(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 421 626**

(51) Int. Cl.:

A61L 17/04 (2006.01)
A61L 17/00 (2006.01)
A61L 17/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010** **E 10739634 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013** **EP 2461838**

(54) Título: **Artículo de reparación quirúrgica basado en un material de HPPE**

(30) Prioridad:

06.08.2009 EP 09167348
13.11.2009 EP 09175938

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.09.2013

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es:

ABEN, GERARDUS;
VAN DEN BOSCH, EDITH ELISABETH y
VAZ, CLAUDIA MARIA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 421 626 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

Artículo de reparación quirúrgica basado en un material de HPPE

El invento se refiere a un artículo de reparación quirúrgica, que comprende un miembro estructural a base de uno o varios filamentos de un polietileno de alto rendimiento (HPPE, acrónimo de high performance poly ethylene). El invento se refiere también a un método de producir dicho artículo de reparación quirúrgica, y a un estuche de partes que comprende el artículo.

Unos artículos de reparación quirúrgica tales como suturas, se han producido a lo largo del tiempo a partir de una diversidad de materiales, incluyendo lino, pelo, algodón, seda, tripa de animal, y materiales sintéticos tales como poliésteres, poliamidas y poliolefinas, tales como un polietileno o un polipropileno. El documento de solicitud de solicitud de patente europea EP 1293218 A1, por ejemplo, describe una sutura alargada para usarse como una sutura o un ligamento quirúrgico, cuya sutura comprende un núcleo de hebras retorcidas de un polietileno de masa molecular ultra alta (UHMWPE), rodeado por una funda (envoltura) trenzada de múltiples filamentos, que comprende también filamentos de UHMWPE. El documento EP 1293218 A1 describe que la sutura puede ser no revestida o bien revestida con una cera (cera de abejas, una cera polietilénica, una cera de petróleo u otras), una silicona, cauchos de silicona, un PTFE, una PBA, una etil celulosa u otros revestimientos para mejorar la lubricidad (carácter deslizante) de la trenza, la seguridad de los nudos o la resistencia a la abrasión, por ejemplo.

En la industria existe una necesidad de un artículo de reparación quirúrgica que utilice de una manera eficaz la alta resistencia mecánica (tenacidad) de un monofilamento o de unos multifilamentos de HPPE, pero al mismo tiempo sea capaz de ofrecer una liberación controlada de agentes biológicamente activos, de manera preferible agentes antimicrobianos.

El objetivo del presente invento es, por lo tanto, proporcionar un artículo de reparación quirúrgica que comprenda un miembro estructural basado en uno o varios filamento(s) constituidos a base de un polietileno de alto rendimiento (HPPE) que tenga una alta resistencia a la tracción, una buena flexibilidad y además sea capaz de ofrecer una liberación controlada de agentes biológicamente activos.

Este objetivo se consigue de acuerdo con el invento al proporcionar un artículo de reparación quirúrgica, que comprende un miembro estructural a base de uno o varios filamento(s) de un polietileno de alto rendimiento, y un revestimiento biodegradable aplicado a la superficie del miembro estructural, en donde el revestimiento comprende un óxido inorgánico producido por un proceso de sol y gel, y un compuesto biológicamente activo incorporado en él.

Mediante provisión de un revestimiento biorresorbible que comprende un óxido inorgánico producido por un proceso de sol y gel, y un compuesto biológicamente activo incorporado en él, se consigue una liberación controlada del compuesto biológicamente activo después de una implantación del artículo en un organismo vivo. Por aplicación de un revestimiento sobre el miembro estructural de HPPE, que es biorresorbible, este revestimiento se degradará dentro del marco de un período de tiempo establecido, y por lo tanto liberará por lo menos una parte del agente biológicamente activo. La liberación del agente es controlada sustancialmente por una degradación del revestimiento, es decir por sus propiedades biorresorbibles, y no recurre solamente a una difusión del agente a través del revestimiento. Después de una degradación sustancialmente completa del revestimiento dentro del marco de un período de tiempo controlable, se deja en el organismo vivo un miembro estructural de filamentos de HPPE, cuyo miembro es biocompatible y por lo tanto no plantea ningún problema para el organismo vivo.

La deseada propiedad de liberación controlada del agente requiere que el revestimiento de manera preferible se adhiera bien al miembro estructural de HPPE. Si no fuese así, algunas partes del revestimiento podrían pasar a quedar fácilmente sueltas a partir del miembro, con lo cual serían afectadas la cantidad y la liberación del agente. Desde otra perspectiva, las excelentes propiedades mecánicas del miembro estructural, tales como el rendimiento de flexión por ejemplo, se usan ventajosamente cuando se maneja el miembro estructural. Una sutura de HPPE, por ejemplo, es fácilmente anudada y por lo tanto retiene sus propiedades mecánicas, dando como resultado una alta resistencia de anudamiento. Durante el manejo de dicho artículo, el revestimiento debería permanecer de manera preferible sobre el artículo en un alto grado. Ha resultado que el revestimiento del tipo de sol y gel, seleccionado, proporciona una unión bastante fuerte con la superficie del miembro estructural y con la superficie del o de los filamento(s). Esto es sorprendente, puesto que un HPPE es bien conocido por su inercia y por lo tanto es difícil de unir con otros materiales. Sin embargo, se encontró que para obtener una unión muy fuerte entre el revestimiento del tipo de sol y gel y el HPPE, un tratamiento previo del HPPE constituía una ventaja principal. Son posibles diversos tratamientos previos y se discuten en otros lugares de la presente memoria descriptiva.

Debería hacerse observar que unos óxidos inorgánicos producidos por un proceso de sol y gel son de por sí conocidos para su uso como un revestimiento poroso, por ejemplo a partir del documento de solicitud de patente internacional WO 2007/092043A2. Este documento describe el uso de unas composiciones del tipo de sol y gel como depósitos o reservorios de fármacos en dispositivos médicos implantables. Sin embargo, las composiciones

descritas no son biorresorbibles, y la liberación de los fármacos es controlada por difusión. Por lo tanto, es difícil controlar la velocidad de suministro del fármaco, puesto que la liberación del fármaco depende de un cierto número de variables, tales como la porosidad, la interconectividad de los poros, las dimensiones y la distribución de los poros, y otras más.

El mecanismo de liberación del artículo de reparación de acuerdo con el invento está basado, por lo menos en parte, en una biodegradación del revestimiento, y de manera más particular en su biorresorbancia. El término biodegradable se usa frecuentemente como una definición general para una degradación en (contacto con) organismos vivos. Los términos “biorresorbible” o y “bioabsorbible” se usan con frecuencia para describir una degradación de materiales en (contacto con) un organismo vivo, en la mayor parte de los casos para biomateriales implantados en un tejido vivo, describiendo un mecanismo de degradación gobernado principalmente por una disolución en los fluidos corporales o por un mecanismo que no es conocido con exactitud.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El invento se explicará seguidamente de modo más completo haciendo referencia a unas formas de realización ilustrativas así como a los dibujos, en los que

La Fig. 1 muestra unas zonas de inhibición en el Ejemplo 2,
La Fig. 2 muestra la disolución de diferentes revestimientos de SiO_2 de acuerdo con el invento,
La Fig. 3 muestra una imagen SEM (obtenida en un microscopio electrónico de barrido) de un hilo de HPPE previamente tratado con C:H:O, revestido con una capa de SiO_2,
La Fig. 4 muestra una imagen SEM de un hilo de HPPE previamente tratado con C:H:O, revestido con una capa de SiO_2, después de haberlo pelado (ensayo de adhesión),
La Fig. 5 muestra una imagen SEM de un hilo de HPPE previamente tratado con C:H:O, revestido con una capa de SiO_2, después de haberlo pelado (ensayo de adhesión),
La Fig. 6 muestra una imagen SEM de un hilo de HPPE revestido con una capa de SiO_2 después de haberlo pelado (ensayo de adhesión) y
La Fig. 7 muestra una imagen SEM de un hilo de HPPE revestido con una capa de SiO_2 después de haberlo pelado (ensayo de adhesión).

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS Y DE FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

El artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con el invento comprende un miembro estructural que contiene un monofilamento o unos filamentos de HPPE, y de manera preferible un miembro estructural alargado de uno o varios filamento(s) de HPPE. Ejemplos de apropiados miembros estructurales alargados incluyen una construcción no tejida o tejida en telar o trenzada (hueca) de filamentos o hilos multifilamentosos de HPPE; con un aspecto similar al de una cinta o un listón, unos hilos de HPPE retorcidos o no retorcidos, sustancialmente cilíndricos (huecos), ya sea monofilamentosos o multifilamentosos, opcionalmente fusionados por lo menos parcialmente, y similares. Se entiende que un artículo alargado de reparación quirúrgica es un artículo destinado, por ejemplo, a su uso como una sutura quirúrgica para reparar un tejido corporal,, o para su uso como un cable, una malla, una tela, una lámina tejida en telar o no tejida, una cinta, un listón o una banda para reparar o retener partes corporales tales como huesos, teniendo el artículo una dimensión de longitud sustancialmente mayor que sus dimensiones en sección transversal (anchura y espesor, o diámetro). El artículo de reparación comprende de manera preferible por lo menos un miembro estructural alargado, que generalmente es el componente soportante de carga y está hecho de un monofilamento o de varios filamentos de alto rendimiento. Los filamentos de alto rendimiento tienen un alto módulo, una alta resistencia mecánica y pueden ser hilados en fusión o, de manera preferible ser hilados en estado de gel. El o los filamento(s) de alto rendimiento tiene(n) típicamente una resistencia a la tracción que supera el valor de 1,0 GPa. El artículo puede comprender además un ancla y/o una aguja para su fácil sujeción, o un material de revestimiento para proporcionar al artículo ciertas propiedades superficiales.

