobre todo en coalescencias postoperatorias con el abdomen. Esto puede limitar de forma permanente la movilidad del paciente. Frecuentemente, este tipo de coalescencias también son dolorosas para el paciente. En conjunto existe sobre todo un alto riesgo a una nueva intervención quirúrgica.

25 [0006] Por ello entretanto también hay implantes herniarios disponibles en el mercado que debido a su estructura especial previenen las adhesiones de tejido, particularmente tras una implantación intraperitoneal. Esto se puede lograr por ejemplo con una estructuración microporosa de un lado del implante. Con una estructura de este tipo se puede evitar esencialmente una colonización celular y con ello la penetración de células corporales en el lado microporoso del implante. Un ejemplo de un implante de este tipo se presenta en la DE 199 12 648 A1 y fue desarrollado por la misma solicitante.

30 [0007] En los implantes aplicables en adelante se trata particularmente de implantes compositivos que, sobre el lado del implante que después de la implantación debe estar girado hacia el abdomen, presentan recubrimientos resistentes a la adhesión de tejido. Por ejemplo se conocen implantes herniarios de este tipo del EP 0 797 962 B1, EP 1 317 227 B1 y EP 0 998 314 B1. Los recubrimientos se presentan frecuentemente en forma de películas o láminas. Una red para hernias cubierta con una lámina de polímero se desprende, por ejemplo, de la DE 602 09 787 T2. Las películas o láminas tienden sin embargo a una cierta fragilidad. Esto puede provocar finalmente infiltraciones del tejido del implante no deseadas, por lo cual pueden aparecer las mencionadas coalescencias tisulares postoperatorias.

35 [0008] En el EP 1 200 010 B1 se describe una prótesis herniaria con una capa de barrera de un polímero de flúor. El material de barrera puede ser particularmente politetrafluoretileno, propileno de etileno fluorado, tetrafluoretileno, tetrafluoretilenos de etileno así como otros polímeros de flúor adecuados. Otro implante de hernias con hilos monofilos de polivinilideno fluorado o un derivado se describe en el EP 1 411 997 B1. La desventaja con un implante de este tipo es el peso por unidad de superficie generalmente más alto en comparación, por ejemplo, con redes de polipropileno puras. Además, la fabricación de implantes a base de polímeros de flúor es cara, lo que se debe particularmente al alto precio de los monómeros de flúor que se usan para la fabricación los polímeros de flúor.

40 [0009] W. Vrijland et al. en SURGICAL ENDOSCOPY, 14, 2000,960-3; Y. Marois et al. en ARTIFICIAL ORGANS, 24(7), 2000 , 533-43 y B. M. Soares et al. en JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, 32, 1996,259-70 describen redes de implante de poliéster recubiertas con polímeros fluorados. JP2003225311 describe objetos médicos tratados con fluoración en estado gaseoso.

45 [0010] La presente invención se propone poner a disposición un implante médico, que sea idóneo particularmente para una implantación intraperitoneal, que no conlleve coalescencias tisulares postoperatorias. Además, el implante debe ser particularmente simple y, especialmente, producible de forma económica.

50 [0011] Esta tarea se resuelve a través de un implante médico de polímeros en sí libres de flúor, adecuado para el tratamiento de hernias, de forma que el implante presenta, por lo menos en parte, hilos que tienen en su superficie al

menos parcialmente una capa que contiene flúor, caracterizado por el hecho de que en la capa con flúor el flúor está unido covalentemente al polímero del implante y de que el implante es un implante textil.

5 [0012] A través de la invención se pone a disposición un implante que posee un carácter hidrófobo, debido a su capa superficial con flúor. De esta forma el implante según la invención resulta ser, de forma particularmente ventajosa, resistente a posibles coalescencias tisulares postoperatorias, particularmente en la zona peritoneal.

[0013] Bajo el concepto "polímeros libres de flúor" se entienden polímeros que son producidos a partir de monómeros sin flúor.

