

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 359**

51 Int. Cl.:

A61L 17/00 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2006 E 11001404 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2359874**

54 Título: **Material de filamento antimicrobiano biocompatible**

30 Prioridad:

15.09.2005 WO PCT/EP2005/009917

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

20.11.2013

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen/Donau, DE**

72 Inventor/es:

**EGGERSTEDT, SVEN;
ODERMATT, ERICH K. y
BARGON, RAINER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 430 359 T3

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

DESCRIPCIÓN

Material de filamento antimicrobiano biocompatible

5 [0001] La presente invención se refiere a un material de filamento biocompatible con un equipamiento antimicrobiano y un procedimiento para la fabricación del material de filamento y la puesta a disposición del material de filamento para una aplicación en un organismo humano o animal.

10 [0002] En la actualidad, se realizan innumerables intervenciones a diario en cuerpos humanos o animales con fines diagnósticos o terapéuticos. En estas intervenciones se introducen en el cuerpo los más diversos implantes, particularmente materiales de filamento, temporales o duraderos, se llevan a cabo exámenes mediante sondas que permanecen en el cuerpo más o menos durante mucho tiempo, que garantizan el suministro o eliminación de sustancias mediante catéteres y también se cierran las más diversas heridas tras intervenciones médicas o lesiones. En cada una de estas intervenciones existe un riesgo notable de infección de la herida por la introducción de gérmenes patógenos en el cuerpo. Particularmente en el caso de los materiales de filamento reabsorbibles, por ejemplo para el cierre de la herida, en los que no se prevé ninguna otra intervención para retirar el cuerpo extraño reabsorbible, es sumamente importante que la herida o el material y el entorno del material permanezca libre de infecciones hasta la completa reabsorción del material o hasta la curación de la herida. Sobre todo en el periodo de las primeras dos semanas tras una intervención existe un mayor riesgo de infecciones debido a la introducción de agentes patógenos indeseados y al aumento de gérmenes patógenos a causa de la resistencia inmunitaria debilitada y del proceso de curación de heridas.

20 [0003] Por este motivo ya se han realizado muchos esfuerzos para prevenir las complicaciones debidas a gérmenes patógenos, donde se equiparon implantes con agentes activos que favorecían la resistencia inmunitaria natural y eliminaban los gérmenes patógenos introducidos o al menos debían impedir su desarrollo. De este modo, por ejemplo se conoce del documento US 4,024,872 (US 3,991,766, US 6,528,107) así como del documento WO 03/009879 la impregnación o la distribución de un depósito con un antibiótico de amplio espectro. Además, los documentos EP 350147, US 5,091,442, WO 03/009879, US 200210193879 así como el documento WO 96122914, entre otros, describen el uso de triclosán en forma de recubrimientos o aditivos en la fabricación de materiales médico-técnicos poliméricos. Los productos médico-técnicos descritos en ellos emplean todos los antibióticos específicos o antibióticos de amplio espectro o la divulgada sustancia activa antimicrobiana triclosán para la lucha contra los gérmenes patógenos. La desventaja de estas sustancias activas consiste en la generalmente conocida, y entretanto muy temida en hospitales, formación de resistencias de los microorganismos patógenos contra los antibióticos empleados.

35 [0004] Del documento US 2004/0082925 A1 se conoce un material para apósitos medicinal, que está impregnado de polihexametilenbiguanida (PHMB).

40 [0005] También para triclosán, para el cual hasta ahora se había asumido un mecanismo de acción no específico, se dio a conocer en el final de los años 90 un mecanismo de acción específico que interviene en la síntesis de ácidos grasos de las bacterias. Por esta especificidad del efecto del agente de triclosán existe el riesgo de que las cepas microbianas desarrollen resistencias en el caso de concentraciones eficaces de triclosán no bactericidas, como se aplican sobre todo en el revestimiento de productos empleados temporalmente como catéteres, guantes o similares. Además, existe el riesgo de la formación de resistencias cruzadas, es decir, que las bacterias pueden hacerse resistentes también a antibióticos determinados.

45 [0006] Por tanto, el objeto de la presente invención es presentar un material de filamento biocompatible con un equipamiento antimicrobiano no específico pero, no obstante, altamente eficaz, que impida la colonización a través de gérmenes patógenos e impida a la vez la formación de resistencia al equipamiento antimicrobiano.

50 [0007] Este objeto se resuelve con un material de filamento biocompatible con un equipamiento antimicrobiano, particularmente en forma de una capa superficial, donde el equipamiento presenta polihexametilenbiguanida (PHMB) como componente antimicrobiano eficaz no específico. El material de filamento, incluido el equipamiento antimicrobiano, se encuentra preferiblemente en forma seca.

55 [0008] Una ventaja del material de filamento provisto de PHMB es el mecanismo de acción no específico de PHMB frente a los gérmenes patógenos, que excluye el riesgo de la formación de resistencia a los componentes PHMB. La PHMB es bastante compatible y se utiliza en la depuración del agua de piscina, sin que se conozcan efectos secundarios indeseados sobre el organismo humano. El material de filamento según la invención con una capa antimicrobiana preferiblemente superficial presenta polihexametilenbiguanida (PHMB) como componente eficaz antimicrobiano no específico.

60 [0009] En una forma de realización se puede prever según la invención que el equipamiento antimicrobiano presente, junto con la PHMB, otros componentes antimicrobianos específicos o no específicos. El material de filamento según la invención presenta preferiblemente como componente eficaz antimicrobiano no específico exclusivamente polihexametilenbiguanida.

65 [0010] El material de filamento se encuentra preferiblemente como máximo en forma bidimensional. Está formado

preferiblemente de forma unidimensional o bidimensional.

5 [0011] El material de filamento puede tratarse particularmente de un material monofilar o multifilar, donde se prefiere un material de filamento multifilar. Según la invención, el material de filamento se puede tratar de un entramado, tejido de punto o género de punto, donde se prefiere un tejido de punto.

10 [0012] En otra forma de realización, el material de filamento se encuentra como tejido superficial textil, particularmente como banda o red, por ejemplo como red para hernias, donde se prefiere especialmente una banda. Preferentemente, el material de filamento se trata de un material de sutura.