Una forma preferida de realización del artículo de acuerdo con el invento comprende uno o varios filamento(s) de un polietileno de masa molecular ultra-alta (UHMWPE). Dentro del contexto de la presente solicitud de patente, se entiende que un polietileno de masa molecular ultra-alta (UHMWPE) es un polietileno con una viscosidad intrínseca (IV, como se determina por el método PTC-179 (de Hercules Inc. Rev. 29 de Abril de 1982) a 135ºC en decalina, con un periodo de tiempo de disolución de 16 horas, con el antioxidante DBPC en una cantidad de 2 g/l de solución, y la viscosidad a diferentes concentraciones extrapoladas hasta una concentración de cero) situada por encima de 5 dl/g. Es particularmente apropiado para los filamentos un UHMWPE con una viscosidad intrínseca IV de entre aproximadamente 8 y 40 dl/g, de manera más preferible de entre 10 y 30, o de entre 12 y 28, o de entre 15 y 25 dl/g. Estos intervalos representan un valor óptimo en la elaborabilidad de los polímeros y las propiedades de los filamentos. La viscosidad intrínseca es una medida de la masa molecular (que también se denomina peso molecular) que se puede determinar con mayor facilidad que los parámetros reales de masa molecular tales como Mn (peso molecular medio numérico) y Mw (peso molecular medio ponderado). Existen varias relaciones empíricas entre una IV y un Mw, pero tal relación es dependiente en alto grado de la distribución de masas moleculares. Basándose en la ecuación $Mw = 5{,}37 \times 10^4 [IV]^{1.37}$ (véase el documento EP 0504954 A1) una IV de 8 dl/g sería equivalente a un Mw de aproximadamente 930 kg/mol. Dicho HPPE es preferido debido a la alta resistencia mecánica de más que aproximadamente 2,5 GPa, al alargamiento a la rotura muy bajo y al módulo E muy alto, obtenibles mediante hilatura

en estado de gel. Esto conduce a un control mejorado por parte de los cirujanos durante el uso y el alto módulo y el bajo alargamiento a la rotura bajo impiden la suelta del revestimiento durante el uso.

De manera preferible, el UHMWPE es un polietileno lineal con menos de un ramal o una cadena lateral por 100 átomos de carbono, y de manera preferible con menos de una cadena lateral por 300 átomos de carbono, conteniendo un ramal usualmente por lo menos 10 átomos de carbono. El polietileno lineal puede contener además hasta 5 % en moles de uno o más comonómeros, por ejemplo alquenos tales como propileno, buteno, penteno, 4-metil-penteno u octeno.

En una forma de realización preferida, el UHMWPE contiene una pequeña cantidad de grupos relativamente pequeños como cadenas laterales, de manera preferible un grupo alquilo de C1-C4. Se ha encontrado que un filamento constituido a base de un UHMWPE con una cierta cantidad de tales grupos muestra un reducido comportamiento de fluencia. Una cadena lateral demasiado larga o una cantidad demasiado alta de cadenas laterales, sin embargo, afectan negativamente al tratamiento y especialmente al comportamiento de estiramiento de los filamentos. Por este motivo, el UHMWPE contiene de manera preferible unas cadenas laterales de metilo o etilo, de manera más preferible unas cadenas laterales de metilo. La cantidad de cadenas laterales es de manera preferible por lo menos de 0,3, 0,5, de manera más preferible por lo menos de 1 por 1.000 átomos de carbono, y de manera preferible a lo sumo de 20, y de manera más preferible a lo sumo de 10 por 1.000 átomos de carbono.

El UHMWPE puede ser una única calidad de polímero, pero puede ser también una mezcla de dos o más calidades diferentes, que p.ej. difieren en la IV o en la distribución de masas moleculares y/o en el número de cadenas laterales.

El polímero de UHMWPE puede contener además unas proporciones usuales, generalmente de menos que 10 % en volumen de aditivos habituales tales como agentes antioxidantes, estabilizadores térmicos, pigmentos funcionales, colorantes, aditivos electromagnéticos, aditivos radiológicamente opacos, agentes de nucleación, agentes promotores de la fluidez, residuos de catalizadores, etc.; siempre y cuando que estos componentes sean apropiados para el uso en un artículo quirúrgico. El filamento (o la funda o envoltura) puede contener también otros polímeros, de manera preferible polímeros poliolefínicos, tales como otros polietilenos, polipropilenos, o sus copolímeros, incluyendo a copolímeros de tipo cauchoide tales como los EPDM, EPR, etc. La proporción de dicho otro polímero es siempre más baja que la proporción de UHMWPE en los filamentos, y de manera preferible no es de más de un 30 % del UHMWPE. De manera sumamente preferible, el polímero se compone sustancialmente o por completo de un UHMWPE.

El miembro estructural alargado contiene una pluralidad de filamentos de HPPE de alta resistencia mecánica, de manera preferible filamentos de UHMWPE. Se entiende en el presente contexto que los filamentos tienen una longitud indefinida; o por lo menos tienen aproximadamente la misma longitud que el miembro estructural alargado. De manera preferible, la resistencia a la tracción de los filamentos es de más que 1,5, de 2,0 o incluso de más que 3.0 GPa. La resistencia a la tracción, denominada simplemente también resistencia mecánica, es determinada en hilos multifilamentosos tal como se específica en la norma ASTM D885M, usando una longitud calibrada nominal de la fibra de 500 mm, una velocidad de la cruceta de 50 %/min y unas pinzas Instron 2714, del tipo Fibre Grip D5618C. Una resistencia mecánica más alta de los filamentos da como resultado también una resistencia mecánica más alta del artículo quirúrgico.

Los filamentos de HPPE en el miembro existente en el artículo de acuerdo con el invento pueden tener una densidad lineal, o un título de filamentos que varía dentro de unos amplios intervalos. Un título apropiado para los filamentos está situado entre aproximadamente 0,2 y 20 dtex por filamento, de manera preferible en aproximadamente 0,3 - 10 dtex, o 0,4 - 5 dtex; puesto que esto da como resultado una favorable combinación de resistencia mecánica mejorada y alta flexibilidad del miembro y del artículo.

Unos apropiados filamentos de HPPE y UHMWPE se pueden producir por un método citado generalmente como hilatura en estado de gel. La hilatura en estado de gel de los HPPE y UHMWPE es bien conocida para una persona experta en la especialidad; y ha sido descrita en numerosas publicaciones. incluyendo a los documentos de solicitudes de patente europeas EP 0205960 A, EP 0213208 A1, de patente de los EE.UU. US 4413110, de solicitud de patente británica GB 2042414 A, los documentos de patentes europeas EP 0200547 B1, EP 0472114 B1, el documento WO 01/73173 A1, y la obra Advanced Fiber Spinning Technology [Tecnología avanzada de hilatura de fibras], coordinador de edición T. Nakajima, Woodhead Publ. Ltd (1994), ISBN 1-855-73182-7, y las referencias citadas en este documento. Se entiende que una hilatura en estado de gel incluye las etapas de hilar por lo menos un filamento a partir de una solución de un polietileno de peso molecular ultraalto en un disolvente de hilatura; enfriar el filamento obtenido para formar un filamento en estado de gel, eliminar por lo menos parcialmente el disolvente de hilatura desde el filamento en estado de gel; y estirar el filamento en por lo menos una etapa de estiramiento antes de, durante o después de la eliminación del disolvente de hilatura. El disolvente de hilatura puede ser eliminado mediante evaporación, extracción, o por una combinación de rutas de evaporación y extracción. Los filamentos de HPPE y UHMWPE contienen de manera preferible menos que 800 ppm de cantidades residuales del disolvente de hilatura, de manera más preferible menos que 250 ppm, incluso menos que 100 ppm, y de manera sumamente

preferible menos que 20 ppm. Los filamentos de HPPE se pueden producir también mediante una hilatura en estado fundido, de por sí conocida.

El miembro estructural puede contener, además de filamentos de HPPE, otros filamentos, pero de manera preferible no más que un 40 % en masa de la cantidad total de filamentos, de manera más preferible no más que un 30, 20 o 10 % en masa. A la vista de la óptima resistencia mecánica del miembro, el núcleo contiene de manera preferible solamente filamentos de alto rendimiento, de manera más preferible solamente filamentos de HPPE.

Otra propiedad deseable para el miembro estructural podría ser la capacidad de ofrecer una liberación controlada de agentes biológicamente activos, tales como por ejemplo agentes antimicrobianos, para conferir propiedades antimicrobianas al artículo de reparación. En una forma de realización altamente preferida, el artículo actúa entonces como un depósito o reservorio provisional para los agentes, que son liberados después de una implantación del artículo en el cuerpo humano.

Un problema frecuente se plantea cuando se intenta conferir una bioactividad a un material por modificación del mismo, debido a que pueden ser afectadas otras deseables propiedades del material, tales como una alta resistencia mecánica por ejemplo. Esto no es aceptable. También, la liberación de la sustancia bioactiva es con frecuencia insuficiente.

De acuerdo con el presente invento, el artículo de reparación es provisto de un revestimiento biorresorbible aplicado a la superficie del miembro estructural y/o a la superficie del o de los filamento(s), en donde el revestimiento comprende un óxido inorgánico producido por un proceso de sol y gel.

Un sol es una solución líquida que contiene una suspensión coloidal de un material que interesa, disuelto en un disolvente apropiado. Unas reacciones de condensación entre las moléculas precursoras disueltas dan como resultado que se formen unas estructuras macromoleculares tales como cadenas ramificadas, dentro del sol. El tamaño, la velocidad de crecimiento y la morfología de estas estructuras dependen de las condiciones cinéticas de las reacciones dentro del disolvente, que a su vez son determinadas por unos parámetros tales como la concentración de la solución, la cantidad de agua presente, la temperatura y el pH del disolvente, la agitación del disolvente y otros parámetros. Estando dados un período de tiempo, un calentamiento y/o un pH suficientes, unas reacciones de condensación conducirán a la aglomeración de partículas o cadenas en curso de crecimiento hasta que, finalmente, se forme un gel. El gel puede ser visualizado como un número muy grande de moléculas precursoras reticuladas que forman una fase sólida continua, con un tamaño a la escala macroscópica, que encierra a una fase líquida continua que se compone de la restante solución. En las etapas finales del proceso de sol y gel, el disolvente encerrado es eliminado, generalmente por desecación, y las moléculas precursoras se reticulan (por un proceso denominado envejecimiento) dando como resultado el deseado material sólido poroso.