10 [0014] En una forma de ejecución preferida, la superficie de los hilos, particularmente todos los hilos del implante, están revestidos o rodeados en toda la superficie por una capa que contiene flúor. Un revestimiento o envoltura total de las superficies de los hilos con la capa que contiene flúor aumenta de manera especialmente ventajosa el carácter hidrófobo del implante y con esto el carácter de resistencia a la adhesión de tejido.

[0015] En la capa que contiene flúor, el flúor está ligado covalentemente al polímero del implante.

[0016] Además está particularmente previsto según la invención que los polímeros, exceptuando la capa que contiene flúor, estén libres de flúor.

15 [0017] Según la invención se puede preveer, además, que se trate de un implante plano.

[0018] En una forma de ejecución especialmente preferida, los hilos que presentan la capa con flúor sólo están sobre un lado de la superficie del implante. Preferentemente se trata del lado de la superficie del implante que tras la implantación está girado al espacio del abdomen.

20 [0019] En principio la capa que contiene flúor puede presentar diversos grosores sobre las superficies de los hilos. Sin embargo, es preferible que la capa que contiene flúor presente un grosor de capa uniforme sobre la superficie de los hilos. Según la invención puede estar particularmente previsto que la capa que contiene flúor presente 1 mg de flúor por m² de la superficie fluorada de los hilos. La capa que contiene flúor puede filtrarse en el implante particularmente a lo largo de una fina capa de paso.

25 [0020] En otra forma de realización el implante presenta un peso por unidad de superficie de entre 36 y 70 g/cm². El implante presenta preferiblemente un peso por unidad de superficie de entre 36 y 45 g/cm², particularmente de entre 39 y 41 g/cm². En determinados casos, particularmente con paciente de mucho peso, puede ser ventajoso un peso por unidad de superficie entre 45 y 70 g/cm², particularmente entre 55 y 65 g/cm². El peso por unidad de superficie especificado en este apartado es ventajoso, entre otras cosas, porque todavía permite una cierta flexibilidad del implante, de modo que éste, tras su implantación en el cuerpo, puede reaccionar de manera apropiada a las cargas mecánicas que se presenten en el cuerpo, por ejemplo cargas de tracción causadas por tejido muscular adyacente.

30 [0021] En una forma de realización adicional, el implante presenta orificios con un ancho interior de abertura < 6000 µm, particularmente entre 300 y 3500 µm. Es preferible, además, que este implante presente orificios con una superficie total que se corresponda con 50 hasta 75%, particularmente 58 hasta 70%, de la superficie del implante. El implante presenta particularmente orificios libres de la capa que contiene flúor. Esto significa, que en esta forma de realización los orificios del implante, por lo menos en parte, preferiblemente en su totalidad, no están cubiertos o revestidos por la capa que contiene flúor.

35 [0022] La capa con flúor está convenientemente fijada a la superficie de los hilos. Una conexión fija significa en este contexto una conexión posiblemente duradera con la superficie de los hilos del implante. Esto significa particularmente que, tras una implantación, la capa que contiene flúor no se despega de los hilos del implante después de un cierto tiempo y con ello alcanza el tejido circundante. La capa que contiene flúor se une a través de enlaces covalentes a la superficie de los hilos. La capa con flúor misma puede presentar un compuesto de flúor o consistir de un compuesto de este tipo. Preferiblemente, en la capa que contiene flúor se sustituyen, al menos en parte, los átomos de hidrógeno del material de los hilos por átomos de flúor. La capa con flúor presenta particularmente grupos alquileo y/o alquilo fluorados. Los grupos alquileo o alquilo pueden estar parcialmente fluorados y/o perfluorados. En los grupos alquileo o alquilo fluorados se trata preferiblemente de los grupos CHF, CF₂, CH₂F, CHF₂ y/o CF₃.