[0013] En otra forma de realización de la invención, el componente eficaz antimicrobiano no específico PHMB está presente sobre la superficie del material de filamento. El material de filamento posee ventajosamente una impregnación antimicrobiana.

15 [0014] En otra forma de realización preferida está presente, el componente eficaz antimicrobiano no específico en el material de filamento y preferiblemente en la capa exterior de la superficie. El componente eficaz antimicrobiano no específico PHMB se puede introducir ventajosamente a través de disolventes en capas bajo la superficie de materiales de filamento preferiblemente hinchables.

20 [0015] Ventajosamente el PHMB está libre de ligamentos covalentes con el material de filamento. En una forma de realización especial, PHMB puede formar ligamentos iónicos con materiales aniónicos, es decir, cargados negativamente.

25 [0016] Según otra conformación de la invención, se puede disponer libremente de PHMB y es apto para la difusión especialmente en el tejido de cuerpo circundante. Según la fuerza del enlace entre el material de filamento y PHMB, el PHMB se puede liberar a través del lavado del material de filamento.

30 [0017] Preferiblemente el material de filamento es eficaz durante al menos 7 días, preferiblemente eficaz de forma antimicrobiana durante 10 hasta 14 días.

[0018] Además, según la invención se puede desear que el material de filamento sea un material bioreabsorbible. Esto se puede lograr particularmente de modo que el material de filamento presenta polímeros hidrolizables in vivo. Ventajosamente, los polímeros hidrolizables in vivo son polímeros a base de lactida, glicolida, trimetilencarbonato (TMC) y/o dioxanona, donde se prefiere especialmente que un material de filamento esté formado de polímero de lactida y/o de glicolida, preferiblemente de polímeros de glicolida. Según la invención se puede prever, por consiguiente, que la sustancia activa de polihexametilenbiguanida (PHMB) sea apta para la difusión tras la reabsorción completa o la reabsorción de las capas superficiales del material de filamento respectivamente disponible libremente y apto para difusión en el tejido. Según esta realización especial, el radio de eficacia de la PHMB no está limitada a la superficie del material de filamento del material de filamento según la invención, sino que es efectivo de forma antimicrobiana también en el entorno directo del material de filamento.

45 [0019] Según otra forma de realización, el material de filamento presenta una sustancia no bioreabsorbible, particularmente un polímero, preferiblemente polietileno y/o polipropileno. También es posible que el material de filamento sea un material parcialmente reabsorbible.

50 [0020] Ventajosamente el contenido de PHMB sobre la superficie del material de filamento provisto se encuentra entre 0,1 y 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. En el caso de la PHMB presente en el material de filamento, el contenido de PHMB en el material de filamento equipado de forma antimicrobiana, particularmente en un material de filamento polimérico, ventajosamente de 2-3000 ppm.

55 [0021] Según otra realización, el material de filamento sobre la superficie presenta un revestimiento diferente del equipamiento antimicrobiano. El revestimiento superficial puede ser reabsorbible o no reabsorbible, donde se prefiere un revestimiento reabsorbible. Ventajosamente, el revestimiento reabsorbible presenta un polímero bioreabsorbible, particularmente un polímero hidrolizable bajo condiciones in vivo. En relación a otros detalles, se remite a la descripción anterior.

60 [0022] Ventajosamente, un revestimiento puede estar previsto particularmente de un material de sutura para el aumento de la facultad de deslizamiento del material de filamento, para facilitar la aplicación. Es posible que un material de filamento no reabsorbible presente un revestimiento a partir de un material reabsorbible. Mediante el material de revestimiento reabsorbible se puede controlar el suministro y difusión del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico de la superficie del material de filamento en el tejido circundante, en cuanto el PHMB solamente es eficaz después de la reabsorción del material de revestimiento.

65 [0023] En otra forma de realización el material de revestimiento es un material no reabsorbible. Al mismo tiempo, el revestimiento del material no reabsorbible está previsto ventajosamente sobre la superficie total del revestimiento con aperturas de paso para el suministro retardado y controlado del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico

en el tejido, para garantizar el contacto entre el componente eficaz antimicrobiano no específico sobre o en el material de filamento y en el tejido circundante.

5 [0024] Ventajosamente, la proporción de material de revestimiento del material total (material de filamento incluido material de revestimiento) es de 0,1 hasta 5% en peso, correspondientemente de 1.000 ppm hasta 50.000 ppm.

10 [0025] El material de revestimiento es preferiblemente al menos un material del grupo que comprende polietileno, poliéster, silicona y poliuretano. El material de revestimiento preferentemente consta de materiales reabsorbibles que contienen lactida, glicolida, trimetilencarbonato (TMC), ϵ -caprolactona (ECL) o dioxanona, que pueden existir en forma de monómero o polímero.

[0026] Según otra configuración de la invención, el material de filamento está libre de revestimientos y el componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico se encuentra directamente en la superficie de producto.

15 [0027] Preferentemente, aprox. el 60% de la PHMB se puede liberar directamente después de la aplicación del material de filamento, mientras que aprox. el 40% de la PHMB también después de 14 días está unido todavía al material y, por consiguiente, el material de filamento posee además una actividad antimicrobiana directamente en su superficie.