La síntesis por un proceso de sol y gel del óxido inorgánico del presente invento ofrece la ventaja de unas condiciones de tratamiento suaves (baja temperatura, baja presión, suave valor del pH) que no perjudicarán de manera significativa a las propiedades mecánicas del miembro estructural de HPPE. También, constituye otra ventaja un alto nivel de control con respecto de la resultante estructura, particularmente en lo que se refiere a las propiedades de porosidad y biorresorbibilidad.

La porosidad del revestimiento de óxido inorgánico se puede controlar según un cierto número de maneras diferentes. En el proceso de sol y gel más simple, no se le añade al sol ningún agente porógeno especial y la porosidad del revestimiento sólido final es determinada por la cantidad y el tipo de ramificación o aglomeración del precursor antes de la gelificación. El tamaño medio de poros, el volumen y el área de superficie de las composiciones del tipo de sol y gel porosas aumentan con el tamaño y el tipo de las moléculas precursoras antes del tratamiento por un proceso de sol y gel.

La porosidad del revestimiento de óxido inorgánico puede ser manipulada también añadiendo unos materiales adicionales al disolvente durante el proceso de sol y gel. La incorporación de agentes porógenos de sacrificio en el sol (particularmente los que pueden ser fácilmente eliminados mediante un calentamiento u otros métodos) es considerada generalmente como un método eficiente de obtener unos materiales sólidos porosos cuando se usan procesos de sol y gel. Unas plantillas de sacrificio se pueden usar también para crear poros en unos materiales inorgánicos formados usando unos procesos de sol y gel, tales como los que usan unas moléculas anfífilas capaces de auto-ensamblarse en solución.

Los revestimientos del tipo de sol y gel producidos pueden ser porosos. Sin embargo, una forma de realización preferida del artículo comprende un revestimiento producido por un proceso de sol y gel con una porosidad relativamente baja, de manera preferible de menos que 30 % en volumen de poros, de manera más preferible de menos que 15 % en volumen de poros y de manera sumamente preferible de menos que 10 % en volumen de poros, en relación con el volumen total del revestimiento producido por un proceso de sol y gel.

El óxido inorgánico se selecciona de manera preferible entre el conjunto que consiste en óxidos de silicio, óxidos de aluminio, óxidos de titanio y óxidos de zirconio. Es sumamente preferido un artículo en el que el óxido inorgánico es un óxido de silicio. Este tipo de óxido inorgánico se adhiere bien al miembro estructural constituido a base de filamentos de HPPE, y además de ello no afecta de una manera sustancial a las deseadas propiedades de resistencia mecánica y flexibilidad altas. La composición de revestimiento puede ser también un óxido inorgánico mesoporoso. Los óxidos inorgánicos mesoporosos se pueden obtener usando un componente de plantilla de sacrificio generadora de poros. Los óxidos inorgánicos mesoporosos pueden comprender unos canales interconectados de una manera sustancialmente continua.

En ciertas formas de realización del presente invento, el óxido inorgánico puede ser formulado juntamente con un agente que modifique alguna característica del óxido. Unos apropiados compuestos se seleccionan entre el conjunto que se compone de agentes hidrófobos, agentes modificadores de las cargas eléctricas, agentes biocompatibles, agentes intensificadores de las propiedades mecánicas, agentes que modifican la afinidad para un material bioactivo, la capacidad de almacenamiento, y combinaciones de éstos. En una forma de realización, el agente de modificación es un silano modificado con radicales orgánicos.

De acuerdo con el invento, uno o más agentes biológicamente activos se incorporan en el material de revestimiento antes de, durante o después de que se haya aplicado el revestimiento a la superficie del miembro estructural. El agente biológicamente activo puede ser cualquier agente orgánico, inorgánico o vivo que sea activo biológicamente. Unos apropiados agentes biológicamente activos incluyen una proteína, un polipéptido, un polisacárido (p.ej. heparina), un oligosacárido, un mono- o disacárido, un compuesto orgánico, un compuesto metálico orgánico o un compuesto inorgánico. Puede ser también una célula viva o muerta, una bacteria, un virus, o una parte de estos organismos. Puede ser una molécula activa biológicamente tal como una hormona, un factor de crecimiento, un virus que produce factores de crecimiento, un agente inhibidor de factores de crecimiento, un receptor de factores de crecimiento o un gen funcional por completo o parcialmente. Los agentes biológicamente activos incluyen los que son especialmente útiles para una terapia a largo plazo, tales como un tratamiento hormonal, por ejemplo una contracepción y una terapia por reemplazo de hormonas, y para el tratamiento de enfermedades tales como una osteoporosis, un cáncer, una epilepsia, la enfermedad de Parkinson y un dolor. Los apropiados agentes activos biológicamente pueden comprender también agentes antiinflamatorios, agentes anti-infecciosos (p.ej. antibióticos y agentes antivíricos), agentes antimicrobianos, analgésicos y combinaciones de analgésicos, agentes anti-asmáticos, agentes anticonvulsivos, antidepresivos y anti-diabéticos, y agentes usados para otras enfermedades.

En una forma preferida de realización del invento, el artículo está caracterizado por el hecho de que el compuesto biológicamente activo comprende un agente antimicrobiano. En la ligación de tejidos por ejemplo, la incorporación de un agente antimicrobiano ayudará a evitar infecciones y por lo tanto favorecerá una curación. De acuerdo con otra forma preferida de realización, el artículo, y en particular el revestimiento del mismo, es portador de más de un agente biológicamente activo.

El revestimiento de óxido inorgánico puede ser ajustado a medida de los deseos para liberar el agente o los agentes biológicamente activo(s) formulado(s) en él, a una velocidad o tasa controlada en condiciones in vivo.

Una forma de realización particularmente preferida del artículo de acuerdo con el invento está caracterizada porque el revestimiento comprende una capa de soporte en contacto directo con la superficie del miembro estructural. Dicha capa de soporte puede ser prevista sobre el o los filamento(s) del miembro estructural mediante un tratamiento previo del mismo, que incluye el proceso de injertar sobre el o los filamento(s) de HPPE apropiados restos reactivos, de manera preferible unos restos acrílicos, mediante una oxidación química, mediante una deposición en plasma, incluyendo una deposición en plasma a la presión atmosférica y en vacío, así como por otros métodos apropiados. Ha resultado que el método preferido de aplicar una capa de soporte al miembro estructural comprende una deposición en plasma en vacío. Este método permite en particular introducir los restos reactivos dentro del miembro estructural, es decir sobre la mayoría de los filamentos del mismo, sin disminuir sustancialmente la tenacidad de los filamentos.

Es particularmente preferido un artículo, en el que la capa de soporte comprende una capa porosa, que a su vez comprende átomos de carbono. Dicha capa es producida con facilidad mediante una deposición en plasma, de manera más preferible mediante una deposición en plasma en vacío. La porosidad es creada de manera preferible en la capa de soporte. En un método preferido, una porosidad es creada por ataque químico con gases. Se prefiere particularmente atacar químicamente con NH_3 y/o CO_2 gaseosos con el fin de funcionalizar a la superficie, puesto que esto mejora la adhesión de la capa de soporte al substrato y/o al revestimiento biodegradable. M. M. Hossain y colaboradores (Plasma Process. Polym. 2007, 4, 471-481) describen una técnica basada en una polimerización en plasma y un ataque químico en plasma que se realizan simultáneamente para producir y depositar dicha capa porosa sobre materiales textiles de poliésteres.

Una forma de realización ventajosa particular del artículo está caracterizada porque el óxido inorgánico es incorporado sustancialmente en (los poros de) la capa de soporte. Se encontró que una deposición en plasma en vacío es beneficiosa en particular para la incorporación del óxido inorgánico en los poros de la capa de soporte.

El hecho de proporcionar una capa de carbono porosa mediante una deposición en plasma en vacío en combinación con una síntesis del tipo de sol y gel del óxido inorgánico del presente invento ofrece la ventaja de unas suaves condiciones de tratamiento que no perjudicarán significativamente a las propiedades mecánicas del miembro estructural de HPPE. También, es otra ventaja un alto nivel de control sobre la resultante estructura, particularmente en lo que se refiere a las propiedades de porosidad y biorresorbibilidad. El miembro estructural de un preferido artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con el invento tiene una pérdida de tenacidad con relación a un miembro estructural sin ningún revestimiento de soporte y/o ningún revestimiento biodegradable de menos que un 25 %, con más preferencia de menos que un 10 % y con suma preferencia de menos que un 5 %.

Se encontró además que el hecho de combinar una polimerización en plasma (en vacío) de etileno gaseoso y un ataque químico con gases para crear una porosidad en una única etapa de proceso permite conseguir un espesor total relativamente bajo de la capa de revestimiento. Aunque el espesor relativo del revestimiento con respecto a las dimensiones del miembro estructural y/o de los filamentos de HPPE se puede hacer variar dentro de amplios límites, se prefiere un espesor relativamente bajo de la capa de revestimiento. Si la capa de revestimiento es demasiado gruesa en relación con el miembro estructural y/o los filamentos de HPPE, la flexibilidad del miembro y/o de los filamentos se vuelve demasiado baja, pero esto será generalmente dependiente del uso, y del tamaño o de las dimensiones, del miembro y/o de los filamentos.