40 [0023] Según la invención puede ser preferible además que el implante presente una proporción atómica de flúor entre 1 y 10 % en peso, particularmente 2 y 5 % en peso, en relación al peso total del implante. La pequeña proporción de flúor en sí no provoca, ventajosamente, ningún aumento de peso desventajoso para las características mecánicas o elásticas del implante.

45 [0024] Los hilos del implante según la invención pueden ser hilos mono- y/o multifilamento. Son preferibles los hilos monofilamento.

[0025] En principio todos los polímeros sin flúor se tienen en cuenta como material apropiado para los hilos. Convenientemente los polímeros tomados en consideración son polímeros biocompatibles. El material de los hilos es

preferiblemente un polímero no reabsorbible. El material de los hilos según la invención puede ser una poliolefina, particularmente polietileno y/o polipropileno. Además se pueden utilizar poliésteres, particularmente tereftalato de polietileno y/o poliamida, como material para los hilos.

5 [0026] El implante es un implante textil, particularmente una estructura tejida. Según la invención puede estar previsto que el implante sea un tejido de punto, plano, de punto y plano, trenzado, fieltro o red. Preferiblemente el implante es un tejido de punto. Según la invención está particularmente previsto que el implante sea una red textil, particularmente una red para hernias, prolapso o incontinencia urinaria. Preferiblemente el implante según la invención se presenta como una red para hernias. La red textil es preferentemente una red de velour. En lo relativo a otros detalles y características de la red se remite a la descripción anterior.

10 [0027] El implante presenta preferentemente piezas acoplables para las células corporales, particularmente lazos de velour, hilos flotantes y/o velos. Según la invención se puede prever, además, que estas piezas acoplables estén únicamente en un lado, particularmente un lado de la superficie del implante. Las piezas acoplables pueden servir particularmente como estructuras de anclaje para la pared abdominal (pared del vientre).

15 [0028] Según la invención el implante puede ser además un producto de tejido tridimensional, particularmente un plug. El tejido tridimensional se puede construir, por ejemplo, mediante tres o más estructuras textiles planas. Las estructuras textiles planas pueden estar unidas entre sí, particularmente soldadas, de forma puntual, lineal y/o superficial. Según la invención está particularmente previsto que por lo menos una estructura textil plana del tejido tridimensional presente una capa que contenga flúor.

20 [0029] La presente invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación del implante médico, en el que los hilos, particularmente los hilos del implante, sean tratados por lo menos en parte con una mezcla de gas de flúor, de forma que sobre la superficie de los hilos se cree al menos en parte una capa que contenga flúor. La mezcla de gas de flúor es, según la invención, una mezcla de gas que además de flúor contiene al menos otro gas.

25 [0030] En una forma de ejecución preferida se usa para el tratamiento de los hilos una mezcla de gas de flúor y nitrógeno, particularmente en una relación volumétrica entre flúor y nitrógeno de 1/100 a 30/100, preferiblemente 10/100. El tratamiento de los hilos se realiza preferiblemente a una presión de 10^3 Pa hasta $1,01325 \times 10^5$ Pa (presión atmosférica), particularmente 10^4 Pa hasta 5×10^4 Pa. Según la invención se puede prever, además, que el tratamiento de los hilos se haga a unos valores de temperatura entre 0 °C y 90 °C, particularmente 40 °C y 70 °C. En otra forma de realización el tratamiento de los hilos se realiza durante un período de 10 min a 240 min, particularmente 25 min a 120 min.

30 [0031] Eventualmente se pueden aplicar varios ciclos de tratamiento de gas de flúor para, por ejemplo, reforzar el grosor de la capa que contiene flúor que se forma sobre la superficie de los hilos mediante el tratamiento con la mezcla de gas de flúor.

35 [0032] Los hilos tratados se elaboran posteriormente para formar un implante textil. Los hilos tratados pueden estar tejidos, tricotados, hechos punto o entretejidos entre sí. Además los hilos tratados se pueden elaborar formando un, así llamado, tejido non woven, particularmente un vellón o malla. Estas técnicas para la elaboración textil de los hilos son suficientemente conocidas por los expertos, de modo que en este punto se prescinde de otras formas de realización.