20 [0028] La PHMB se encuentra en parte en una forma difícilmente soluble en un ambiente fisiológico acuoso o en agua. Mediante la aplicación de PHMB difícilmente soluble se puede alargar, por un lado, la duración de liberación de PHMB del material de filamento o de su superficie, de modo que el efecto antimicrobiano también dura un período de más de 14 días. Simultáneamente, con un suministro retardado de PHMB se puede mantener bajo su efecto citotóxico. Las combinaciones de formaciones diferentes de PHMB son especialmente ventajosas. Se sabe que la PHMB puede existir con pesos moleculares diferentes. Además se conoce que la PHMB puede existir en forma de derivados bien y menos
25 solubles en agua y solubles de forma difícil. Las mezclas de al menos dos formas de PHMB son especialmente ventajosas. De este modo se pueden ajustar el efecto antiséptico y su duración. Se prefiere una combinación de al menos una variante PHMB en una forma difícilmente soluble y al menos una variante PHMB en una forma soluble relativamente buena. De este modo, se puede difundir por ejemplo la forma soluble en el material de filamento o en las
30 fibras individuales, mientras la forma difícilmente soluble está sedimentada en la superficie. Mediante la elección de disolventes apropiados, particularmente disolventes orgánicos se pueden producir mediciones adecuadas o mezclas de solución que se encuentran particularmente en el ámbito de la concentración deseado. Las formas difícilmente solubles de PHMB adecuadas son sales de ácidos grasos con un resto de ácido graso no ramificado de 8 hasta 20 átomos de carbono. La solubilidad de los compuestos de PHMB difícilmente solubles se encuentra preferiblemente en menos de 1
35 g/l de agua, preferiblemente menos de 0,1 g/l de agua.

[0029] Si el material de filamento consta de polímeros orgánicos sintéticos, lo cual se prefiere, entonces ventajosamente se selecciona el disolvente respectivo de modo que este material de filamento no esté disuelto. Sin embargo, en muchos casos puede ser ventajoso un hinchamiento.

40 [0030] Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la fabricación de un material de filamento según la presente invención, que incluye los pasos:
- fabricación de una solución de sustancia activa del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico y un disolvente,
- transformación de PHMB de la solución de sustancia activa a y/o en el material de filamento y
45 - secado del material de filamento con la PHMB transformada.

[0031] El disolvente puede ser particularmente al menos un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol, una cetona o un disolvente aromático. Los disolventes preferidos son isopropanol, etilacetato, toluol y/o xileno, donde es especialmente preferido el etilacetato. En otra forma de realización del procedimiento según la invención, el disolvente es agua. Del mismo modo es posible que se empleen entre sí o con agua disolventes de diferentes mezclas, particularmente el disolvente aquí mencionado.

50 [0032] La concentración de la PHMB en la solución de sustancia activa depende del objetivo del componente eficaz antimicrobiano no específico. En el caso de un efecto bactericida se prefiere una concentración más alta como en el caso de un efecto bacteriostático de la PHMB. Preferiblemente, la concentración de PHMB en la solución de sustancia activa es del 0,1 hasta el 20% en peso, particularmente del 0,3 hasta el 8% en peso.

60 [0033] En una forma de realización especialmente preferida, la traslación del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico se realiza a través de la inmersión del material de filamento en la solución de sustancia activa. Como alternativa a ello, puede ser ventajosa la traslación mediante el rociado de la solución de sustancia activa sobre este material de filamento.

65 [0034] El procedimiento según la invención es preferentemente un procedimiento totalmente automatizado, particularmente un procedimiento de revestimiento totalmente automatizado. De este modo, un material de filamento presente como material de sutura, a partir de una desbobinadora, se puede transportar preferiblemente con un ojal sumergible en un baño por inmersión entre dos llamados rodillos de succión, cuya presión de apoyo se puede ajustar de

forma variable. El material de sutura se puede introducir a continuación a través de varios rodillos de metal móviles y particularmente mediante radiación IR y secador de convección. Antes del enrollamiento de hilos, el material de sutura atraviesa preferiblemente una llamada unidad de atravesamiento. El transporte de hilos está diseñado ventajosamente con una tensión del hilo constante durante todo el proceso de enrollamiento.

[0035] El procedimiento de aplicación de la solución de sustancia activa depende de la geometría y de la composición de material, particularmente la capacidad de absorción del material de filamento. En caso de formas espaciales geoméricamente exigentes se ha demostrado ventajoso el hecho de pulverizar eventualmente varias veces el material de filamento en todas las direcciones espaciales con la solución de sustancia activa, mientras que en el caso de los materiales de filamento absorbentes se prefiere un procedimiento de inmersión para empapar el material de filamento con la solución de sustancia activa.

[0036] En una configuración especial del procedimiento se sumerge un material de filamento hinchable en la solución de sustancia activa y permanece en la solución hasta que el material de filamento se hinche hasta la profundidad de penetración deseada. En este caso, la PHMB penetra con el disolvente en el interior del material de filamento. A continuación se elimina el disolvente a través del secado preferiblemente a temperatura ambiente o eventualmente a una temperatura más alta y/o presión reducida, donde la PHMB también tras la eliminación del disolvente permanece en las capas del material de filamento infladas previamente.

[0037] Según otra forma de realización del procedimiento, la solución de sustancia activa también puede ser una suspensión o emulsión de la PHMB en un medio de suspensión o emulsionante idóneo, con el que se prevé el material de filamento según la invención según el procedimiento descrito anteriormente.

[0038] En una forma de realización especial, se soluciona el componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico junto con el material de revestimiento según la invención y dispuesto a continuación sobre este material de filamento. De modo que es posible el equipamiento antimicrobiano como el revestimiento del material de filamento en una etapa de trabajo y simultáneamente se garantiza un suministro del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico en el tejido circundante inmediatamente después de la aplicación del material de filamento. Para el caso en que el revestimiento se aplique después del componente eficaz antimicrobiano no específico, es especialmente ventajoso cuando el material de revestimiento es reabsorbible, de manera que después de la reabsorción del revestimiento, la sustancia activa (PHMB) antimicrobiana pueda ser liberada.

[0039] Según el procedimiento de aplicación de la solución de sustancia activa puede variar la concentración de material de revestimiento en la solución. En una aplicación única de la solución de sustancia activa se utiliza ventajosamente una concentración de la sustancia activa más alta como en una exposición muy larga del material de filamento, particularmente en la sumersión en la solución de sustancia activa. Ventajosamente, la concentración del material de recubrimiento en la solución de sustancia activa asciende de 0,5 hasta 5% en peso, preferiblemente de 1 hasta 3,5% en peso.