Las suturas más pequeñas tienen típicamente un diámetro situado en el intervalo de 20 a 200 micrómetros si se considera que ellas son virtualmente circulares, mientras que unas suturas quirúrgicas o unos cables ortopédicos de mayor tamaño pueden tener unos diámetros hasta de 1 a 3 mm, o incluso más altos. En una forma preferida de realización del artículo de reparación de acuerdo con el invento, la masa del revestimiento es de menos que un 50 % de la masa total de los filamentos revestidos, de manera más preferible de menos que un 30 %, de manera incluso más preferible de menos que un 10 %, y de manera sumamente preferible de menos que un 5 % de la masa total de los filamentos revestidos, por ejemplo de menos que un 1 % de la masa total de los filamentos revestidos. En una forma preferida de realización, la masa del revestimiento es de más que aproximadamente un 0,1 % de los filamentos revestidos, y de manera preferible de más que aproximadamente un 1 % de la masa total de los filamentos revestidos. Son posibles unos valores más altos, particularmente si se requiere un agente biológicamente activo grande o si se requiere una alta carga del componente biológicamente activo. La masa del revestimiento es definida como la masa del revestimiento en su estado (secado) final, es decir después de una eliminación sustancial del disolvente del proceso de sol y gel, e incluye la masa del revestimiento biodegradable y del revestimiento de soporte, si fuesen pertinentes. La cantidad relativamente pequeña de revestimiento en las formas de realización sumamente preferidas mantiene flexibles a los filamentos, y además mejora la integridad del revestimiento. Esto es importante, puesto que una liberación prematura del agente biológicamente activo por rotura del revestimiento cuando se maneja el artículo de reparación por ejemplo, es indeseable. Para la mayor parte de las aplicaciones, un artículo de acuerdo con el invento comprende de manera preferible un revestimiento que tiene un espesor de a lo sumo 100 nm, de manera más preferible de a lo sumo 80 nm, y de manera incluso más preferible de a lo sumo 60 nm. Un espesor del revestimiento de por lo menos 1 nm, y de manera preferible de por lo menos 5 nm, tal como por lo menos 20 nm, es preferido para mantener una alta flexibilidad del artículo revestido, mientras que se mantiene bajo el riesgo de fallo mecánico. En una forma de realización particularmente preferida del artículo de reparación, el revestimiento tiene un espesor comprendido entre 1 y 50 nm y/o los filamentos tienen una densidad lineal de desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 10 dtex por filamento. Esta forma de realización proporciona una combinación óptima entre la flexibilidad y la manejabilidad del artículo, y la integridad del revestimiento. El espesor del revestimiento total es definido como el espesor del revestimiento biodegradable y del revestimiento de soporte, si fuesen pertinentes. En la última forma de realización, una parte del revestimiento biodegradable se puede incorporar en los poros de la capa de soporte.

Unos revestimientos muy gruesos pueden ser por ejemplo ventajosos cuando el producto de reparación quirúrgica comprende un grueso monofilamento o hilo similar a monofilamento que tiene por ejemplo un diámetro de desde aproximadamente 50 a 250 µm. En este caso pueden ser ventajosos unos revestimientos gruesos que tienen un espesor de por ejemplo 100 nm hasta 10 µm. Dichos revestimientos gruesos tienen la ventaja de que se pueden conseguir unas cargas muy altas del compuesto biológicamente activo así como se pueden incorporar fácilmente en el revestimiento unas moléculas muy grandes, tales como por ejemplo factores de crecimiento, antibióticos, etc,

El revestimiento del artículo de acuerdo con el invento puede cubrir el miembro estructural como un todo; es decir puede formar una funda alrededor del miembro estructural. El revestimiento puede cubrir sustancialmente también a la superficie total de los filamentos, aumentando de esta manera la superficie aérea del revestimiento, y por lo tanto también el área de interacción del agente biológicamente activo con las partes fisiológicas circundantes. Incluso cuando se usan las pequeñas cantidades de las formas de realización preferidas más arriba descritas, apareció como posible cubrir sustancialmente la superficie total de los filamentos.

De manera preferible, el espacio entre los filamentos del miembro estructural no es llenado o es llenado solamente poco; es decir que la mayor parte de los filamentos se pueden mover o desplazar unos con relación a los otros, o pueden ser separados unos de otros. Esto se puede examinar, por ejemplo, después de haber cortado el miembro estructural para abrirlo en la dirección longitudinal. La ventaja de esto es que la flexibilidad del miembro estructural

sigue siendo favorable, también para miembros de mayor diámetro (o tamaño de sutura), tales como multifilamentos. El artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con el invento muestra una alta resistencia a la tracción o tenacidad, y de manera preferible tiene una tenacidad de por lo menos 10 cN/dtex, de manera más preferible de por lo menos 15, 20, 25, 28 cN/dtex, o incluso de más que 30 o 40 cN/dtex.

En todavía otra forma de realización del invento, el artículo de reparación quirúrgica es una cinta o una película y el HPPE está comprendido en la cinta o película. La cinta o película es aquí considerada como un monofilamento de HPPE incluso aunque la cinta o película puede tener un tamaño y una forma mucho mayores que los monofilamentos típicamente usados en un hilo de HPPE multifilamentoso, tal como éste es extrudido a partir de una masa fundida o una solución a través de un orificio de hilatura (cuyo orificio de hilatura puede ser bastante grande y por ejemplo rectangular). Dicha cinta o película puede ser producida por ejemplo alimentando un polietileno, de manera preferible un polietileno de peso molecular ultraalto, a una extrusora, extrudiendo una cinta o una película a una temperatura situada por encima del punto de fusión del HPPE y estirando la cinta o película polimérica extrudida en un sentido unidireccional o biaxial. Si se desea, antes de alimentar el polietileno a la extrusora, el polietileno se puede mezclar con un compuesto orgánico líquido apropiado, tal como por ejemplo decalina o una parafina, por ejemplo para formar una solución, una suspensión o un gel, tal como se da el caso de manera preferible cuando se usa un UHMWPE. En una forma de realización secundaria de esta forma de realización del invento, el artículo de reparación quirúrgica es una membrana porosa, de manera preferible una membrana porosa de HPPE, cuya membrana se puede producir por ejemplo de acuerdo con el documento EP 500 173 o EP 504 954 y subsiguientemente se puede revestir con un revestimiento que comprende un sol y gel, como se ha descrito en otro lugar.

Otra manera de producir cintas o películas consiste en usar un proceso en estado sólido que comprende las etapas de calandrar un HPPE pulverulento a una temperatura elevada para formar una cinta o película coherente, seguida por estirar la cinta o película en un sentido unidireccional o biaxial.

En otra forma de realización, el artículo es un cable ortopédico, muy apropiado para ser usado con el fin de mantener juntas a las partes de un hueso, por ejemplo.

El invento se refiere específicamente además al uso de un miembro estructural como se ha definido y descrito anteriormente en diversas formas de realización, para producir un artículo de reparación quirúrgica que tiene una ventajosa combinación de, entre otras características, una alta resistencia a la tracción, unas propiedades de liberación controlada y una biocompatibilidad.

De manera preferible, el artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con el invento comprende una malla, una tela, una sutura quirúrgica y/o un cable médico. Los cables médicos incluyen pero no se limitan a cables ortopédicos, cables de cierre del esternón, y otros similares. El invento se refiere también a un estuche de partes que contiene dicho cable médico y un miembro de fijación para el uso en cirugía. En otra forma preferida de realización, el invento se refiere a un estuche de partes que contiene dicha sutura quirúrgica y una aguja quirúrgica para el uso en cirugía. En todavía otra forma de realización preferida, el invento se refiere a un estuche de partes que contiene dicha sutura quirúrgica y un ancla para el uso en cirugía.

El artículo del invento es particularmente útil en un método de tratamiento quirúrgico.

El invento se refiere además a un método de producir un artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con el invento, comprendiendo el método las etapas de preparar una solución de moléculas precursoras de un óxido inorgánico en un disolvente apropiado, hidrolizar la solución, revestir un miembro estructural precursor, que puede o no comprender ya un revestimiento de soporte, y que contiene un monofilamento o varios multifilamentos de HPPE con la solución hidrolizada obtenida de esta manera, y tratar térmicamente los filamentos revestidos a una temperatura apropiada para formar un revestimiento del tipo de sol y gel del óxido inorgánico sobre la superficie del miembro estructural y/o sobre la superficie de los filamentos.

La estructura de un miembro precursor para emplearse en el método de acuerdo con el invento no es particularmente crítica. Unas construcciones apropiadas de filamentos de HPPE incluyen unos hilos multifilamentosos retorcidos, o unas construcciones trenzadas, tejidas en telar o tricotadas, o una construcción híbrida. De manera preferible, se usa un precursor trenzado, puesto que éste tiene más coherencia inicial y es más fácil de manejar. Unos apropiados precursores trenzados incluyen unas trenzas circulares o tubulares, pero también se pueden emplear unas construcciones de trenzas espiroidales o de trenzas planas. En general, para producir unos artículos de reparación relativamente delgados, se prefiere una simple construcción de precursor, mientras que para artículos más gruesos se pueden emplear unas construcciones más complicadas, tales como una construcción de cuerda forrada (en inglés kern-mantle) (filamentos retorcidos en un conjunto de núcleo y funda trenzada), o cuerdas de trenza sobre trenza (también denominadas doblemente trenzadas),

En el método, el revestimiento de óxido inorgánico derivado de un proceso de sol y gel es producido de manera preferible a partir de una solución que comprende agua, unas moléculas precursoras de un alcóxido o silicato inorgánico y un alcohol inferior como disolvente, tal como por ejemplo etanol. Un ácido o una base se usa como un catalizador, y dicho sol es secado, después de la etapa de revestimiento.