40 [0033] Conforme a lo anteriormente mencionado, según la invención, los hilos se tratan al menos en parte con una mezcla de gas de flúor. A este efecto, una parte de los hilos, particularmente de un lado de la superficie de un implante, puede recubrirse con un material idóneo como por ejemplo silicona. El tratamiento de mezcla de gas de flúor efectuado a continuación lleva únicamente al revestimiento de los hilos abiertos, e.d. no cubiertos.

[0034] Todos los implantes médicos textiles que se producen o son producibles mediante el procedimiento según la invención, son también objetos de esta invención.

45 [0035] La invención se refiere finalmente también a la utilización del implante médico en la cirugía general y/o parietal, especialmente para el tratamiento de hernias.

50 [0036] Otros detalles y características de la invención resultan de la descripción que se da a continuación en forma de ejemplos de las formas de realización preferidas, en combinación con las reivindicaciones secundarias. En estas formas de realización pueden ponerse en práctica características individuales de la invención solas o en combinación con otras características. Las formas de ejecución preferentes descritas deben ser entendidas únicamente como revelaciones descriptivas, y de ninguna forma como revelaciones limitadoras en algún aspecto.

Ejemplo 1:

[0037] Fluoración de Optilene® Mesh LP (red de peso ligero de hilos de polipropileno con un peso por unidad de superficie de aprox. 38,1 g/m² y un tamaño de los poros de aprox. 1 mm)

[0038] La red Optilene® LP se recorta a un tamaño de aprox. 36,5 cm x 36,1 cm y a continuación se introduce en un reactor de fluoración. Antes del tratamiento real de la red se aplican dos ciclos de limpieza con nitrógeno puro a unos valores de presión de entre 10^3 Pa y 8×10^4 Pa. Después se precalienta la red a una presión de nitrógeno de aproximadamente 5×10^4 Pa durante aproximadamente 300 segundos en el reactor. Para la fluoración de la red se utiliza una mezcla de gas de flúor, hecha de flúor y nitrógeno, que también puede contener eventualmente nitrógeno técnico. La proporción de flúor en el gas de tratamiento es aproximadamente 10 Vol.-%. La fluoración de la red se realiza con una presión de gas de aproximadamente $3,5 \times 10^4$ Pa y durante aproximadamente 3600 segundos. A continuación se realizan dos ciclos de limpieza para eliminar gases residuales en el reactor.

[0039] La red tratada no presenta ninguna variación exterior, particularmente ninguna variación de color. El peso final de la red tratada resulta en un ligero aumento de peso de aproximadamente 4,01 % frente a la red no tratada. Esto muestra que el peso ligero de la red permanece esencialmente intacto tras la fluoración.

Ejemplo 2:

Fabricación de un Optilene® Mesh LP que sólo esté fluorado sobre un lado de la superficie

[0040] Una red Optilene® LP de peso ligero (ver. ejemplo 1) se cuelga, como se describe en el ejemplo 1, en un reactor de fluoración, de forma que un lado de la superficie de la red está cubierta con una estera de silicona. A continuación se realiza una fluoración de la red conforme al ejemplo 1. Tras la finalización del tratamiento de fluoración se elimina la estera de silicona y se lava la red con una mezcla de disolvente de 2-propanol y acetona (2-propanol/acetona 70/30 (v/v)). La red obtenida de esta manera únicamente está fluorada sobre el lado descubierto de la superficie.