[0040] Para garantizar una buena adherencia del componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico al material de filamento o una buena penetración de la solución de sustancia activa en el material de filamento, el material de filamento se puede tratar superficialmente antes de la aplicación de la solución antimicrobiana. Preferentemente el material de filamento está sujeto al equipamiento antimicrobiano de un tratamiento de superficies, particularmente a una llamada pulverización o una activación de plasma, donde se prefiere especialmente un tratamiento de plasma. Para la activación de plasma se utiliza preferentemente el procedimiento APPLD (Atmospheric Pressure Plasma Liquid Deposition). Mediante el tratamiento previo de superficies se mejora la capacidad de absorción y/o adherencia, particularmente el componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico, sobre la superficie del material de filamento.

[0041] Además, la invención comprende la puesta a disposición de un material de filamento según la presente invención para una aplicación en el organismo humano o animal. El material de filamento se puede usar tanto de forma interior como también exterior. Se prefiere la puesta a disposición para una aplicación interna en forma de un material de sutura, cinta o red, particularmente red para hernias, en el organismo humano. El material de filamento según la invención se usa preferiblemente para cerrar una herida y/o en hernias.

Descripción de las figuras:

[0042]

Figura 1: esquema de funcionamiento de una instalación de recubrimiento de hilo: de una desbobinadora 1 se transporta el hilo 2 a través de un ojal sumergible 3 en un baño por inmersión 4 entre dos rodillos de succión móviles 5, cuya presión de apriete se puede ajustar de forma variable. El hilo 2 discurre a través de varios rodillos de metal móviles 6 y se seca mediante pulverizadores IR 7 y secadores de convección 8. Antes de la bobina receptora 10, el hilo pasa por una unidad de atravesamiento 9.

Figura 2: imagen electrónica reticulada de un hilo Safil® recubierto con HCl de PHMB

Figura 3: imagen electrónica reticulada de un hilo Safil® recubierto con estearato de PHMB

[0043] Otras características de la invención resultan de la descripción consecutiva de formas de ejecución preferidas en

forma de ejemplos junto con las reivindicaciones secundarias. A este respecto, se pueden realizar las características individuales de la invención solas o en combinación entre sí. Las formas de realización descritas sirven únicamente para la aclaración y para la mejor comprensión de la invención y no se deben entender de manera restrictiva.

5 Material y métodos

[0044] Nitroprusiato (di-sodio pentaciano nitrosil (II)-dihidrato), hexacianoferrato (II) de potasio, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico (1 M), peróxido de hidrógeno (perhidrol, 30%), ácido esteárico y sulfato de hierro (II) de Merck KGaA (Darmstadt), tampón de borato (pH=11) de Riedel-de-Haen (Seelze) y polihexametilenbiguanida (abreviatura: PHMB) de Arch Chemicals GmbH (Ratingen) se refieren como solución al 20% y para los ensayos se diluye al 15%, 10%, 5% y 1%. Como material de sutura se utilizó Safil beige USP 2/0 de B. Braun.

[0045] Para los recubrimientos se utilizó una instalación de revestimiento completamente automática (véase figura 1).

15 [0046] Las imágenes electrónicas reticuladas se realizaron con un microscopio electrónico de barrido Zeiss (Oberkochen) del tipo 435 VP.

[0047] Se llevaron a cabo análisis microbiológicos en la empresa medical device testing GmbH (Ochsenhausen) para revestimientos de HCl de PHMB y en la empresa Medical Device Service Dr. Rossberger GmbH (Gilching) para los revestimientos de estearato de PHMB.

[0048] Se llevaron a cabo pruebas de citotoxicidad en la empresa Medical Device Service Dr. Rossberger GmbH (Gilching) para los revestimientos de HCl de PHMB y en NAMSA (Estados Unidos) para los revestimientos de estearato de PHMB.

25 [0049] El revestimiento se puede llevar a cabo de modo que el multifilamento se cubra sin penetración del revestimiento, en cuanto se utiliza una suspensión acuosa u orgánica de una sal de PHMB difícilmente soluble y/o tiene lugar una penetración del revestimiento en el interior del multifilamento, donde los filamentos individuales se revisten con el revestimiento.

30

Ejemplo 1: HCl de PHMB

1.1 Analítica de soluciones de HCl de PHMB

35 [0050] La analítica de PHMB ya se ha descrito en la literatura (H. Bratt, D. E. Hathway "Characterization of the Urinary Polymer-related Material from Rats given Poly[biguanidine-1,5-dihexamethylene hydrochlorid]", Makromol. Chem. 1976, 177, 2591-2606). La solución reactiva se ha producido como se explica a continuación:

40 Se mezclaron 10 ml de solución de nitroprusiato (al 10%), 10 ml de solución de hexacianoferrato (II) de potasio (al 10%) y 10 ml de sosa cáustica (al 10%) y 30 ml de agua y fueron conservados durante la noche en el frigorífico. La solución reactiva no se puede conservar durante varios días.

1.2 Analítica de soluciones PHMB

45 [0051] Para la medición de la concentración PHMB en solución se ha mezclado 1 ml de solución reactiva con 5 ml de prueba. En lugar de calentar a 45-55 °C, como se describe en la literatura, la reacción podría concluir mediante la sonorización durante 5 minutos en el baño por ultrasonido. La absorción se determinó a 530 nm con un fotómetro espectral.

1.3 Analítica de PHMB en hilos de ácido glicólico

50

[0052] Para analizar la PHMB del hilo deben destruirse previamente el ácido glicólico y eventualmente el colorante D&C violeta n.º 2 presente en el hilo como componentes que interfieren. A tal objeto se ha procedido del modo siguiente:

55 Se han introducido 6 cm de hilo en un matraz aforado de 25 ml y se han mezclado con 3 ml de ácido sulfúrico (1 M) y 3 ml de peróxido de hidrógeno (perhidrol). Las muestras se sonorizan a 70 °C en el baño por ultrasonido durante 4 h y se dejan durante algunas horas en el baño, hasta que el baño alcanza la temperatura ambiente. Con lejía de sosa se neutraliza (pH = 7) y para la destrucción de excedentes de ácido glicólico se añade 0,1 ml de una solución de sulfato de hierro (II) (0,1 M) y se sonoriza el émbolo durante otras 4 h en el baño por ultrasonido. La solución se recarga con 25 ml mediante tampón de borato (pH=11). A continuación, se mezcla y se mide 1 ml de la solución arriba mencionada con 0,2 ml de reactivo y con 1 ml de tampón de borato.