Típicamente se usa un alcóxido, y de manera preferible tetraetoxisilano (TEOS) para producir el revestimiento de óxido inorgánico derivado de un proceso de sol y gel. Si se usa un silicato inorgánico para preparar el SiO_2 derivado del proceso de sol y gel, éste es de manera preferible un silicato de sodio o potasio. El alcohol inferior es de manera preferible etanol. Con el fin de influir sobre las propiedades del revestimiento del tipo de sol y gel, la composición del sol puede ser modificada. Las modificaciones se dirigen de manera preferible a añadir otros compuestos precursores, de manera preferible unos silanos provistos de grupos colgantes para mejorar la flexibilidad, cambiar el contenido de agua, cambiar el contenido de alcóxido o de silicato inorgánico, cambiar la cantidad de alcohol, ajustar el pH por adición de un ácido o de una base, para cuya finalidad se emplea de manera preferible el ácido o la base que se ha usado como catalizador, cambiar el tipo de compuesto precursor, y modificar la cantidad de agente bioactivo, opcionalmente añadido a la solución, modificar la relación molar de agua al alcóxido o silicato inorgánico, y/o la relación del alcohol al alcóxido o silicato inorgánico, y cualquier combinación de estas etapas.

En un método preferido de acuerdo con el invento, la solución de las moléculas precursoras comprende menos de 20 % en masa de moléculas precursoras. El consiguiente espesor del revestimiento puede ser en este caso relativamente pequeño, del orden de 50-100 nanómetros, lo que proporciona muchas ventajas. Desde luego, dicha forma de realización del revestimiento no se rompe ni desmenuza con facilidad a partir del miembro estructural, y no se perjudica mucho la flexibilidad del artículo de reparación.

El pH inicial de la solución se puede seleccionar dentro de un amplio intervalo, pero se presentan ventajas cuando el pH inicial es de desde 0,5 hasta 12,0, de manera preferible de desde 3,5 a 5,0, y de manera sumamente preferible es de aproximadamente 4,0. Para obtener los mejores resultados, la relación molar de agua al alcóxido o silicato inorgánico se selecciona entre 0,5 y 10, y de manera preferible entre 1,5 y 7,5. La relación molar de alcohol al alcóxido o silicato inorgánico se puede escoger dentro de amplios intervalos, pero de manera preferible es de más que 10 y de manera más preferible es mayor que 100, incluso de manera más preferible es mayor que 200, incluso de manera todavía más preferible es mayor que 400, y de manera sumamente preferible se selecciona entre 10 y 500.

El hecho de revestir un miembro estructural precursor que contiene una pluralidad de filamentos de HPPE con la solución hidrolizada obtenida de esta manera, se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la especialidad, tal como por ejemplo revistiendo por inmersión o revistiendo por atomización. El espesor final del revestimiento del tipo de sol y gel de un óxido inorgánico se puede controlar y optimizar diluyendo la solución, específicamente añadiendo más cantidad de disolvente (típicamente etanol) a la solución. El espesor del revestimiento del tipo de sol y gel puede ser también ajustado cambiando la velocidad de revestimiento por centrifugación o de revestimiento por inmersión, o cambiando la velocidad de aplicación del revestimiento, o ambas cosas a la vez.

En ciertas formas de realización de acuerdo con el presente invento, se pueden usar unas técnicas de modelado para formar una plantilla de la composición del revestimiento de sol y gel en múltiples escalas de longitud. Se pueden usar agentes porógenos de sacrificio también para modelar la deposición del revestimiento de la composición del tipo de sol y gel sobre el miembro estructural, que comprende filamentos de HPPE. Esto podría permitir la obtención de unas capas de revestimiento más gruesas sin comprometer al rendimiento de flexión.

El hecho de secar la solución, de manera preferible después de la etapa de revestimiento, se puede realizar por tratamiento térmico de acuerdo con un cierto número de métodos. Una desecación mediante el calor del medio ambiente, una desecación en vacío, una desecación electromagnética, una desecación acústica, una desecación por atomización o una desecación por congelación (liofilización) se pueden usar todas ellas. En una forma de realización preferida del método, la temperatura de tratamiento térmico está por debajo de 130ºC, de manera más preferible por debajo de 80ºC, incluso de manera más preferible por debajo de 50ºC, de manera sumamente preferible en la temperatura ambiente. Estas condiciones preferidas de temperatura se seleccionan de manera tal que los filamentos de HPPE del miembro estructural no se reblandezcan ni comiencen a fundirse, de modo tal que ellas no pierdan su orientación molecular. Unos periodos de tiempo de permanencia durante los cuales el miembro estructural precursor y el revestimiento son expuestos a la temperatura de un horno están situados por ejemplo dentro del intervalo de desde aproximadamente 30 segundos hasta aproximadamente 15 minutos. En una forma especial de realización del invento, los monofilamentos son mantenidos bajo tensión estirándolos durante la exposición al calor, de manera preferible con una relación de estiramiento de aproximadamente 1,0 a 2,5, de manera más preferible de aproximadamente 1,0 a 1,2. El espesor del revestimiento que se está formando puede ser controlado aumentando o disminuyendo la temperatura, y/o aumentando o disminuyendo el período de tiempo de permanencia. La persona experta puede encontrar unos ajustes favorables mediante experimentación rutinaria. Después de haberlo secado, el miembro estructural revestido, obtenido de manera preferible, contiene menos que

800 ppm (partes por millón) de un disolvente, de manera más preferible menos que 500, 250, o incluso menos que 100 ppm.

De acuerdo con el invento, el método para producir un artículo de reparación quirúrgica comprende la etapa de incorporar un compuesto biológicamente activo, tal como un fármaco medicinal dentro del artículo, de manera preferible dentro del revestimiento del mismo. Otra manera de incorporar un fármaco medicinal en el miembro consiste en añadir el fármaco medicinal al disolvente antes de la etapa de tratamiento térmico, pero también son posibles otras rutas. Un agente o varios agentes biológicamente activo(s) se puede(n) añadir al sol antes de la formación del gel, lo que constituye la ruta preferida. El agente o los agentes biológicamente activo(s) puede(n) ser cualquier agente que induzca una respuesta biológica en un tejido, órgano u organismo vivo, tal como se define e ilustra con anterioridad.

De acuerdo con el invento, el artículo de reparación quirúrgica es capaz de realizar un suministro prolongado, controlado y de liberación en el curso del tiempo del material bioactivo. La combinación deseada de unas velocidades relativamente rápidas de disolución del revestimiento para liberar el agente bioactivo y exponer el miembro estructural de HPPE biocompatible situado debajo de él, se consigue mediante las formas preferidas de realización del método, tal como se han descrito más arriba. El suministro (la liberación) de un material bioactivo puede comenzar después de la implantación del artículo de reparación quirúrgica, o en un momento particular después de la implantación, y de manera preferible la velocidad de suministro sigue una curva en forma de campana en el curso del tiempo, subiendo con una velocidad de suministro inicialmente lenta pero creciente exponencialmente hasta llegar a una velocidad máxima y en donde luego la velocidad disminuye exponencialmente en el curso del tiempo, terminando finalmente hasta cero. En el campo de un suministro de material bioactivo con liberación prolongada se considera deseable generalmente evitar una gran “ráfaga” de suministro de material bioactivo, en donde la mayoría del material bioactivo es suministrada en un corto período de tiempo. Este perfil de suministro preferido es conseguido proporcionando un revestimiento de acuerdo con el invento sobre un miembro estructural de HPPE.

Todavía en otra forma de realización, el invento proporciona el uso del artículo de reparación quirúrgica del presente invento para aplicaciones médicas. Unas aplicaciones médicas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, una artroplastia de articulaciones, implantes ortopédicos y espinales, por ejemplo implantes de menisco, suturas quirúrgicas, mallas por ejemplo mallas de hernias, telas, láminas tejidas en telar o no tejidas, cintas, listones, bandas, articulaciones artificiales, cables tales como cables de fijación de traumas, cables de cierre del esternón, cables profilácticos o per protésicos, largos cables de fijación de fracturas de huesos, pequeños cables de fijación de fracturas de huesos, productos similares a tubos p.ej. para el reemplazo de ligamentos, productos de bucle sinfín, y productos similares a bolsas o similares a globos, .

Ejemplos

Actividad antimicrobiana (Ejemplos 1 y 2)

Actividad antimicrobiana de diversos revestimientos de SiO_2 y triclosan de acuerdo con el invento.

Los simultáneos procesos de polimerización en plasma RF (de radiofrecuencia) y de ataque químico con gases de las trenzas de Dyneema Purity® se llevaron a cabo en la fábrica de EMPA (Swiss Materials Science & Technology, Lerchenfeldstrasse 5, CH-9014, St. Gallen, Suiza).

Ejemplo 1: Revestimiento de suturas de HPPE

Se prepararon unas formulaciones de revestimiento de SiO_2 y triclosan disolviendo 50 g/l de TEOS hidrolizado en etanol con respectivamente 0,02, 0,04 y 0,08 g/l de triclosan. Unas trenzas de HPPE (Dyneema Purity® braids (16x1x110)) se trataron previamente combinando una polimerización en plasma en vacío y un ataque químico con gases (tratamiento con C:H:N o C:H:O). Un revestimiento de SiO_2 y triclosan se aplicó subsiguientemente revistiendo por inmersión las trenzas previamente tratadas en la formulación de revestimiento de SiO_2 y triclosan. El disolvente de la formulación de revestimiento, es decir etanol, fue después de ello evaporado a 50ºC (durante 10 min) con lo que se obtuvieron unas suturas de HPPE revestidas con SiO_2 y triclosan que tenían un espesor de revestimiento de aproximadamente 10 nm.

Ejemplo 2 (a)-(e): Ensayo de la actividad antimicrobiana

Se cultivó Escherichia coli ATCC 11105 a partir de un material congelado en un medio estéril de Luria Bettani. La suspensión de bacterias tenía una concentración de aproximadamente 109 CFU (unidades de formación de colonias)/ml.

Unas placas de agar LB fueron inoculadas con 100 µl de esta suspensión bacteriana. Las suturas producidas en el Ejemplo 1 fueron cortadas a unas longitudes de aproximadamente 5 cm; se usaron unas secciones rectas de sutura. Cada sutura fue prensada dentro del agar con unos fórceps estériles con el fin de optimizar el contacto con la superficie de agar. Las placas de agar fueron subsiguientemente incubadas a 37ºC durante 24 h en un dispositivo desecador llenado con una solución salina saturada con el fin de evitar una deshidratación del agar.