Ejemplo 3:

Comprobación en la experimentación con animales

[0041] Para la experimentación con animales se utilizaron ocho conejos albinos SPF femeninos de la raza Chbb: HM(SPF)-Rusos (Kleinrusse) (Charles River Deutschland GmbH). Los conejos tenían un peso corporal entre 2,4 y 3,2 kg y fueron identificados con marcas auriculares de Nacional Wing Band. Para la preparación de la implantación los conejos fueron anestesiados y a continuación se causó un trauma en su apéndice (Caecum). Después se traumatizó el apéndice mediante una compresa de gasa estéril durante aproximadamente 3,5 minutos, de forma que sobre la superficie del apéndice aparecieron hemorragias puntiformes hasta ligeras y planas. A continuación fue eliminada una sección de aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm de tamaño del peritoneo con el musculus transversus abdominalis, situado debajo, del lado derecho de la pared abdominal. Una sección de red de un tamaño correspondientemente grande (3,5 cm X 3,5 cm) fue colocada sobre el defecto de la pared abdominal y fijada con una costura circular (material de sutura de Resopren®).

[0042] A cuatro conejos se les implantó de esta forma la red Optilene® tratada según el ejemplo 1. Los otros cuatro conejos recibieron una red Optilene® de peso ligero sin tratar. Los animales fueron sacrificados y diseccionados 21 días después de la operación y se valoró macroscópicamente el porcentaje de coalescencia de las redes extraídas. A este respecto los resultados fueron los siguientes:

	Animal nº	Adherencia en % a la superficie total del defecto de pared abdominal
Red (tratada según el ejemplo 1)	3091	30
	3097	exento
	3123	40
	3165	exento
Red (sin tratar)	3185	90
	3391	85
	3362	100
	3415	95

[0043] Los resultados muestran claramente que las redes fluoradas provocan, en comparación con las redes no fluoradas, una reducción significativa de adherencias de tejido postoperatorias. Dos de las redes herniarias fluoradas extraídas no presentaron ninguna coalescencia tisular postoperatoria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante médico de polímeros sin flúor per se, especialmente para el tratamiento de hernias, donde el implante presenta por lo menos en parte hilos que tienen en su superficie, al menos en parte, una capa que contiene flúor, **caracterizado por el hecho de que** en la capa que contiene flúor, el flúor se une covalentemente al polímero del implante y el implante es un implante textil.
2. Implante según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** los polímeros, aparte de la capa que contiene flúor, están libres de flúor, .
- 10 3. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los hilos que tienen la capa con flúor sólo están presentes sobre un lado de la superficie del implante.
4. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la capa que contiene flúor presenta 1 mg de flúor por m² de superficie de hilos fluorada.
5. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el implante presenta orificios, que están libres de la capa con flúor.
- 15 6. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la capa con flúor presenta grupos alqueno y/o alquilo fluorados, preferiblemente los grupos CHF, CF₂, CH₂F, CHF₂ y/o CF₃.
7. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el implante presenta una proporción atómica de flúor entre 1 y 10 % en peso, particularmente entre 2 y 5 % en peso, referido al peso total del implante.
- 20 8. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el implante es una red textil.
9. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el implante presenta piezas acoplables para células corporales, particularmente lazos de velour, hilos flotantes y/o velos.
- 25 10. Procedimiento para la fabricación de un implante médico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** los hilos son tratados, por lo menos en parte, con una mezcla de gas de flúor, por lo cual, por lo menos en parte de la superficie de los hilos, se produce una capa con flúor.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por el hecho de que** para el tratamiento de los hilos se utiliza una mezcla de gas de flúor y nitrógeno, particularmente en una proporción volumétrica de flúor y nitrógeno de 1/100 a 30/100, preferiblemente 10/100.
- 30 12. Procedimiento según la reivindicación 10 o 11, **caracterizado por el hecho de que** el tratamiento de los hilos se efectúa a una presión de 10³ Pa hasta 1,01325 x 10⁵ Pa, particularmente 10⁴ Pa hasta 5 x 10⁴ Pa.
13. Implante médico, producible según el procedimiento de una de las reivindicaciones anteriores 10 a 12.
14. Implante según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su aplicación en la cirugía general y/o parietal, especialmente para el tratamiento de hernias.

35