60

1.4 Revestimiento del hilo con solución de HCl de PHMB

65 [0053] En una instalación de revestimiento (compárese también figura 1) se recubrieron continuamente aproximadamente 100 m de un hilo Safil® beige (ácido poliglicólico) del tamaño USP 2/0. Como revestimiento se ha utilizado una solución acuosa de PHMB al 20%. La presión de apoyo de los rodillos de succión ha sido de 100 N; la velocidad de recubrimiento, 5 m/min y la temperatura de secado, 350 °C.

[0054] En el hilo permanecen, según la determinación analítica de 5 mediciones, $1786 \pm 143 \text{ mg/m}^2$ de HCl de PHMB.

5 [0055] Dependiendo de la concentración de revestimiento se han obtenido contenidos de revestimiento en los hilos de $90 - 130 \text{ mg/m}^2$.

1.5 Examen de la superficie

10 [0056] Para el examen de la superficie se han realizado imágenes por microscopía electrónica. Las imágenes se han obtenido con una tensión de aceleración de 20 kV, una distancia de trabajo de 25 mm y mediante la detección de electrones secundarios con una ampliación de 1060. Los círculos indican material de revestimiento (compárese también figura 2).

15 [0057] El revestimiento se manifiesta como capa granulada (compárese también figura 2). En los intersticios se pueden reconocer claramente. La adhesión se realiza de forma relativamente uniforme.

1.6 Eficacia antimicrobiana de HCl de PHMB

20 [0058] Se ha determinado una eficacia antimicrobiana según un procedimiento descrito en la Farmacopea Europea 2004. A tal objeto, 1,00 gramo de Safil del grosor de hilo USP 2/0, que ha sido revestido con una solución de PHMB, se pasa por 5 ml de solución de sal común fisiológica. A continuación, se ha inyectado la solución con 10^6 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) por gramo de material de sutura, se ha suspendido y después de una hora, después de 24 horas y después de 72 horas de tiempo de exposición se determinan a temperatura ambiente los números de gérmenes en la suspensión. De aquí se han deducido por momento, por germen y por concentración 0,5 ml y cada 100 μl y 10 μl se han preparado cultivos en placas directamente sobre placa de agar y el resto se ha filtrado por la membrana. La determinación de número de gérmenes ha tenido lugar según las condiciones de incubación con un número de gérmenes alto (> 200 UFC) sobre placa de agar, con un número bajo esperado de gérmenes a través del método de filtración de membrana.

Tabla 1. Safil beige USP 2/0 recubierta con solución de HCl de PHMB al 15%

Tiempo (días)	P. aeruginosa ATCC 9027	MRSA ATCC 33592	C. albicans ATCC 10231	MRSE CIP 105810	E. coli ATCC 8739
KMZ (inóculo)	$1,20 \times 10^6$	$1,60 \times 10^6$	$4,00 \times 10^5$	$2,60 \times 10^6$	$7,60 \times 10^6$
KMZ tras 1 h	2	9	2	15	17
KMZ tras 24 h	0	0	0	6	0
KMZ tras 72 h	0	0	0	0	0
Reducción Log₁₀	6,1	6,2	5,6	6,4	6,9

KMZ = contenido en gérmenes

30

Tabla 2. Safil beige USP 2/0 recubierta con solución de HCl de PHMB al 10%

Tiempo (días)	P. aeruginosa ATCC 9027	MRSA ATCC 33592	C. albicans ATCC 10231	MRSE CIP 105810	E. coli ATCC 8739
KMZ (inóculo)	$1,20 \times 10^6$	$1,60 \times 10^6$	$4,00 \times 10^5$	$2,60 \times 10^6$	$7,60 \times 10^6$
KMZ tras 1 h	2	9	4	57	64
KMZ tras 24 h	0	0	1	3	0
KMZ tras 72 h	0	0	0	0	0
Reducción Log₁₀	6,1	6,2	5,6	6,4	6,9

KMZ = contenido en gérmenes

Tabla 3. Safil beige USP 2/0 recubierta con solución de HCl de PHMB al 5%

Tiempo (días)	P. aeruginosa ATCC 9027	MRSA ATCC 33592	C. albicans ATCC 10231	MRSE CIP 105810	E. coli ATCC 8739
KMZ (inóculo)	$1,20 \times 10^6$	$1,60 \times 10^6$	$4,00 \times 10^5$	$2,60 \times 10^6$	$7,60 \times 10^6$
KMZ tras 1 h	13	13	11	163	35
KMZ tras 24 h	0	0	0	2	0
KMZ tras 72 h	0	0	0	0	0
Reducción Log₁₀	6,1	6,2	5,6	6,4	6,9

KMZ = contenido en gérmenes

35

Tabla 4. Safil beige USP 2/0 recubierta con solución de HCl PHMB al 1%

Tiempo (días)	P. aeruginosa ATCC 9027	MRSA ATCC 33592	C. albicans ATCC 10231	MRSE CIP 105810	E. coli ATCC 8739
KMZ (inóculo)	1,20 x 10 ⁶	1,60 x 10 ⁶	4,00 x 10 ⁵	2,60 x 10 ⁶	7,60 x 10 ⁶
KMZ tras 1 h	37	22	40	142	108
KMZ tras 24 h	0	0	0	5	0
KMZ tras 72 h	0	0	0	0	0
Reducción Log₁₀	6,1	6,2	5,6	6,4	6,9

KMZ = contenido en gérmenes

[0059] Por consiguiente, se ha demostrado una eficacia antimicrobiana eficiente contra bacterias gram positivas y gram negativas y contra unos blastomicetos para una concentración de revestimiento de 1,00 g/l de HCl de PHMB.