La anchura de la zona de inhibición del crecimiento en ángulo recto con respecto a la longitud de la sutura fue registrada con una aproximación de 1 mm en tres sitios a lo largo de la sutura y se generaron unas imágenes fotográficas de las placas de agar.

En la Fig. 1, se reproducen unas zonas de ensayo de la inhibición de: (a) una trenza de HPPE no tratada, (b) una trenza de HPPE, previamente tratada con C:H:N sin ningún revestimiento, (c) una trenza de HPPE previamente tratada con C:H:O sin ningún revestimiento, (d) una trenza de HPPE previamente tratada con C:H:N y revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,02 g/l de triclosan), y (e) una trenza de HPPE previamente tratada con C:H:O y revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,02 g/l de triclosan)

En la Fig. 1, se observa que el crecimiento de la cepa de E. coli ensayada no es inhibido por la trenza de HPPE no tratada (Ejemplo 2 (a)), ni tampoco por las trenzas de HPPE previamente tratadas con C:H:N y C:H:O (Ejemplos 2 (b) y (c)). La aplicación del revestimiento de dióxido de silicio y triclosan (Ejemplos 2 (d) y (e)), por el contrario, da como resultado una significativa actividad antimicrobiana de la trenza.

Ejemplos 3 (A) – (F): Actividad antimicrobiana prolongada

El desarrollo de unas zonas de inhibición en el curso del tiempo para diversos revestimientos antimicrobianos de acuerdo con el invento se investigó en el Ejemplo 3.

Un cierto número de trenzas de HPPE (trenzas de Dyneema Purity® (16x1x110)) se revistieron como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 1 muestra las anchuras de las zonas de inhibición del crecimiento, obtenidas para las trenzas de Dyneema Purity® previamente tratadas con C:H:N o C:H:O, revestidas con las formulaciones de TEOS hidrolizadas, con un diferente contenido de triclosan (0,02, 0,04 y 0,08 g/l). El ensayo de la actividad antimicrobiana se realizó para unas trenzas recientemente revestidas y para unas trenzas revestidas, previamente incubadas en un agar no inoculado durante 8 días.

Muestras

3A: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:N, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,02 g/l de triclosan)
3B: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:O, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,02 g/l de triclosan)
3C: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:N, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,04 g/l de triclosan)
3D: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:O, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,04 g/l de triclosan)
3E: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:N, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,08 g/l de triclosan)
3F: trenza de HPPE previamente tratada con C:H:O, revestida con SiO_2 y triclosan (con 0,08 g/l de triclosan).

Tabla 1: Tamaño de la zona de inhibición del crecimiento (mm)

Muestra	Antes del tiempo de incubación en un agar no inoculado (días)	
	0	8
3A	17	4
3B	18	5
3C	19	8
3D	19	9
3E	21	11
3F	22	11

A partir de la Tabla 1 queda puesto en claro que todas las muestras revestidas son activas antimicrobianamente contra la cepa de E. coli ensayada, incluso después de 8 días de incubación en un agar antes del ensayo. Se encuentran unas zonas de inhibición ligeramente mayores para unos revestimientos con mayor contenido de triclosan. Las diferencias observadas se vuelven más pronunciadas para los revestimientos previamente incubados en el agar durante 8 días. Cuando las trenzas revestidas son mantenidas en el agar inoculado a 37ºC después del ensayo de la zona de inhibición, ellas permanecen exentas de bacterias durante por lo menos 3,5 meses (no fue posible un ensayo más largo debido a la calidad reducida del agar con el tiempo).

Ejemplo 4: Degradación del revestimiento

Unos revestimientos con un espesor de aproximadamente 70 nm se obtuvieron revistiendo por centrifugación unas placas de vidrio a 400 rpm (revoluciones por minuto) con unas soluciones de 40 g/l de TEOS hidrolizadas en etanol. Se prepararon unos revestimientos de diferente densidad por evaporación del disolvente de la formulación de revestimiento, es decir etanol, a diferentes temperaturas, a saber de 50 y 100ºC, después de la aplicación del revestimiento.

Los diferentes revestimientos fueron incubados en una solución salina tamponada con fosfato (PBS, acrónimo de phosphate buffered saline) a 37ºC para imitar unas condiciones in vivo. La disolución de los revestimientos se vigiló registrando la liberación de silicio en el tampón de PBS. La cuantificación del silicio se realizó mediante una espectrofotometría de absorción atómica. Se usaron como referencia unas placas de vidrio no revestidas.

En la Fig. 2, se muestra la liberación acumulada de silicio en una solución salina tamponada con fosfato a 37ºC a partir de unos revestimientos de dióxido de silicio con un espesor de 70 nm sobre unas placas de vidrio, curadas a (♦) 50ºC y (▒) 100°C durante 5 min después de la aplicación del revestimiento.

Se observa que el revestimiento curado a 100ºC es mucho más estable en el tampón de PBS a 37ºC que el revestimiento curado a 50ºC. Aproximadamente un 85 % del revestimiento curado a 50ºC se degrada después de 36 días en un tampón de PBS a 37ºC, en comparación con solamente un 24 % del revestimiento curado a 100ºC. Se esperaba una estabilidad más alta para el revestimiento curado a 100°C, puesto que un curado a temperatura más alta da como resultado una red más densa.

La liberación de unos agentes biológicamente activos tales como un agente antimicrobiano (p.ej. triclosan) o un factor de crecimiento es controlada por una combinación de una difusión a través del revestimiento del agente activo (dependiente principalmente del tamaño del agente activo y del carácter más abierto del revestimiento) y una liberación del agente activo debida a una degradación del revestimiento como se observa en la Fig. 2. A partir del Ejemplo 4 queda puesto en claro que se pueden obtener unos revestimientos con una amplia gama de perfiles de degradación por cambio de la temperatura de curado del revestimiento. Esto prueba que el invento proporciona un medio de controlar la liberación del componente activo para los revestimientos y los productos de reparación quirúrgica revestidos de acuerdo con el invento, manejando técnicamente el revestimiento de acuerdo con el deseado perfil de liberación.

Ejemplo 5: Aspecto del revestimiento y adhesión

Se usó un análisis con microscopio electrónico de barrido (SEM, acrónimo de Scanning Electron Microscopy) para averiguar la adhesión de:

i) un revestimiento de SiO_2 sobre un hilo de HPPE (hilo de Dyneema Purity® (220 dTex SGX; 2dpf) y

ii) un revestimiento de SiO_2 sobre un hilo de HPPE previamente tratado (por tratamiento con C:H:O) (hilo de Dyneema Purity® (220 dTex SGX; 2dpf).

El hilo de HPPE de i) es citado aquí posteriormente como hilo HHPE SiO_2 y el hilo de HPPE de ii) es citado aquí como hilo de HHPE CHO/SiO_2.

El hilo de HPPE SiO_2 se preparó de la siguiente manera:

Unos revestimientos de SiO_2 con un espesor de aproximadamente 10 nm fueron aplicados subsiguientemente revistiendo por inmersión el hilo previamente tratado en una solución de 50 g/l de TEOS hidrolizada en etanol que contenía 5,6 g/l de Violeta Basonyl para teñir el revestimiento. El disolvente de la formulación de revestimiento, es decir etanol, fue evaporado a 50ºC (durante 10 min) después de la aplicación del revestimiento.

El hilo de HPPE CHO/SiO_2 se preparó de la siguiente manera:

Un hilo de HPPE (hilo Dyneema Purity® (220 dTex SGX; 2dpf) fue tratado previamente combinando una polimerización en plasma en vacío y un ataque químico con gases (tratamiento con C:H:O). Unos revestimientos de SiO_2 con un espesor de aproximadamente 10 nm fueron aplicados subsiguientemente revistiendo por inmersión el hilo previamente tratado en una solución de 50 g/l de TEOS hidrolizada en etanol que contenía 5,6 g/l de Violeta Basonyl para teñir el revestimiento. El disolvente de la formulación de revestimiento, es decir etanol, fue evaporado a 50ºC (durante 10 min.) después de la aplicación de revestimiento.

Los hilos de HPPE antes mencionados, a saber el hilo de HPPE SiO_2 y el hilo de HPPE CHO/SiO_2, una vez preparados, fueron fijados con una cinta adhesiva por doble cara a un soporte de muestras de aluminio para SEM y fueron revestidas con una capa conductora de Au/Pd.

Con el fin de estudiar la adhesión del revestimiento al hilo de Dyneema Purity® previamente tratado, el hilo revestido fue prensado contra la cinta adhesiva con una placa de vidrio (2 x 5 cm). Luego el hilo fue desprendido (pelado) desde la cinta y encolado por la cara superior hacia abajo con relación a la cinta en el mismo soporte de muestras para SEM. El hilo se hizo girar en 90º para permitir una investigación de las partes del revestimiento que permanecieron sobre la cinta después de desprender (pelar) el hilo revestido.

La representación en imágenes se hizo usando un Philips CPSEM XL30 con un voltaje de aceleración de 10 kV. La representación en imágenes de los hilos de HPPE antes mencionados se realizó:

i) antes de desprender el hilo desde la cinta adhesiva por doble cara y

ii) después de desprender el hilo desde la cinta adhesiva por doble cara.

Por motivos de simplicidad, la etapa ii) anterior es citada seguidamente como “ensayo de adhesión”.

La Fig. 3 muestra el aspecto del revestimiento de dióxido de silicio teñido sobre el hilo de HPPE CHO/SiO_2 antes del ensayo de adhesión. Se observó un revestimiento uniforme.

La Fig. 4 muestra el hilo de HPPE CHO/SiO_2 después del ensayo de adhesión.

La Fig. 5 es una ampliación de la Fig. 4, que muestra el hilo de HPPE CHO/SiO_2 después del ensayo de adhesión, para el hilo previamente tratado y revestido después del ensayo de adhesión.

La Fig. 6 muestra el hilo de HPPE con SiO_2 después del ensayo de adhesión.

La Fig. 7 es una ampliación de la Fig. 6, que muestra el hilo de HPPE SiO_2 después del ensayo de adhesión.

A partir de la Fig. 4 y de la Fig. 5, se puede observar con claridad que el revestimiento de SiO_2 permanece sobre el hilo después del ensayo de adhesión. No se encontraron partes sueltas del revestimiento sobre la cinta después de haber desprendido el hilo revestido (no mostrado). Las fibrillas de polietileno se hicieron visibles después de haber desprendido el hilo revestido desde la cinta. Esto muestra que la adhesión del revestimiento de SiO_2 al hilo de Dyneema Purity® es más fuerte que la resistencia a la tracción del hilo de Dyneema Purity® en la dirección del ensayo de pelado y desprendimiento. Es altamente sorprendente el hecho de que se obtuviese dicha fuerte unión entre el revestimiento de SiO_2 y el HPPE, puesto que el HPPE es usualmente considerado como muy difícil de revestir debido a la naturaleza resbaladiza inherente del polietileno. Esto es resaltado además por el hecho sorprendente de que la integridad de la unión entre el revestimiento y el HPPE permaneció intacta después de una flexión muy rigurosa del hilo durante el ensayo.

Al comparar la Fig. 4 (hilo de HPPE CHO/SiO_2) con la Fig. 6 (hilo de HPPE SiO_2) y en particular las ampliaciones de la Fig. 4 con la Fig. 6, que se muestran en la Fig. 5 (hilo de HPPE CHO/SiO2) y en la Fig. 7 (hilo de HPPE SiO_2), respectivamente, está claro que la adhesión del revestimiento de SiO_2 había sido mejorada sorprendentemente debido al tratamiento previo con C:H:O del hilo de HPPE. Como se puede ver también al comparar la Fig 5 con la Fig. 7, esta mejoría de la adhesión del revestimiento de SiO_2 a un hilo de HPPE era muy significativa, puesto que en el caso del hilo del HPPE CHO/SiO_2 después del ensayo de adhesión (Fig. 5), las fibrillas de HPPE se hicieron visibles sin que al mismo tiempo el revestimiento de SiO_2 hubiera sido desprendido. Esta es una clara indicación de un fallo del substrato (HPPE) en vez de un fallo del revestimiento (SiO_2) como un resultado del ensayo de adhesión. En contraste con esto, cuando un hilo de HPPE no fue sometido a un tratamiento con C:H:O, el revestimiento de SiO_2 falló antes de que fallase el substrato (HPPE) (véase la Fig. 7, en donde era visible que unos trozos del revestimiento de SiO_2 habían sido pelados como resultado del ensayo de adhesión).

REIVINDICACIONES

1. Artículo de reparación quirúrgica que comprende un miembro estructural de uno o varios filamento(s) de un polietileno de alto rendimiento (HPPE), y un revestimiento biodegradable aplicado a la superficie del miembro estructural, en donde el revestimiento comprende un óxido inorgánico producido por un proceso de sol y gel, y un compuesto biológicamente activo incorporado en él.

2. Artículo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polietileno de alto rendimiento comprende un polietileno de masa molecular ultra-alta (UHMWPE).

3. Artículo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el óxido inorgánico se selecciona entre el conjunto que se compone de óxidos de silicio, óxidos de aluminio, óxidos de titanio y óxidos de zirconio, y de manera preferible es un óxido de silicio.

4. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde el compuesto biológicamente activo comprende un agente antimicrobiano o un factor de crecimiento, o una combinación de los mismos.

5. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde el revestimiento comprende una capa de soporte, que está en contacto directo con la superficie del miembro estructural.

6. Artículo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la capa de soporte comprende una capa porosa, que a su vez comprende átomos de carbono.

7. Artículo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la capa de soporte es aplicada a la superficie del miembro estructural mediante una deposición en plasma, de manera preferible mediante una deposición en plasma en vacío.

8. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 - 7, en donde el óxido inorgánico es incorporado sustancialmente en la capa de soporte.

9. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, que tienen una pérdida de tenacidad con relación a un miembro estructural sin ningún revestimiento de soporte y/o ningún revestimiento biodegradable de menos que 10 %.

10. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde la masa del revestimiento es de menos que un 50 % de la masa total del o de los filamento(s) revestidos, de manera más preferible de menos que un 30 %, incluso de manera más preferible de menos que un 10 %, incluso de manera todavía más preferible de menos que un 5 % de manera sumamente preferible de menos que un 1 %.

11. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde el revestimiento tiene un espesor total comprendido entre 1 nm y 10 µm, de manera preferible el revestimiento tiene un espesor total comprendido entre 5 nm y 100 nm, de manera más preferible comprendido entre 10 y 80 nm y de manera sumamente preferible comprendido entre 20 y 60 nm.

12. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde el revestimiento cubre sustancialmente a la superficie total del o de los filamento(s).

13. Artículo de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, siendo el artículo una malla, una tela, una sutura quirúrgica y/o un cable médico.

14. Estuche de partes que contiene un cable médico de acuerdo con la reivindicación 13 y un miembro de fijación para el uso en cirugía.

15. Método de producir un artículo de reparación quirúrgica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, que comprende las etapas de preparar una solución de moléculas precursoras de un óxido inorgánico en un apropiado disolvente, hidrolizar la solución, revestir un miembro estructural precursor que contiene uno o varios filamento(s) de HPPE con la solución hidrolizada obtenida de esta manera, y tratar térmicamente el o los filamento(s) revestido(s) a una temperatura apropiada para formar un revestimiento del tipo de sol y gel del óxido inorgánico sobre la superficie del miembro estructural y sobre la superficie del o de los filamento(s).

16. Método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la temperatura de tratamiento térmico está situada por debajo de 130ºC, de manera más preferible por debajo de 50ºC, de manera sumamente preferible en aproximadamente la temperatura ambiente.

17. Método de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en donde la solución de las moléculas precursoras comprende menos de 20 % en masa de moléculas precursoras.

18. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 - 17 en donde el o los filamento(s) comprenden uno o varios filamento(s) de UHMWPE que tiene(n) una resistencia a la tracción de más que 2,0 GPa.

19. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 - 18, en donde el o los filamento(s) tiene(n) una densidad lineal de desde 0,3 hasta 10 dtex por filamento.