5. Citotoxicidad de HCl de PHMB

[0060] La prueba se ha realizado conforme a la norma EN ISO/IEC 17025. Los trozos de hilo fueron extraídos protegidos de la luz con el medio de cultivo celular DMEM-FBS durante 7 días a 37 ± 2 °C. El DMEM-FBS absorbido se ha rellenado hasta un volumen, de modo que la proporción entre superficie y volumen se corresponde con 9 cm²/ml. Como control negativo se ha incubado DMEM-FBS sin material de prueba durante 7 días a 37 ± 2 °C. Se emplea DMSO al 7,5% como control positivo. Los extractos y controles negativos se han diluido en cinco etapas con solución DMEM-FBS (proporción de atenuación 2:3). Tanto 100 µl de las soluciones diluidas de los extractos y los controles negativos así como 100 µl de los controles positivos se han añadido triplemente en cavidades de una placa de porcelana. A continuación se han añadido 50 µl de una suspensión celular (7,5 x 10⁴ células/ml) en todas las cavidades excepto en aquellas para la determinación del fondo. Por consiguiente, las concentraciones finales de los extractos han sido 66,7%, 44,5%, 29,6%, 19,8%, 13,2% y 8,8% v/v. Después, las placas han sido incubadas durante 72 ± 2 horas en aire humedecido (5% CO₂/95% aire) a 37 ± 2 °C. A continuación, el contenido en proteínas de las muestras ha sido determinado de forma colorimétrica con una longitud de onda de 550 nm (método BCA).

[0061] Como organismos de prueba se han utilizado células L929 (DSM ACC2, fibroblastos de ratón, clon de Stang L). El medio de cultivo (Dulbecco's modified Eagle Medium, DMEM) se ha revestido con un 10% de suero de ternera fetal (FBS) estratificada, 100 u/ml de penicilina (P) y 100 mg/ml de estreptomycin (S). El DMSO ha referido por Merck (Darmstadt). FBS y P/S de Biochrom (Berlín) y el kit de cuantificación de proteínas BCA de Interchim (Francia).

Tabla 5. Safil beige USP 2/0 recubiertas con solución PHMB al 1%

Prueba / dilución	Inhibición de crecimiento [%]
Control positiva	81
Control negativo	0
66,7%	10
44,5%	5
29,6%	3
19,8%	3
13,2%	2
8,8%	0

[0062] Los hilos de Safil cubiertos con una concentración (5%, 10%, 15%) más alta, presentan cierta citotoxicidad.

[0063] Tanto las pruebas antimicrobianas como también los exámenes de citotoxicidad muestran que es especialmente adecuada una concentración de revestimiento de menos del 5% particularmente del 1% como solución de recubrimiento.

Ejemplo 2: estearato de PHMB

2.1. Síntesis del estearato de PHMB

[0064] En un agitador estándar se han agitado 900 ml de agua con 10,8 g de placas de hidróxido de sodio, 88,8 g de ácido esteárico y se han mezclado con 300 ml de solución de HCl de PHMB (al 20%). A continuación, se ha calentado la suspensión durante 2 h a 80 °C, posteriormente se ha enfriado en el baño helado a 4 °C y se ha filtrado. La resuspensión por partida triple en agua con filtración sucesiva y una liofilización durante la noche ha dado como resultado un polvo amorfo, que estaba libre de suciedades según la determinación de pureza espectroscópica IR.

2.2 Revestimiento del hilo con estearato de PHMB

[0065] En una instalación de recubrimiento (compárese también figura 1) se han recubierto de forma continua aproximadamente 100 m de un hilo Safil® beige de grosor USP 2/0. Como medio de recubrimiento se ha utilizado una

solución de estearato de PHMB al 20% completamente saturada en tolueno. La presión de apoyo de los rodillos de succión ha ascendido a 100 N; la velocidad de recubrimiento 5 m/min; la temperatura de secado 350 °C. Una determinación de la concentración no ha podido llevarse a cabo con la analítica descrita en el ejemplo 1.

5 [0066] Una estimación sobre el hilo da como resultado una concentración de aprox. $90 \pm 20 \text{ mg/m}^2$.

[0067] El estearato de PHMB se disuelve difícilmente en agua (<0,1 g/l) sin embargo se disuelve mejor en cloroformo (aprox. máximo 30 g/l).

10 2.3 Examen de la superficie

[0068] Para el examen de la superficie se han realizado imágenes por microscopía electrónica. Las imágenes se han obtenido con una tensión de aceleración de 20 kV; una distancia de trabajo de 25 mm y a través de la detección de electrones secundarios con una ampliación de 2060. Los círculos de la ilustración indican material de revestimiento (compárese también la figura 3).

15

[0069] El revestimiento actúa de forma uniforme. No se reconocen granos ni sedimentaciones entre los filamentos (compárese también la figura 3). La adhesión del revestimiento es uniforme.

20 2.4 Eficacia antimicrobiana

[0070] De la prueba mencionada anteriormente se ha probado una eficacia antimicrobiana tras un almacenaje de 24 horas de un trozo de hilo alargado de 10 cm en 20 ml de una solución salina (pH=7) tamponada con fosfato tras la inoculación con 5×10^4 UFC (unidades formadoras de colonias) por germen en el momento t=0. Los resultados están clasificados en la siguiente tabla 6.

25

Tabla 6. Safil beige USP 2/0 cubierta con solución de estearato de PHMB saturada.

Tiempo (días)	P. aeruginosa ATCC 9027	S. aureus ATCC 6538	C. albicans ATCC 10231	S. epidermidis ATCC 12228	E. coli ATCC 8739
KMZ (inóculo)	$3,50 \times 10^4$	$4,20 \times 10^4$	$3,07 \times 10^4$	$9,75 \times 10^4$	$3,47 \times 10^4$
KMZ tras 0 h	$7,90 \times 10^3$	$5,00 \times 10^4$	$3,25 \times 10^4$	$8,10 \times 10^4$	$1,20 \times 10^4$
KMZ tras 24 h	$1,35 \times 10^2$	$2,65 \times 10^3$	$2,80 \times 10^3$	$5,95 \times 10^3$	$1,70 \times 10^3$
Reducción Log₁₀	2,4	1,2	1,0	1,2	1,3

KMZ = contenido en gérmenes

2.5 Citotoxicidad de estearato de PHMB

30 [0071] Para determinar la citotoxicidad, se ha producido un extracto del artículo de prueba con el Minimum Essential Medium, al cual se ha añadido el 5% de suero de ternera fetal y el 2% de antibióticos (1X MEM). Este extracto de prueba fue aplicado sobre tres monocapas confluentes separadas de fibroblastos de ratón L-929, que fueron previamente propagados en aire humedecido (5% CO₂/95% aire) a 37 ± 2 °C. Se incubaron tres monocapas separadas a 37 °C en la presencia del 5% de CO₂ durante 48 horas. Las monocapas en la muestra de prueba (hilo de Safil), en el control positivo (DMSO) y el control negativo (muestra sin hilos) han sido examinadas de manera microscópica durante 35 48 horas, para constatar variaciones en la morfología celular. En las pruebas no se puede constatar ningún signo de citotoxicidad. Sobre una escala de 0 hasta 4, el material de prueba se clasifica con 0.

0 = sin citotoxicidad

1 = citotoxicidad ligera (< 20% inhibición de crecimiento)

2 = citotoxicidad intermedia (20 - 50% inhibición de crecimiento)

3 = citotoxicidad moderada (50 - 70% inhibición de crecimiento)

4 = citotoxicidad severa (70 - 100% inhibición de crecimiento)

45 [0072] De la tabla 6 se deduce que el revestimiento posee un efecto inhibitor del crecimiento frente excitadores bacteriales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material de filamento biocompatible con un equipamiento antimicrobiano, particularmente en forma de una capa superficial, donde el equipamiento presenta como componente eficaz antimicrobiano no específico la polihexametilenbiguanida (PHMB), **caracterizado por el hecho de que** la PHMB existe al menos en dos formas diferentes, donde una forma de PHMB es difícilmente soluble en agua.
- 10 2. Material de filamento según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el material de filamento es un material monofilar o multifilar.
3. Material de filamento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** este existe como entramado, tejido de punto o género de punto, particularmente como tejido de punto.
- 15 4. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** este existe como material de sutura.
5. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el componente eficaz antimicrobiano no específico de PHMB existe sobre la superficie.
- 20 6. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** este posee efecto antimicrobiano durante al menos 7 días, preferiblemente al menos durante 10 hasta 14 días.
7. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** este presenta un polímero reabsorbible, particularmente hidrolizable, preferiblemente consta de él.
- 25 8. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** es el contenido de PHMB sobre la superficie del material recubierto va de 0,1 hasta 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.
- 30 9. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el contenido de PHMB en el material de filamento antimicrobiano asciende de 2 a 3000 ppm.
10. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el material de la superficie presenta un revestimiento diferente del equipamiento antimicrobiano.
- 35 11. Material de filamento según la reivindicación 10, **caracterizado por el hecho de que** la proporción de material de revestimiento en el material total (material de revestimiento incluido el material de filamento) asciende de 0,1 a 5% en peso.
- 40 12. Material de filamento según una de las reivindicaciones 10 o 11, **caracterizado por el hecho de que** el material de revestimiento es al menos uno del grupo que comprende polietileno, poliéster, silicona y poliuretano.
13. Material de filamento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por el hecho de que** el producto está libre de un revestimiento.
- 45 14. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la forma difícilmente soluble de PHMB es una sal de ácido graso con un resto de ácido graso no ramificado de números pares de 8 hasta 20 átomos de carbono.
- 50 15. Material de filamento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la solubilidad de la PHMB difícilmente soluble preferiblemente se encuentra en menos de 1 g/l de agua, preferiblemente en menos de 0,1 g/l de agua.
- 55 16. Procedimiento para la fabricación de un material de filamento biocompatible según una de las reivindicaciones 1 a 15, que incluye los pasos:
- fabricación de una solución de sustancia activa de un componente eficaz PHMB antimicrobiano no específico y un disolvente,
 - transformación de PHMB de la solución de sustancia activa a y/o en el material de filamento y
 - secado del material de filamento con la PHMB transformada.
- 60 17. Material de filamento biocompatible según una de las reivindicaciones 1 a 15 para una aplicación en el organismo humano o animal, particularmente en el cierre de una herida y/o en hernias.