Figura 1

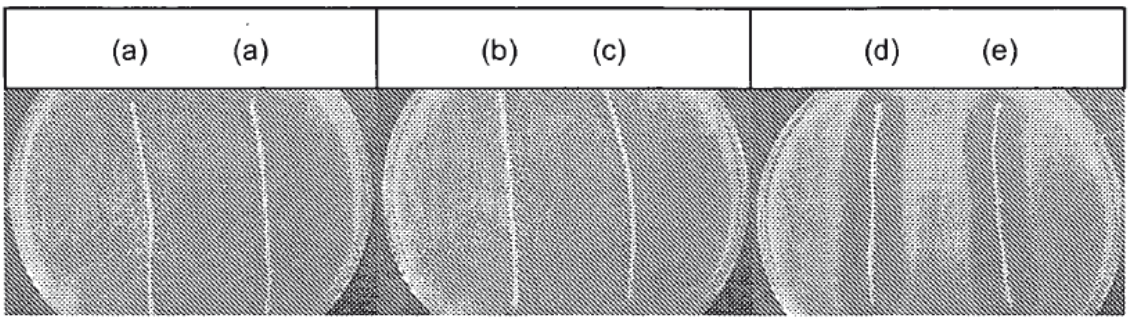

Figura 2

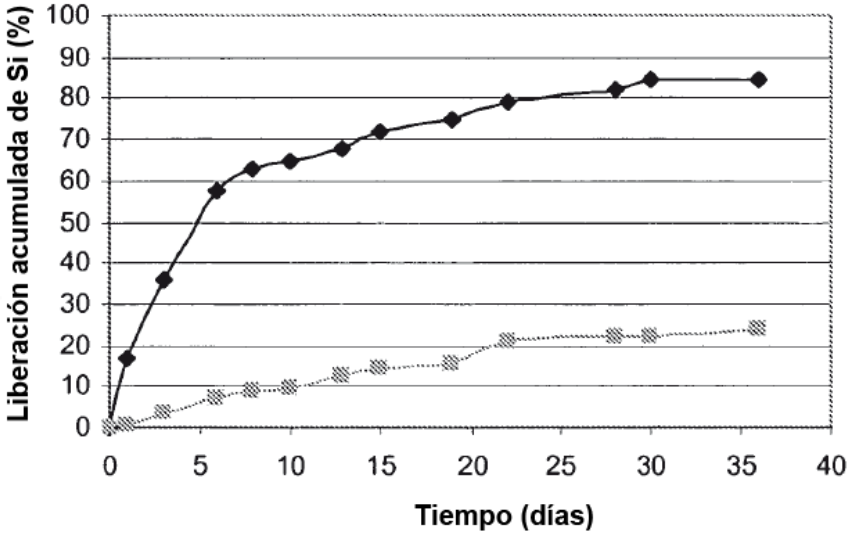

Figura 3

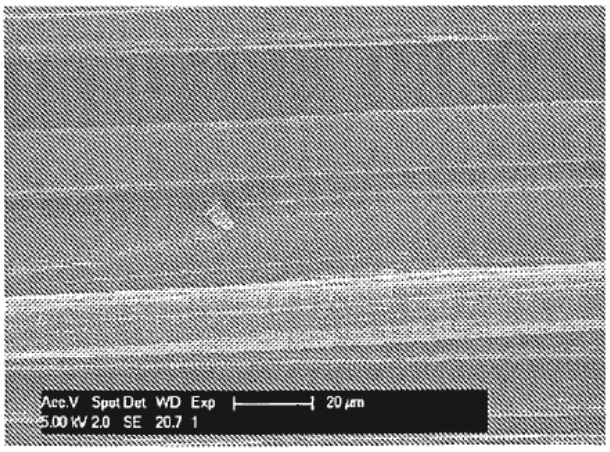

Figura 4

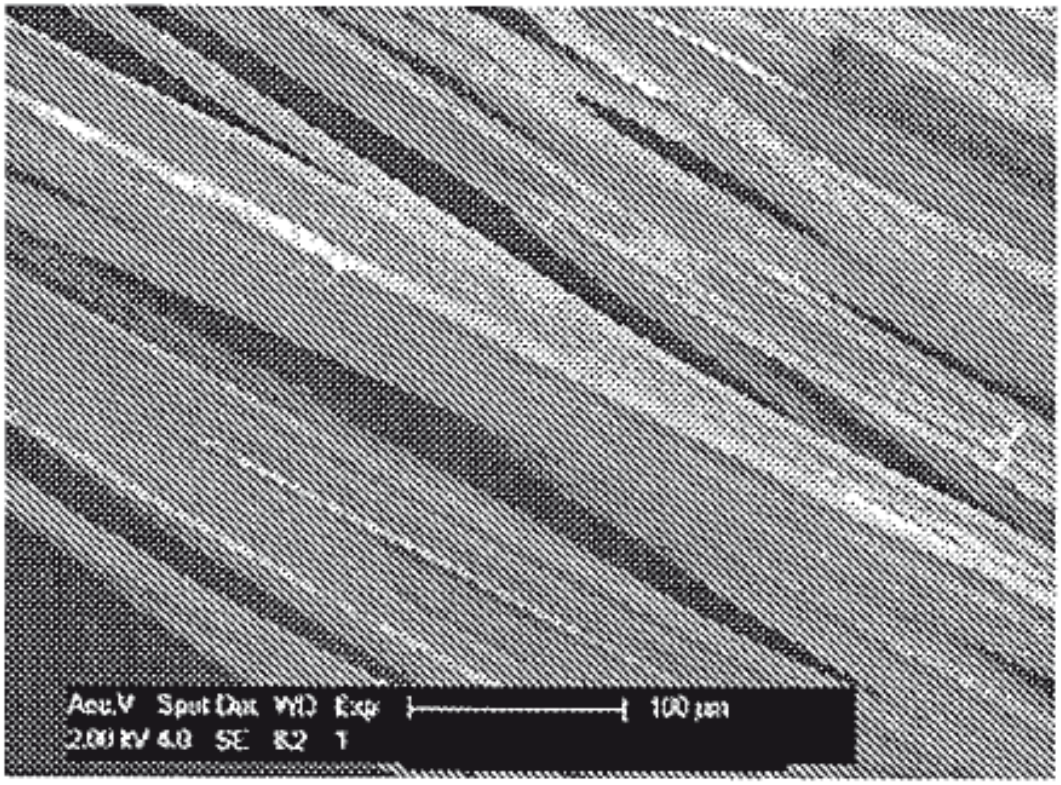

Figura 5

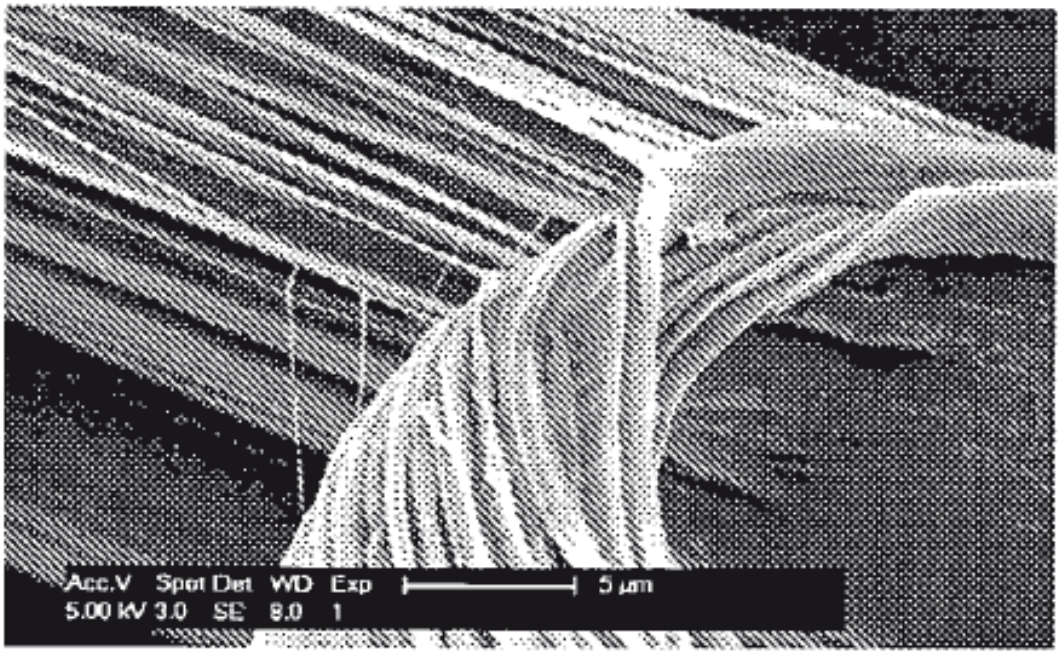

Figura 6

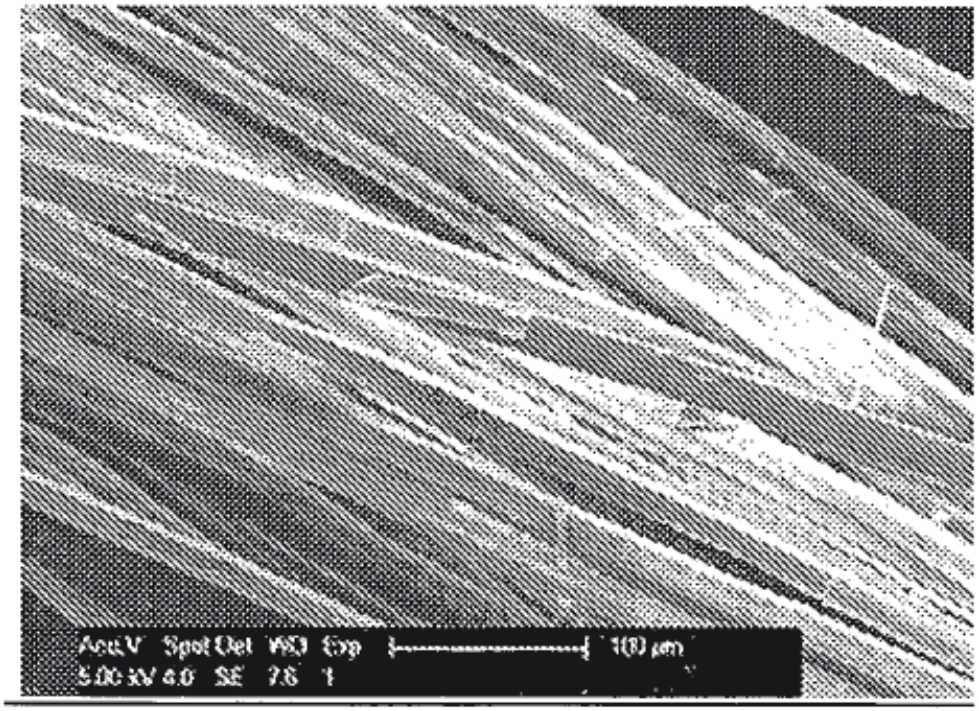
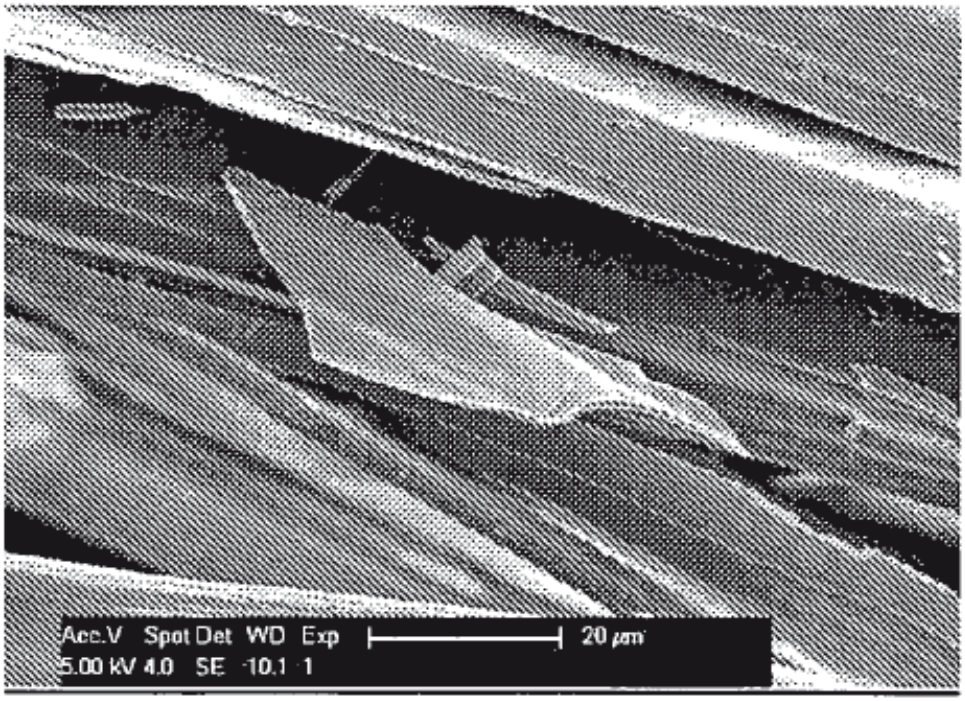
Figura 7