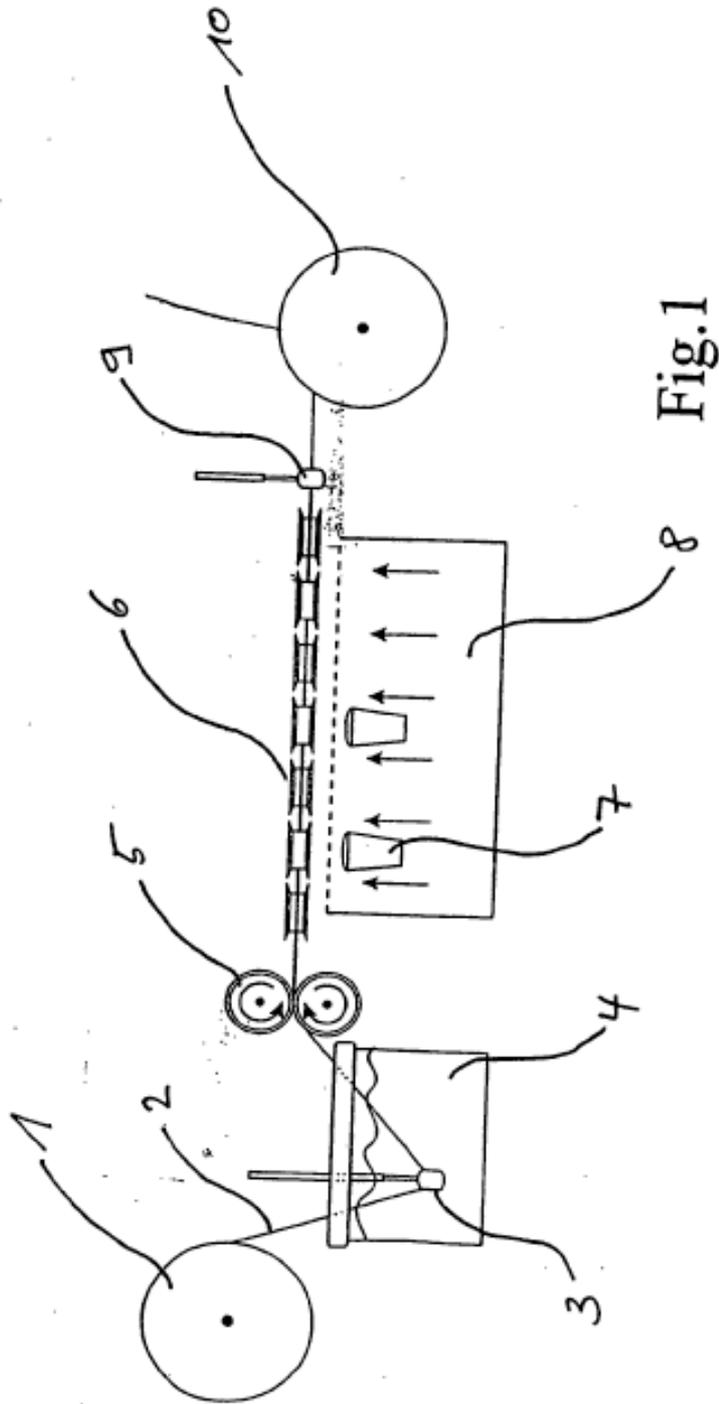


Fig.1

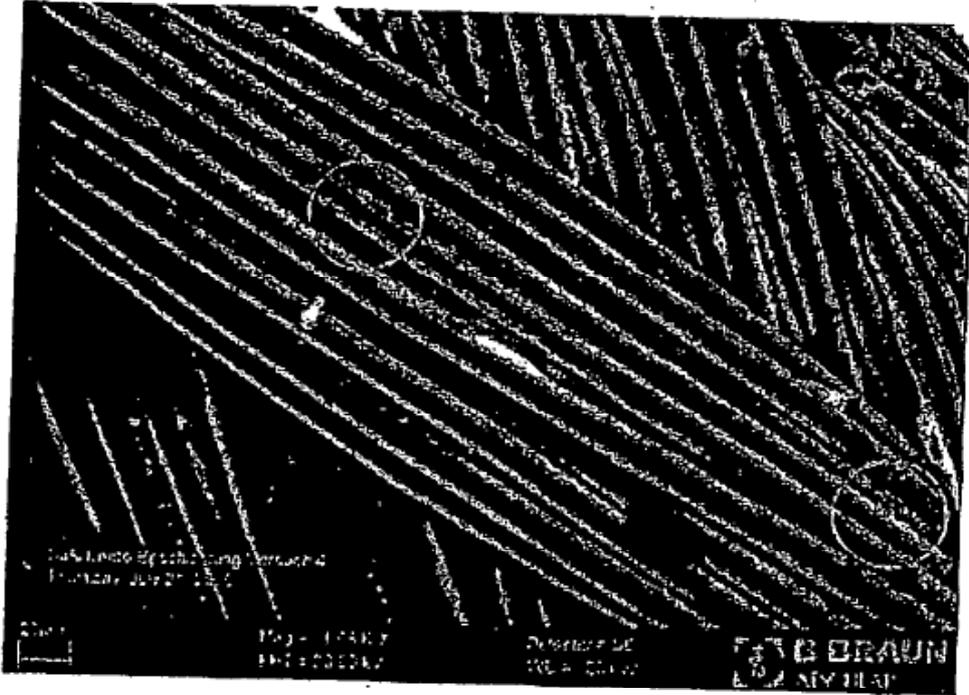


Figura 2

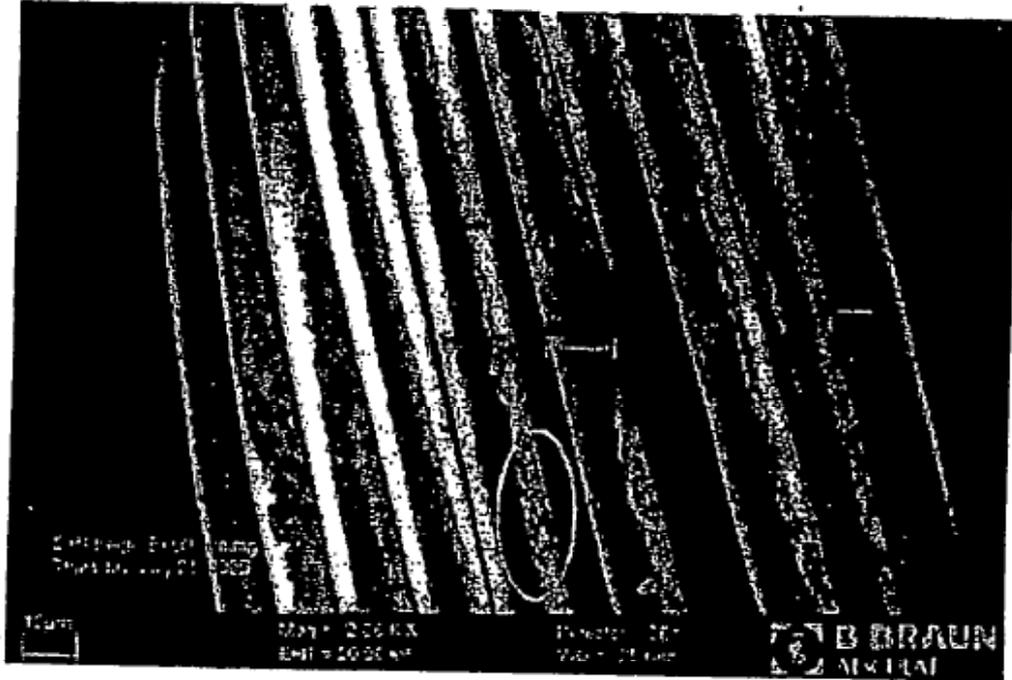


Figura 3